



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월19일

(11) 등록번호 10-2687118

(24) 등록일자 2024년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2022.08)

A61K 31/437 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7007596

(22) 출원일자(국제) 2018년08월16일

심사청구일자 2021년08월09일

(85) 번역문제출일자 2020년03월16일

(65) 공개번호 10-2020-0054204

(43) 공개일자 2020년05월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/046801

(87) 국제공개번호 WO 2019/036534

국제공개일자 2019년02월21일

(30) 우선권주장

62/546,290 2017년08월16일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02016123629 A1*

W02008067121 A2

W02008061109 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

벤더르빌트 유니버시티

미국, 테네시 37240, 내쉬빌, 웨스트 엔드 애비뉴
2201, 커클랜드 홀 305

(72) 발명자

콘 피. 제프리

미국 테네시 37027, 브렌트우드, 그레이 포인트
코트 9012

린드슬리 크레이그 더블유.

미국 테네시 37027, 브렌트우드, 워들리 파크 레
인 9281

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 19 항

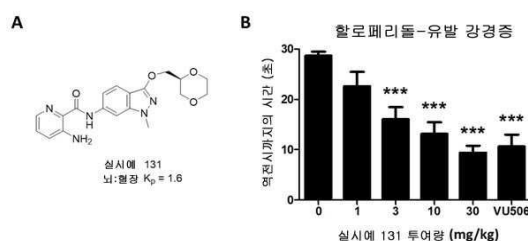
심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 MGLUR4 알로스테릭 증강제로서의 인다졸 화합물, 조성물, 및 신경 기능장애 치료 방법

(57) 요약

대사성 글루타메이트 수용체 아형 4 (mGluR4)의 알로스테릭 증강제/양성 알로스테릭 조절제로서 유용한 인다졸 화합물; 이러한 화합물을 제조하는 합성 방법; 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물; 및 예를 들면, 글루타메이트 기능장애와 관련된 신경학적 및 정신과 장애 또는 다른 질환 상태를 치료함에 있어서 이러한 화합물의 사용 방법.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/16 (2018.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 407/14 (2013.01)

C07D 409/14 (2013.01)

(72) 발명자

펠츠 앤드류

미국 테네시 37027, 브렌트우드, 오크스 드라이브
5677

니스웬더 콜린 엠.

미국 테네시 37027, 브렌트우드, 브룬스윅 드라이브
9634

캡스틱 로리 에이.

미국 테네시 37240, 내쉬빌, 커클랜드 홀 305

스피어링 폴 케이.

미국 테네시 37240, 내쉬빌, 커클랜드 홀 305

볼링어 셴

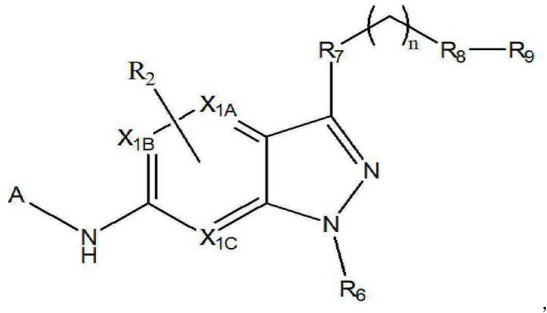
미국 테네시 37129, 머프리스보로, 엘리자 드라이브
2843

명세서

청구범위

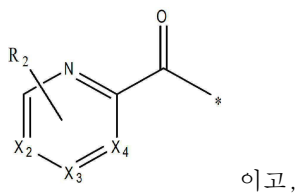
청구항 1

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



이 때:

A는



이고,

X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;

R_7 은 O 또는 -CO-이고;

R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 또는 알킬-O-이고;

R₉은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, 알킬, 또는 CH₃에서 선택되고,

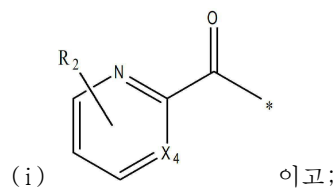
n은 0-6이고;

이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있음: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

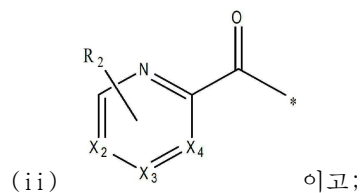
A는:



이 때

X₄는 CH, 또는 CR₁이고; 그리고

R₁은 NH₂, F, 또는 OH이고; 또는



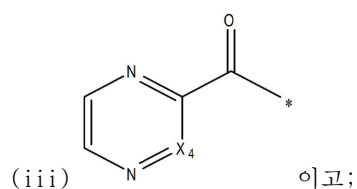
이 때

X₂: CH, 또는 CR₁이고;

X₃: CH, 또는 CR₁이고;

X₄: CH, 또는 CR₁이고; 그리고

R₁은 독립적으로 CH₃, F, Cl, NH₂, 또는 OH이고; 또는



이 때

X₄: CH, 또는 CR₁이고; 그리고

R₁은 NH₂, 또는 OH임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서, X₁은 C-Cl임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

R₈은 결합, 알킬, 또는 알킬-O-이고;

R₉는 H, 알킬, CH₃, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, CF₃, CD₂-CH₃, 또는 CD₃임을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

헤테로아릴은 치환 또는 비치환되며 아이속사줄 또는 피리딘에서 선택되고;

사이클로알킬은 치환 또는 비치환되며 사이클로프로필, 사이클로뷰틸에서 선택되고;

헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환되고 테트라하이드로피란, 옥테인, 다이옥세인, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로-싸이오피란-다이옥사이드, 테트라하이드로-티오펜-다이옥사이드, 바이사이클로헤테로아릴, 모르폴린에서 선택되며; 그리고

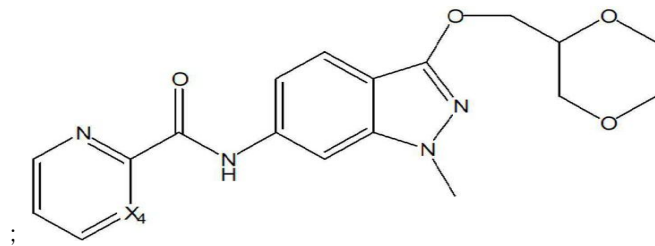
아릴은 치환 또는 비치환된 페닐임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

청구항 1, 2 또는 5 중 어느 한 항에 있어서, 헤테로사이클로알킬은 1,4-다이옥세인, 테트라하이드로피란, 다이메틸-테트라하이드로피란, 테트라 하이드로퓨란, 또는 다이메틸-테트라하이드로퓨란임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

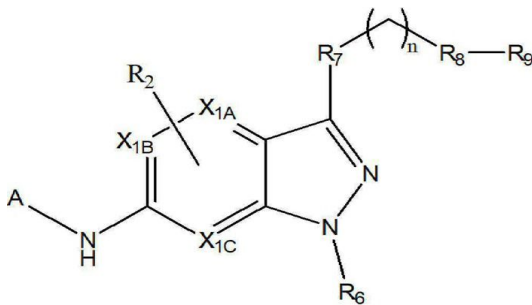
청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 다음 화학식을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.



이 때 X₄는 CH 또는 C-NH₂임.

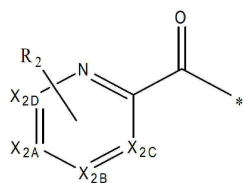
청구항 8

다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 그리고 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 파킨슨병 치료용 약학 조성물:



이 때:

A는



이고,

X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_{2A} : CH, CR_1 , N, 또는 NH_2 ;

X_{2B} : CH, CR_1 , N, 또는 NH_2 ;

X_{2C} : CH, CR_1 , N, 또는 NH_2 ;

X_{2D} : CH, 또는 CR_1 ;

각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

각 R_2 는 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;

R_7 는 O 또는 $-CO-$ 이고;

R_8 는 결합, 알킬, $-NH-$, $-O-$, 또는 알킬-O-이고;

R_9 는 치환 또는 비치환되고, H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, 또는 CH_3 에서 선택되고,

n은 0-6이고;

이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있음: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

청구항 9

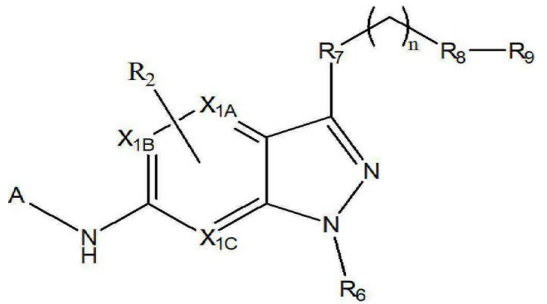
청구항 1-5, 7 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 파킨슨병 치료용 약학 조성물.

청구항 10

청구항 8의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 파킨슨병 치료용 약학 조성물.

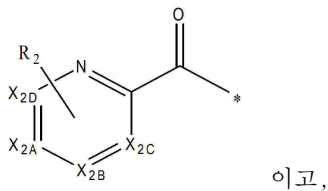
청구항 11

하기 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약학적으로 허용되는 담체와 함께 조합하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시키는 약제의 제조 방법:



이 때:

A는



이고,

X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{2A}: CH, CR₁, N, 또는 NH₂;

X_{2B}: CH, CR₁, N, 또는 NH₂;

X_{2C}: CH, CR₁, N, 또는 NH₂;

X_{2D}: CH, 또는 CR₁;

각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

각 R₂는 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

R₇은 O 또는 -CO-이고;

R₈은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 또는 알킬-O-이고;

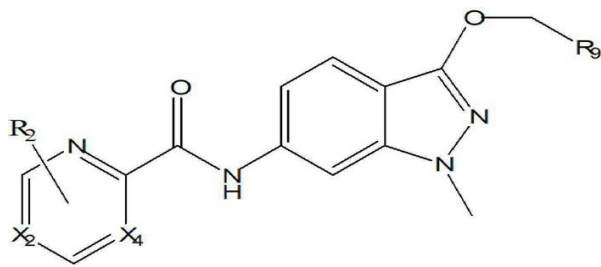
R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, 또는 CH_3 에서 선택되고,

n 은 0-6이고;

이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있음: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

청구항 12

다음 화학식의 청구항 1의 화합물:



이 때

X_2 는 CH 또는 CR_1 이고;

X_4 는 CH 또는 CR_1 이고;

R_1 은 NH_2 또는 F이고;

R_2 는 선택적으로 존재하고, 불소에서 선택되며;

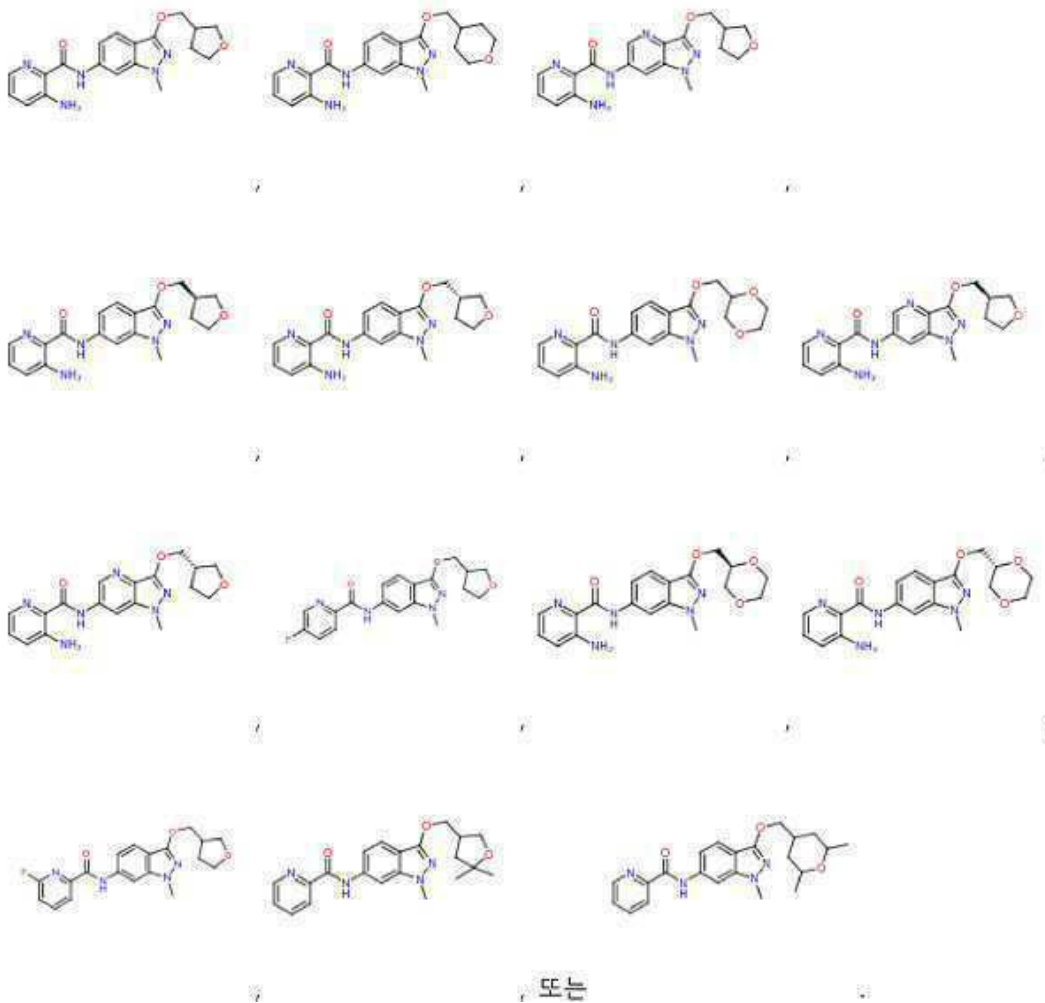
R_9 는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 또는 사이클로알킬임.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 헤테로사이클로알킬은 1,4-다이옥세인, 테트라하이드로피란, 다이메틸-테트라하이드로피란, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸-테트라하이드로퓨란임을 특징으로 하는, 화합물.

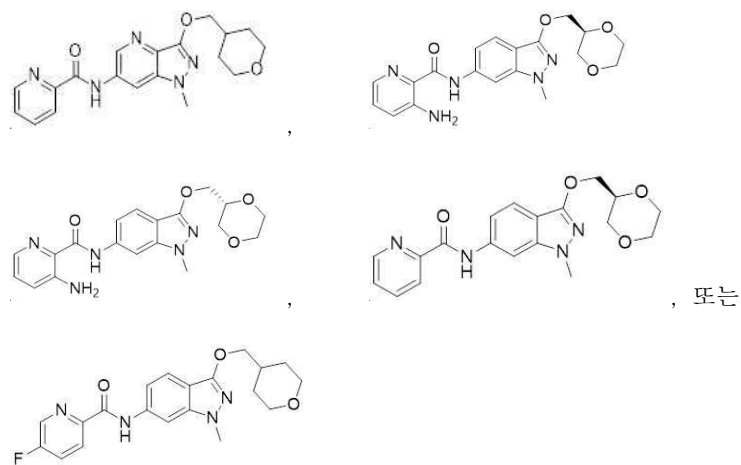
청구항 14

다음 화학식의 청구항 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



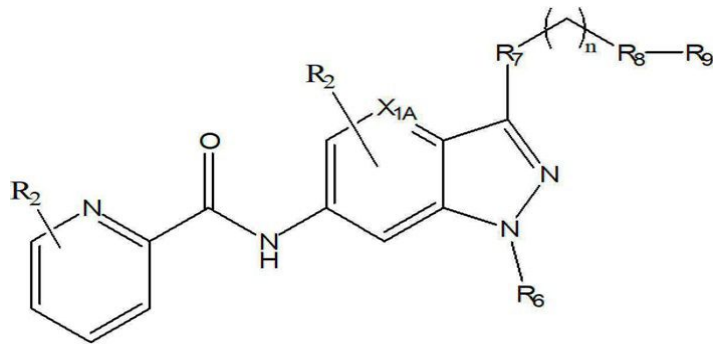
청구항 15

다음 화학식의 청구항 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 16

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



이 때:

X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적으로 H, D, NH_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, 또는 CD_3 에서 선택되며;

R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;

R_7 은 0 또는 -CO-이고;

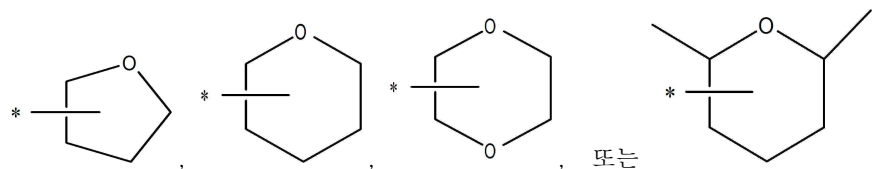
R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 또는 알킬-O-이고;

R_9 는 치환 또는 비치환되고 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥세인, 사이클로부틸, 테트라하이드로피란에서 선택되며; 그리고

n 은 0-6임.

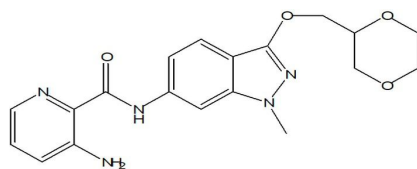
청구항 17

청구항 16에 있어서, R_9 는 다음과 같음을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



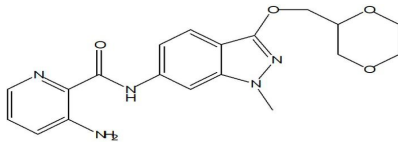
청구항 18

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 19

청구항 8에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 다음 화학식을 갖는 것을 특징으로 하는 파킨슨병 치료용 약학 조성물:



청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

배경

[0002]

아미노산 L-글루타메이트 (본 명세서에서 간단히 글루타메이트로 지칭됨)는 포유동물 중추 신경계 (CNS)에서 주요 흥분성 신경 전달 물질이다. CNS 내에서, 글루타메이트는 시냅스 가소성 (예를 들어, 장기 증강 (학습 및 기억의 기초)), 운동 조절 및 감각 인식에 중요한 역할을 한다. 정신분열증 일반 정신병 및 인지 결손을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 다양한 신경계 및 정신과 장애는 글루타메이트 시스템에서의 기능장애와 관련이 있는 것으로 현재 널리 이해되고 있다. 그러므로, 글루타메이트 시스템의 조절은 중요한 치료 목표이다. 글루타메이트는 두 개의 서로 다른 수용체: 이온성 및 대사성 글루타메이트 수용체를 통해 작용한다. 첫번째 분류인, 이온성 글루타메이트 수용체는, 흥분성 시냅스후 전류를 매개하는 다중-소단위 리간드-개폐 이온 채널로 구성된다. 3가지 아형의 이온성 글루타메이트 수용체들이 확인되었으며, 글루타메이트가 3가지 수용체 아형들 모두에 대하여 길항제로서 작용함에도 불구하고, 각각의 아형을 활성화시키는 선택적 리간드가 발견되었다. 이온성 글루타메이트 수용체는 각각의 선택적 리간드: 카이네이트 수용체, AMPA 수용체 및 NMDA 수용체의 명칭을 따서 명명된다.

배경 기술

[0003]

대사성 글루타메이트 수용체 (mGluR)로 지칭되는 제 2 분류의 글루타메이트 수용체는 그들의 위치 (시냅스 전 또는 시냅스 후)에 기초하여 신경전달물질 방출 또는 시냅스 전달의 강도를 조절하는 G-단백질 결합 수용체 (GPCR)이다. mGluR은 수용체의 아미노-말단 도메인에서 큰 (~560개 아미노산) "비너스 플라이 트랩 (Venus fly trap)" 효현제 결합 도메인을 특징으로 하는 패밀리 C GPCR이다. 이러한 독특한 효현제 결합 도메인은 패밀리 C GPCR을 패밀리 A 및 B GPCR과 구별시키며, 효현제 결합 도메인은 7-가닥 막경유 스페닝 (7TM) 영역 내에 또는 상기 가닥들을 이 영역에 연결시키는 세포외 루프 내에 위치한다. 현재까지 8개의 서로 다른 mGluR이 식별, 복제 및 시퀀싱되었다. 구조적 유사성, 세포내 신호전달 경로에 대한 1차 결합 및 약리학에 기초하여, mGluR을 3개의 그룹에 할당하였다: 그룹 I (mGluR1 및 mGluR5), 그룹 II (mGluR2 및 mGluR3) 및 그룹 III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 및 mGluR8). 그룹 I mGluR은 Gq/11을 통해 결합되어 이노시톨 포스페이트 및 대사를 증가시키고 결과적으로 세포내 칼슘을 증가시킨다. 그룹 I mGluR은 주로 시냅스 후에 위치하며 이온 채널 활성화 및 뉴런 흥분성에 조절 효과가 있다. 그룹 II (mGluR2 및 mGluR3) 및 그룹 III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 및 mGluR8) mGluR은 주로 시냅스 전에 위치하며, 이 때 이들은 신경전달물질, 가령, 글루타메이트의 방출을 조절한다. 그룹 II 및 그룹 III mGluR은 Gi 및 이의 관련 이펙터, 가령, 아데닐레이트 사이클라제에 결합된다.

[0004]

mGluR4는 그룹 III mGluR 서브패밀리에 속하며 중추 신경계에서 주로 시냅스 전 위치에 위치하며 (Benitez 외, 2000; Bradley 외, 1996; Bradley 외, 1999; Mateos 외, 1998; Phillips 외, 1997), GABA 및 글루타메이트 모두의 방출을 조절하는 자기- 및 이종수용체로서 기능한다. mGluR4는 또한 일부 시냅스 후 위치에 낮은 수준으로 발현되는 것으로 나타났다 (Benitez 외, 2000). 수많은 보고서에 따르면 mGluR4는 대부분의 뇌 영역에서, 특히 기저핵 (Bradley 외, 1999; Corti 외, 2002; Kuramoto 외, 2007; Marino 외, 2003a), 학습 및 기억 (Bradley 외, 1996), 시각 (Akazawa 외, 1994; Koulen 외, 1996; Quraishi 외, 2007), 소뇌 기능 (Makoff 외, 1996), 시상하부 호르몬의 공급 및 조절 (Flor 외, 1995), 수면 및 각성 (Noriega 외, 2007) 뿐만 아니라 기타 다른 많은 부분들의 기능에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 뉴런에서 발현된다. 현재 파킨슨 병 (Battaglia 외, 2006; Lopez 외, 2007; Marino 외, 2005; Marino 외, 2003b; Ossowska 외, 2007; Valenti 외, 2003), 불안 (Stachowicz 외, 2006; Stachowicz 외, 2004), 알코올 소비 후 운동 효과 (Blednov 외, 2004), 신경발생 운명 결정 및 뉴런 생존 (Saxe 외, 2007), 간질 (Chapman 외, 2001; Pitsch 외, 2007; Snead 외, 2000; Wang 외, 2005) 및 암, 특히, 수모세포종 (Iacovelli 외, 2004)에서 mGluR4 조절에 대한 역할을 설명하는 다수의 문헌 보고가 존재한다.

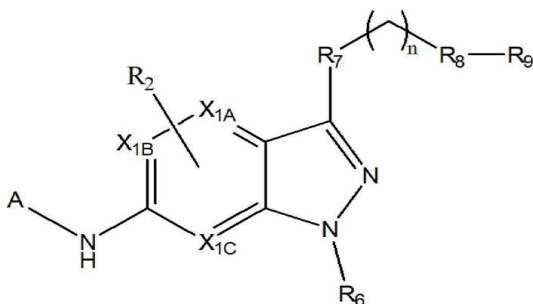
- [0005] 또한, (랑게르한스섬에서 발현된) mGluR4 수용체의 활성화가 글루카곤 분비를 억제할 것이라는 증거가 존재한다 (Uehara 외, 2004). 따라서, mGluR4의 활성화는 수포 혈당증, 제2형 당뇨병 및 비만과 같은 포도당 대사 결함과 관련된 장애에 대한 효과적인 치료법 일 수 있다.
- [0006] 또한, 그룹 III mGluR, 특히 mGluR4의 활성화가 다발성 경화증 및 관련 장애와 같은 신경염증성 질환에 대한 효과적인 치료법 일 수 있다는 보고가 있다 (Besong 외, 2002).
- [0007] 또한, 그룹 III mGluR, 특히, mGlu4 양성 알로스테릭 조절제 (PAM)의 활성화는 다발성 경화증 및 관련 장애와 같은 신경염증성 질환의 효과적인 치료법 일 수 있다 (Besong 외, 2002; Taylor 외, 2003; Fallarino 외, 2010).
- [0008] 미각 조직에서 발현되는 mGluR4의 2가지 변이체가 존재하며; 따라서, mGluR4의 활성화는 미각 증강제, 특정 미각의 차단 또는 미각 물질, 착향제 또는 다른 식품 첨가제로서 사용될 수 있다 (Kurihara, 2009; Chaudhari 외, 2009). 전형적인 비정형 정신병치료제와 관련된 주요 문제는 도파민 수용체의 과도한 억제 (예컨대, 추체외로계 부작용) 및 장기간의 사용에 의한 강경증의 유도이며, 그리고 지연성 운동이상증 (TD) (Caroff 외 *Neurol. Clin* 2011)을 초래한다는 것이다. mGluR4 PAM은 전임상 설치류 모델에서 할로페리돌-유발 강경증을 역전시킴에 있어서 강력한 효능을 보여주었다 (Niswender 외 *ACS Chem. Neurosci.*, 2016; Jones 외 *JPET* 2012). 따라서, mGluR4 PAM은 강경증을 감소 및/또는 제거하고 잠재적으로 발병을 지연시키고 및/또는 TD를 예방하기 위해 정신분열증에서의 보조 치료제로서 유용 할 수 있다.
- [0009] mGluR4 연구의 진보에도 불구하고, 글루타메이트성 신경전달 기능장애 및 질환과 관련된 신경계 및 정신 장애, 뿐만 아니라 염증성 중추 신경계 장애, 수 모세포종, 대사 장애의 치료 및 mGluR4 수용체가 관여하는 글루타메이트성 기능장애 및 질환과 관련된 미각 향상에도 또한 효과적인 mGluR4를 효과적으로 증강시키는 화합물은 여전히 부족하다. 또한, 통상적인 mGluR4 수용체 조절제는 전형적으로 만족스러운 수 용해성이 부족하고 경구 생체이용률이 불량하다. 본 발명은 이러한 필요성 및 기타 필요성을 만족시킨다.

발명의 내용

[0010] 요약

[0011] 본 발명의 목적(들)에 따라, 본원에 구현되고 광범위하게 기술된 바와 같이, 본 발명은 한 측면에서 mGluR4 수용체 활성화의 알로스테릭 조절제로서 유용한 화합물, 이를 제조하는 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 글루타메이트 기능 장애와 관련된 신경계 및 정신 장애, 예를 들어, 파킨슨 병의 치료 방법에 관한 것이다. mGluR4 활성화와 관련된 질환을 치료하는데 유용한 방법 및 약학적 조성물이 추가로 개시된다. 한 측면에서, 개시된 화합물은 오쏘스테릭 작용제 (orthosteric agonist) 결합 부위에 결합하거나 또는 오쏘스테릭 작용제 자체로서 작용하지 않으면서 작용제에 대한 mGluR4 수용체의 민감성에 영향을 미칠 수 있다. 본원에서 사용되는 "수용체 알로스테릭 작용제-PAM"은 일반적으로 알로스테릭 조절제 및 그 자체로 작용제 둘 다로서 기능하는 리간드로서 정의된다 (후자는 일반적으로 더 높은 농도로 존재함). 알로스테릭 작용제-PAM (Ago-PAM) 활성화의 존재는 주어진 뇌 영역에서 기저 글루타메이트성 톤(tone)이 낮은 다양한 CNS 및 신경학적 장애에서 이점을 제공 할 수 있다.

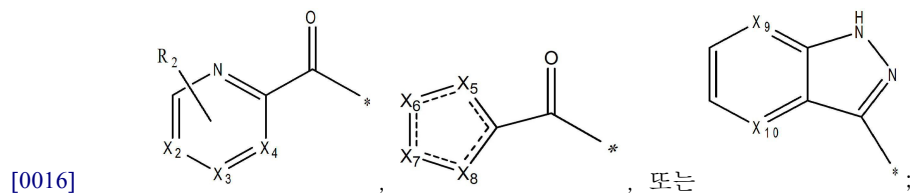
[0012] 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 포유동물에서 mGluR4 활성화와 관련된 신경전달 기능장애 또는 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법이 개시된다:



[0013]

[0014] 이 때:

[0015] A는 다음에서 선택되고



[0017] X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0018] X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0019] X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0020] X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0021] X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0022] X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0023] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;

[0024] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;

[0025] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;

[0026] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;

[0027] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0028] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0029] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0030] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0031] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0032] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0033] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0034] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;

[0035] R_7 은 O 또는 -CO-이고;

[0036] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

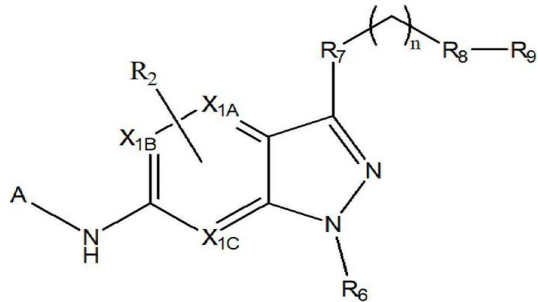
[0037] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,

[0038] n은 0-6이고;

[0039] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택

적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

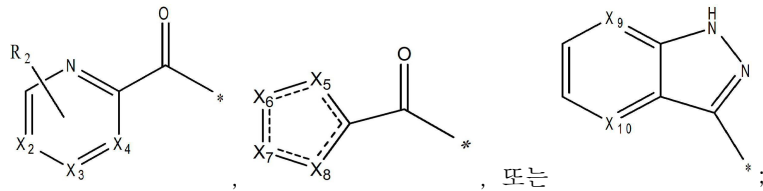
[0040] 또한 대상체에서 mGluR4 활성을 증강시키는 방법이 개시되며, 이 방법은 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 대상체에 투여하는 단계를 포함하고:



[0041] ,

[0042] 이 때:

[0043] A는 다음에서 선택되고



[0044] , 또는 ;

[0045] X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0046] X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0047] X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0048] X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0049] X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0050] X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0051] X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

[0052] X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

[0053] X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

[0054] X₈: CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;

[0055] X₉: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0056] X₁₀: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0057] 각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0058] 각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0059] R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0060] R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0061] R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0062] R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

[0063] R₇은 O 또는 -CO-이고;

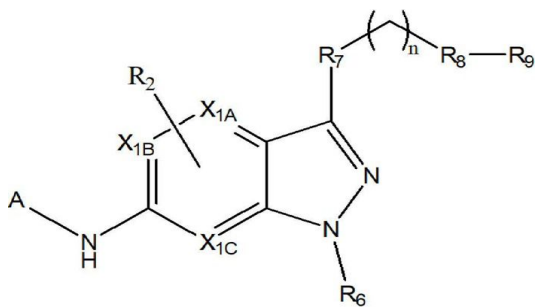
[0064] R₈은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 또는 알킬-O-이고;

[0065] R₉은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, 알킬, CH₃에서 선택되고,

[0066] n은 0-6이고;

[0067] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

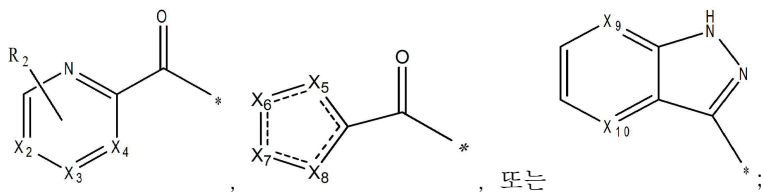
[0068] 또한 최소한 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 증강시키는 방법이 개시되며, 이 방법은 상기 최소한 하나의 세포를 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체와 접촉시키는 단계를 포함하고:



[0069] ,

[0070] 이 때:

[0071] A는 다음에서 선택되고



[0072] , 또는 ;

[0073] X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0074] X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

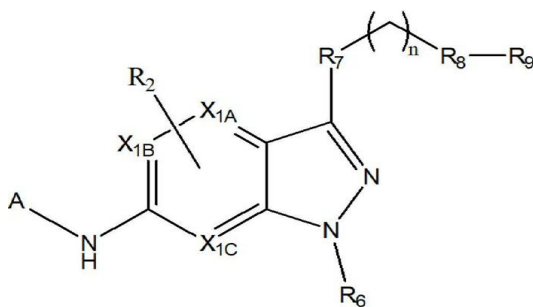
[0075] X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0076] X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

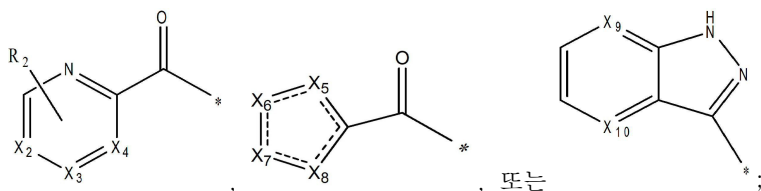
[0077] X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0078] X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

- [0079] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;
- [0080] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;
- [0081] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;
- [0082] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;
- [0083] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0084] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0085] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0086] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0087] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0088] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0089] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0090] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0091] R_7 은 O 또는 $-CO-$ 이고;
- [0092] R_8 은 결합, 알킬, $-NH-$, $-O-$, 알킬-O-이고;
- [0093] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0094] n은 0-6이고;
- [0095] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: 하나 이상의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시킴에 유효한 양의, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.
- [0096] 또한 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 개시한다:



- [0097] ,
- [0098] 이 때:
- [0099] A는 다음에서 선택되고



[0100]

[0101]

[0102]

[0103]

[0104]

[0105]

[0106]

[0107]

[0108]

[0109]

[0110]

[0111]

[0112]

[0113]

[0114]

[0115]

[0116]

[0117]

[0118]

[0119]

[0120]

[0121]

[0122]

[0123]

X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;

X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;

X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;

R_7 은 O 또는 -CO-이고;

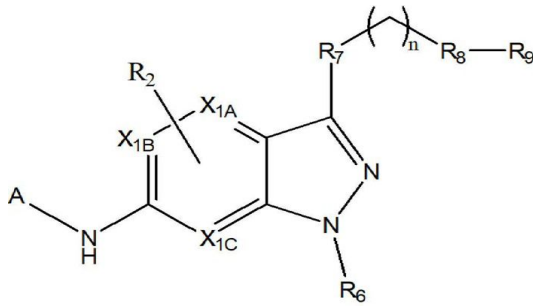
R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,

n은 0-6이고;

이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

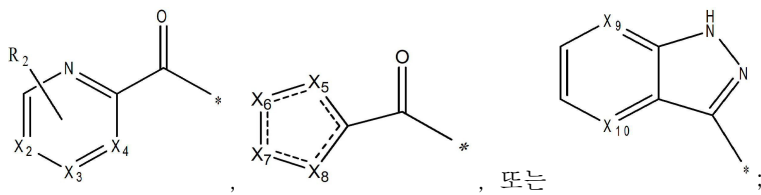
[0124] 또한 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체; ; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 개시하며:



[0125]

[0126] 이 때:

[0127] A는 다음에서 선택되고



[0128]

[0129] X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0130] X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0131] X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0132] X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0133] X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0134] X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0135] X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

[0136] X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

[0137] X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

[0138] X₈: CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;

[0139] X₉: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0140] X₁₀: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0141] 각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0142] 각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0143] R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0144] R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0145] R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0146] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;

[0147] R_7 은 0 또는 $-CO-$ 이고;

[0148] R_8 은 결합, 알킬, $-NH-$, $-O-$, 알킬- $O-$ 이고;

[0149] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,

[0150] n 은 0-6이고;

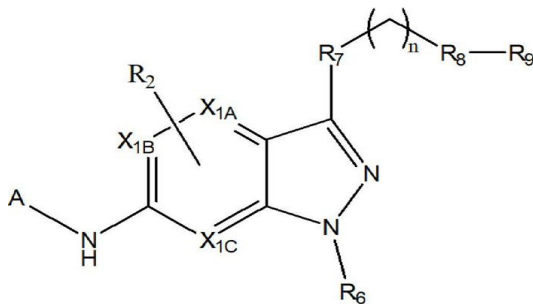
[0151] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

[0152] 또한 최소한 하나의 세포를 최소한 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시킴에 유효한 양의, 본 발명에 개시된 최소한 하나의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 최소한 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 증강시키는 방법이 개시되어 있다.

[0153] 또한 대상체에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시킴에 유효한 투여량 및 양의 최소한 하나의 본 발명에 개시된 화합물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 mGluR4 활성을 증강시키는 방법이 개시되어 있다.

[0154] 또한 포유동물에게 하나 이상의 개시된 화합물을 포유동물에서 장애를 치료하는데 효과적인 투여량 및 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 mGluR4 신경전달 장애 또는 다른 mGluR4 매개 질환 병태와 관련된 장애의 치료 방법이 개시되어 있다.

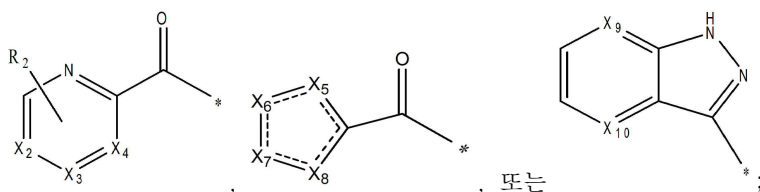
[0155] 또한 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 아민 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 화합물의 제조 방법이 개시되어 있다:



[0156] ,

[0157] 이 때:

[0158] A는 다음에서 선택되고

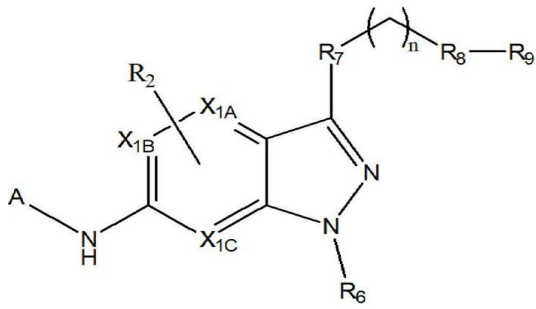


[0159] , 또는 ;

[0160] 아래 실시예에 나타난 바와 같이, 이 때 변수들은 본 명세서에 정의된다.

[0161] 또한 개시된 제조 방법의 생성물이 개시되어 있다.

[0162] 또한 하기 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 조합하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시키는 약제의 제조 방법이 개시되며:



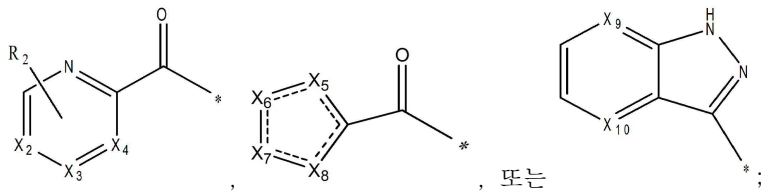
[0163]

[0164]

[0165]

이 때:

A는 다음에서 선택되고



[0166]

[0167]

[0168]

[0169]

[0170]

[0171]

[0172]

[0173]

[0174]

[0175]

[0176]

[0177]

[0178]

X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;

X₉: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₁₀: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0179]

각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0180]

각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0181]

R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0182]

R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0183]

R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0184]

R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

[0185] R_7 은 0 또는 -CO-이고;

[0186] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

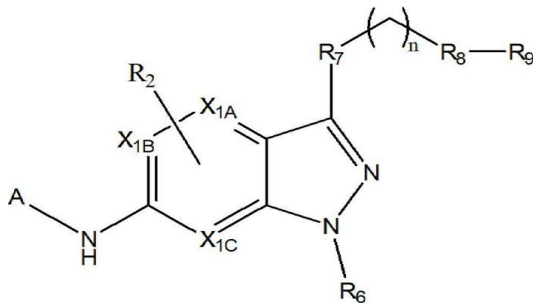
[0187] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,

[0188] n 은 0-6이고;

[0189] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

[0190] 또한 개시된 약제의 제조 방법의 생성물이 개시되어 있다.

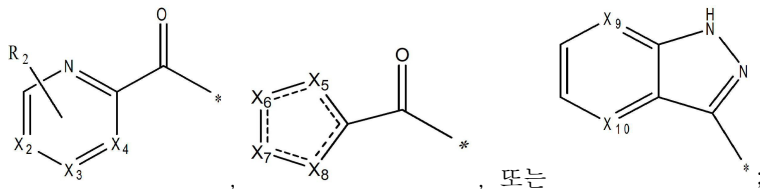
[0191] 또한 포유동물에서 mGluR4 수용체 활성을 증가시키는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체의 용도가 개시되어 있으며, 이 때 이 화합물은 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지고 :



[0192]

[0193] 이 때:

[0194] A는 다음에서 선택되고



[0195]

[0196] X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0197] X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0198] X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0199] X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0200] X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0201] X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0202] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;

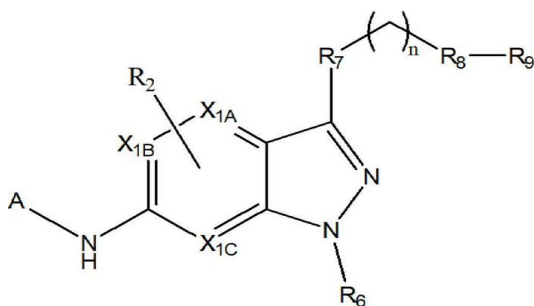
[0203] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;

[0204] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;

[0205] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;

- [0206] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0207] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0208] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0209] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0210] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0211] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0212] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0213] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0214] R_7 은 O 또는 -CO-이고;
- [0215] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;
- [0216] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0217] n은 0-6이고;
- [0218] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

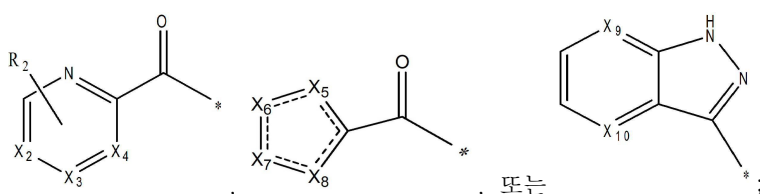
- [0219] 또한 포유동물에게 다음 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 포유동물에서 mGluR4 활성화와 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지된 부작용을 가지는 약물과 함께 공동-투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법이 개시된다:



[0220]

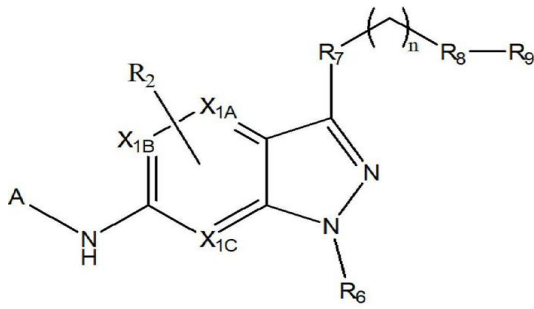
[0221] 이 때:

[0222] A는 다음에서 선택되고



[0223]

- [0224] X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0225] X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0226] X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0227] X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0228] X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0229] X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0230] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;
- [0231] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;
- [0232] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;
- [0233] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;
- [0234] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0235] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0236] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0237] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0238] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0239] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0240] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0241] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0242] R_7 은 O 또는 -CO-이고;
- [0243] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;
- [0244] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0245] n은 0-6이고;
- [0246] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.
- [0247] 또한 포유동물에게 다음 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 포유동물에서 mGluR4 활성화와 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로 대사성 글루타메이트 수용체 활성화 증가와 관련된 장애를 치료하는 것으로 공지된 약물과 함께 공동-투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법이 개시된다:



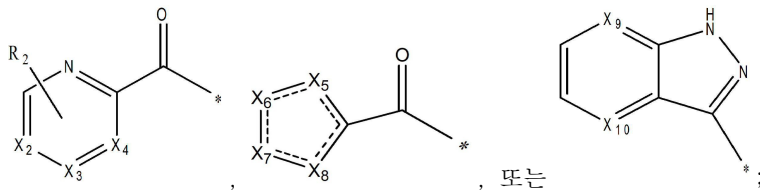
[0248]

[0249]

[0250]

이 때:

A는 다음에서 선택되고



[0251]

[0252]

[0253]

[0254]

[0255]

[0256]

[0257]

[0258]

[0259]

[0260]

[0261]

[0262]

[0263]

[0264]

[0265]

[0266]

[0267]

[0268]

[0269]

X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;

X₉: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₁₀: CH, CR₁, 또는 N이고;

각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

[0270] R_7 은 0 또는 -CO-이고;

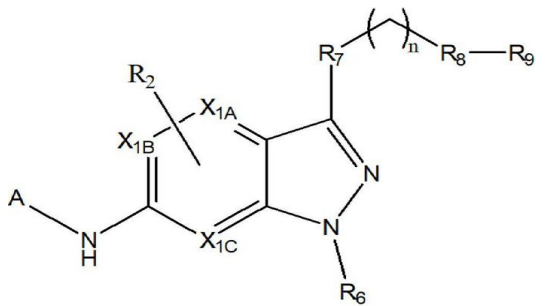
[0271] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

[0272] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,

[0273] n은 0-6이고;

[0274] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

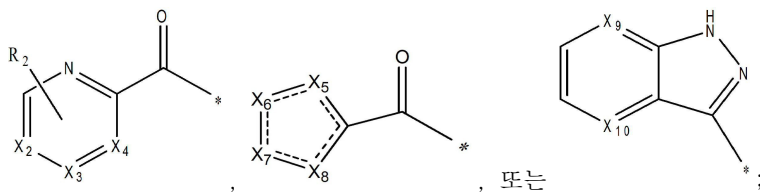
[0275] 또한 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 포유동물에서 mGluR4 활성화와 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 관련된 장애를 치료하는 것으로 공지된 약물과 함께 포유동물에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법이 개시된다:



[0276]

[0277] 이 때:

[0278] A는 다음에서 선택되고



[0279]

[0280] X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0281] X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0282] X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0283] X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0284] X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0285] X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

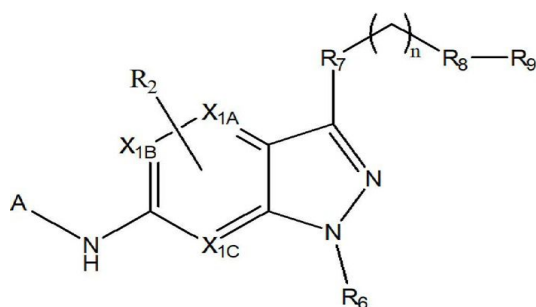
[0286] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;

[0287] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;

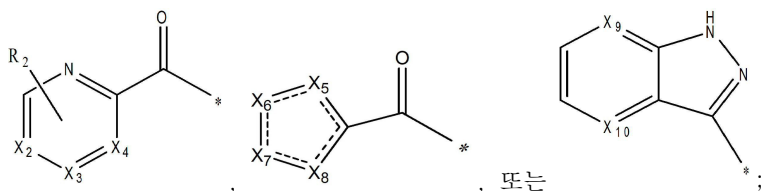
[0288] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;

- [0289] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;
- [0290] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0291] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0292] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0293] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0294] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0295] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0296] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0297] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0298] R_7 은 O 또는 -CO-이고;
- [0299] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;
- [0300] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0301] n은 0-6이고;
- [0302] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

- [0303] 또한 다음 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 포유동물에서 mGluR4 활성과 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로 신경전달 기능장애 또는 다른 질환 병태를 치료하는 것으로 공지된 약물과 함께 포유동물에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법이 개시된다:



- [0304] ,
- [0305] 이 때:
- [0306] A는 다음에서 선택되고



[0307]

[0308]

X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0309]

X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0310]

X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0311]

X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0312]

X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0313]

X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0314]

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;

[0315]

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;

[0316]

X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;

[0317]

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;

[0318]

X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0319]

X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0320]

각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0321]

각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0322]

R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0323]

R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0324]

R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0325]

R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;

[0326]

R_7 은 O 또는 -CO-이고;

[0327]

R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

[0328]

R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,

[0329]

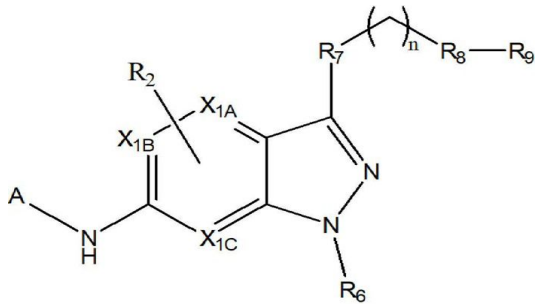
n은 0-6이고;

[0330]

이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

[0331] 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 키트가 개시된다.

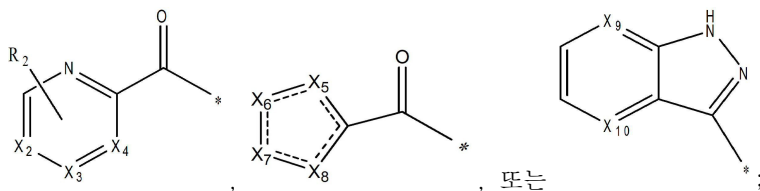
[0332] 또한 다음 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체, 그리고 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지된 부작용을 가지는 약물, 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 관련된 장애를 치료하는 것으로 공지된 약물, 및/또는 신경전달 기능장애를 치료하는 것으로 공지된 약물 중 하나 이상을 포유동물에서 mGluR4 활성과 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로 포유동물에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법이 개시된다:



[0333] ,

[0334] 이 때:

[0335] A는 다음에서 선택되고



[0336] , 또는 ;

[0337] X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0338] X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0339] X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0340] X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0341] X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0342] X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0343] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;

[0344] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;

[0345] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;

[0346] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;

[0347] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0348] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0349] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0350] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬,

Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0351] R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0352] R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0353] R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0354] R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

[0355] R₇은 O 또는 -CO-이고;

[0356] R₈은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

[0357] R₉는 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, 알킬, CH₃에서 선택되고,

[0358] n은 0-6이고;

[0359] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

[0360] 추가적인 이점들은 하기 상세한 설명의 일부분에 설명될 것이며, 일부는 상세한 설명으로부터 자명할 것이며, 또는 본 발명의 실시예에 의해 알 수 있을 것이다. 본 발명의 이점들은 첨부된 청구범위에 특정하게 기재되어 있는 요소들 및 이의 조합에 의해 구현되고 수득 될 것이다. 전술한 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 모두 오직 예시적이고 설명적인 것이며 본 발명을 청구범위와 같이 제한하지 않음을 이해하여야 한다.

도면의 간단한 설명

[0361] 도면의 간단한 설명

도 1은 다음을 보여준다: A) 래트 CNS 투과 (K_p = 1.6)를 강조한, 예시적 mGlu₄ PAM 실시예 131의 구조. B) 할로페리돌-유발 강경증의 표준 PD 모델에서 대조 mGlu₄ PAM, VU506과 비교한 실시예 131의 효능. 여기서, 강직 상태를 유도하기 위해 할로페리돌이 투여되고, VU506과 비교하여 용량-의존 방식으로 강경증을 역전시키는 실시예 131의 경구 투약이 이어진다. 그러므로, 실시예 131은 PD의 설치류 (포유동물) 모델에서 효능을 나타낸다. 또한 a)Engers, D.W.; Gogliotti, R.D.; Cheung, Y-Y.; Salovich, J.M.; Garcia-Barrantes, P.M.; Daniels, J.S.; Morrison, R.; Jones, C.K.; Blobaum, A.L.; Macor, J.E.; Bronson, J.J.; Conn, P.J.; Lindsley, C.W.; Niswender, C.M.; Hopkins, C.R. 'Discovery, synthesis and pre-clinical characterization of N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine (VU0418506), a novel positive allosteric modulator of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGlu4)' ACS Chem. Neurosci. 2016, 7, 1192-1200; b) Niswender, C.M.; Jones, C.K.; Bubser, M.; Gray, A.T.; Blobaum, A.L.; Engers, D.W.; Altman, M.K.; O'Brien, D.E.; Rook, J.M.; Rodriguez, A.L.; Loch, M.T.; Daniels, J.S.; Lindsley, C.W.; Hopkins, C.R.; Conn, P.J. 'Development of VU0418506, a positive allosteric modulator that differentiates metabotropic glutamate receptor 4 (mGlu4) homomeric receptors from mGlu2/4 heteromers' ACS Chem. Neurosci., 2016, 7, 1201-1211를 참고하라.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0362] 발명의 설명

[0363] 본 발명은 하기의 본 발명의 상세한 설명 및 그에 포함 된 실시 예를 참조하여보다 쉽게 이해 될 수 있다.

[0364] 본 발명의 화합물, 조성물, 물품, 시스템, 장치 및/또는 방법을 개시하고 설명하기 전에, 달리 명시되지 않는 한 특정 합성 방법, 또는 달리 명시되지 않는 한 특정 시약으로 제한되지 않으며, 물론 달라질 수 있음

을 이해하여야 한다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 특정 양상들을 오직 설명하기 위한 것이며, 제한을 하고자 하는 것이 아님을 또한 이해하여야 한다. 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 균등한 방법들 및 재료들이 본 발명을 실시 또는 테스트함에 사용될 수 있으나, 본 명세서에는 예시적인 방법들 및 재료들이 기재되어 있다.

[0365] 본 명세서에서 인용된 모든 문헌들 및 특허들은 본 명세서에 참고문헌으로 포함되며, 인용되는 문헌들과 관련된 방법들 및/또는 재료들을 개시 및 기재하기 위하여 참고문헌으로 본 명세서에 포함된다. 본 출원에서 논의되는 간행물들은 본 출원의 출원일 이전에 이들이 공개되었음을 위해서만 제공된다. 본 출원에서 어떤 것도 본 발명이 이러한 개시내용을 선행 발명보다 선행시키는 것에 대한 자격이 없음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 또한, 제공된 문헌의 공개일자는 실제 공개 일자와 상이할 수 있으며 따로 확인할 필요가 있을 수 있다.

[0366] A. 정의

[0367] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는, 단수형 "하나" 및 "그것"은 내용에서 명확히 달리 언급이 없는 한 복수형을 포함한다. 그러므로, 예를 들어, "작용기," "알킬," 또는 "잔기"에 대한 지칭은 둘 이상의 이러한 작용기, 알킬, 또는 잔기, 등의 혼합물을 포함한다.

[0368] 범위는 본 출원에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "약" 또 다른 특정 값까지와 같이 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 또 다른 양상은 하나의 특정 값으로부터 및/또는 또 다른 특정 값까지를 포함한다. 이와 유사하게, 측정값들이 선행사 "약"을 사용하여 근사치로 표현될 경우, 이는 특정 값이 또 다른 양상을 형성함을 이해할 것이다. 각 범위들의 끝점들은 다른 끝점과 관련하여 그리고 다른 끝점과 무관하게 모두 중요함을 또한 이해할 것이다. 본 명세서에 개시된 다수의 값이 존재하고, 또한 각각의 값은 또한 그 값 자체 외에 그 특정 값에 대해 "약"으로 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되면 "약 10"도 개시된다. 또한 2 개의 특정 단위 사이의 각각의 단위가 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시되면, 11, 12, 13 및 14도 개시된다.

[0369] 본 명세서에서 사용되는 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속하여 기재되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없음을 의미하며, 해당 기재내용은 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 그리고 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다.

[0370] 본 명세서에서 사용되는 용어 "수용체 양성 알로스테릭 조절제"는 동물, 특히, 포유동물, 예를 들면, 인간에서 내인성 리간드 (가령, 글루타메이트, L-세린 O-포스페이트 (L-SOP), 다른 내인성 리간드, 다른 신경전달물질, 등)의 존재 또는 부재하에서 수용체의 임의의 형태 (예를 들면, 동종체, 이종체, 올리고머, 또는 다른 단백질 또는 세포 성분들과의 상호작용)의 활성을 직접 또는 간접적으로 증대시키는 임의의 외부에서 투여되는 화합물을 지칭한다. 용어 "수용체 양성 알로스테릭 조절제"는 "수용체 알로스테릭 증강제" 또는 "수용체 알로스테릭 효현제" / "수용체 알로스테릭 효현제-PAM"인 화합물, 뿐만 아니라 "수용체 알로스테릭 증강제" 및 "mGluR 수용체 알로스테릭 효현제" 모두로서 혼합된 활성을 가지는 화합물을 포함한다.

[0371] 본 명세서에서 사용되는 용어 "수용체 알로스테릭 증강제"는 동물, 특히, 포유동물, 예를 들면, 인간에서 임의의 수용체 형태의 알로스테릭 부위에 결합할 때, 내인성 리간드 (가령, 글루타메이트, L-세린 O-포스페이트 (L-SOP), 다른 내인성 리간드, 다른 신경전달물질, 등)에 의해 생성되는 수용체의 임의의 형태 (예를 들면, 동종체, 이종체, 올리고머, 또는 다른 단백질 또는 세포 성분들과의 상호작용)의 반응을 직접 또는 간접적으로 증대시키는 외부에서 투여되는 임의의 화합물 또는 물질을 지칭한다. 수용체 알로스테릭 증강제는 오쏘스테릭 부위 (알로스테릭 부위) 이외의 부위에 결합하여 효현제에 대한 수용체의 반응을 양성적으로 증대시킨다. 수용체의 탈감작을 덜 유도 할 것으로 예상되기 때문에, 수용체 알로스테릭 증강제로서 화합물의 활성은 순수한 수용체 알로스테릭 효현제를 사용하는 것보다 이점을 제공 할 수 있다. 이러한 장점은 예를 들어, 안전 마진 증가, 내약성 향상, 남용 가능성 감소 및 독성 감소를 포함 할 수 있다.

[0372] 본 명세서에서 사용되는 용어 "수용체 알로스테릭 효현제-PAM"은 동물, 특히, 포유동물, 예를 들면, 인간에서 내인성 리간드 (가령, 글루타메이트, L-세린 O-포스페이트 (L-SOP), 다른 내인성 리간드, 다른 신경전달물질, 등)의 부재하에서 수용체의 임의의 형태 (예를 들면, 동종체, 이종체, 올리고머, 또는 다른 단백질 또는 세포 성분들과의 상호작용)의 활성을 직접적으로 증대시키는 임의의 외부에서 투여되는 화합물을 지칭한다. 수용체 알로스테릭 효현제는 수용체의 알로스테릭 부위에 결합하여 수용체의 오쏘스테릭 부위에 직접적으로 영향을 준다. 용어 "수용체 양성 알로스테릭 조절제"는 동물, 특히, 포유동물, 예를 들면, 인간에서 내인성 리

간드 (가령, 글루타메이트, L-세린 O-포스페이트 (L-SOP), 다른 내인성 리간드, 다른 신경전달물질, 등)의 존재 또는 부재하에서 수용체의 활성을 직접 또는 간접적으로 증대시키는 임의의 외부에서 투여되는 화합물을 지칭한다. 용어 “수용체 양성 알로스테릭 조절제”는 “수용체 알로스테릭 증강제” 또는 “수용체 알로스테릭 효현제”인 화합물, 뿐만 아니라 “수용체 알로스테릭 증강제” 및 “mGluR 수용체 알로스테릭 효현제” 모두로서 혼합된 활성을 가지는 화합물을 포함한다.

[0373] 개시된 방법들의 일부 양상에서, 대상체는 투여 단계 이전에 글루타메이트 기능장애와 연관된 하나 이상의 신경학적 및/또는 정신과 장애 및/또는 임의의 다른 질환 병태의 치료가 필요한 것으로 진단되었다. 개시된 방법의 일부 양상에서, 대상체는 투여 단계 이전에 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 증강이 필요한 것으로 진단되었다. 개시된 방법의 일부 양상에서, 대상체는 투여 단계 이전에 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 부분적 효현이 필요한 것으로 진단되었다. 일부 양상에서, 개시된 방법은 개시된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함 할 수 있다.

[0374] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 질환, 병리학적 병태 또는 장애를 치료, 개선, 안정화 또는 예방하려는 환자의 의학적 관리를 지칭한다. 이 용어에는 적극 치료, 즉, 구체적으로 질환, 병리적 병태, 또는 장애의 개선을 향한 치료가 포함되고, 그리고 또한 인과적 치료, 즉, 관련 질환, 병리적 병태, 또는 장애의 원인 제거를 향한 치료도 포함된다. 또한, 이 용어는 완화 치료, 즉 질환, 병리학적 병태 또는 장애의 치료보다는 증상의 완화를 위해 설계된 치료; 예방 치료, 즉, 관련 질환, 병리학적 병태 또는 장애의 발생을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 억제하는 치료; 및 보조 치료, 즉 관련 질환, 병리학적 병태 또는 장애의 개선을 향한 다른 특정 요법을 보충하기 위해 사용되는 치료를 포함한다.

[0375] 본 명세서에서 사용되는 용어 “예방하다” 또는 “예방하는 것”은, 특히 사전 조치에 의해, 무엇인가가 발생하는 것을 배제, 회피, 제거, 미연에 방지, 중단, 또는 방해하는 것을 지칭한다. 본 명세서에서 감소하다, 저해하다 또는 예방하다가 사용되는 경우, 달리 구체적으로 언급이 없는 한, 그 외 다른 두 단어의 사용 또한 명확하게 개시된 것으로 이해하여야 한다.

[0376] 본원에서 사용된 용어 "진단된"은 숙련된 기술자, 예를 들어, 의사에 의해 신체 검사를 받았으며 개시된 화합물, 조성물 또는 방법에 의해 진단 또는 치료 될 수 있는 병태를 가지는 것으로 밝혀진 것을 지칭한다. 예를 들어, "mGluR4 활성의 증강에 의해 치료 될 수 있는 장애로 진단된"은, 숙련된 기술자, 예를 들어, 의사에 의해 신체 검사를 받고 mGluR4 활성을 유리하게 증강시킬 수 있는 화합물 또는 조성물에 의해 진단되거나 치료 될 수 있는 병태를 가지는 것으로 밝혀진 것을 지칭한다. 추가의 예로서, "mGluR4 활성의 증강이 필요하다고 진단된"은 숙련된 기술자, 예를 들어, 의사에 의해 신체 검사를 받고 비정상적인 mGluR4 활성을 특징으로 하는 병태를 가지는 것으로 밝혀진 것을 지칭한다. 이러한 진단은 본 명세서에 논의된 바와 같이 파킨슨 병 등과 같은 장애를 지칭 할 수 있다.

[0377] 본 명세서에 사용된 "장애에 대한 치료가 필요한 것으로 식별된"등의 문구는 장애의 치료에 대한 필요성에 기초한 대상체의 선택을 지칭한다. 예를 들어, 대상체는 숙련된 기술자에 의한 초기 진단에 기초하여 장애 (예를 들어, mGluR4 활성과 관련된 장애)의 치료를 필요로 하는 것으로 식별되고, 이후 장애를 치료받게 될 수 있다. 일 양상에서, 식별은 진단을 하는 사람과 상이한 사람에 의해 수행 될 수 있는 것으로 고려된다. 추가 양상에서, 투여는 이후에 투여를 수행하는 사람에 의해 수행 될 수 있는 것으로 고려된다.

[0378] 본 명세서에서 사용되는 용어 “대사성 글루타메이트 수용체 활성의 증강이 필요한 것으로 진단된”은 숙련된 기술자, 예를 들면, 의사에 의해 신체 검사를 받았으며, 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 증강에 의해 진단 또는 치료될 수 있는 병태를 가지는 것으로 밝혀진 것을 지칭한다.

[0379] 본 명세서에서 사용되는, “대사성 글루타메이트 수용체 활성의 부분적 효현이 필요한 것으로 진단된”은 숙련된 기술자, 예를 들면, 의사에 의해 신체 검사를 받았으며, 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 부분적 효현에 의해 진단 또는 치료될 수 있는 병태를 가지는 것으로 밝혀진 것을 의미한다.

[0380] 본 명세서에서 사용되는, "글루타메이트 기능장애와 관련된 하나 이상의 신경학적 및/또는 정신과 장애 또는 임의의 질환의 치료가 필요한 것으로 진단된"은 숙련된 기술자, 예를 들면, 의사에 의해 신체 검사를 받았으며, 글루타메이트 기능장애와 관련된 하나 이상의 신경학적 및/또는 정신과 장애를 가지는 것으로 밝혀진 것을 의미한다.

[0381] 본 명세서에서 사용된 용어 "투여하는 것" 및 "투여"는 약학 제제를 대상체에게 제공하는 임의의 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 해당 분야의 숙련된 기술자에게 잘 공지되어 있으며, 경구 투여, 경피 투여, 흡입

에 의한 투여, 비강 투여, 국소 투여, 질내 투여, 안구 투여, 귀내 투여, 뇌내 투여, 직장 투여, 그리고 주사, 가령, 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여, 및 피하 투여를 비롯한 비경구 투여를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 투여는 연속 또는 간헐적일 수 있다. 다양한 양상에서, 제제는 치료적으로 투여 될 수 있다; 즉, 기존 질환 또는 병태를 치료하기 위해 투여된다. 추가의 다양한 양상에서, 제제는 예방적으로 투여 될 수 있다; 즉, 질환 또는 병태의 예방을 위해 투여된다.

[0382]

본원에 사용된 용어 "유효량"은 원하는 결과를 달성하거나 바람직하지 않은 병태에 영향을 주기에 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, "치료적 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기에 충분하거나 바람직하지 않은 증상에 영향을 미치지만, 부작용을 유발하기에는 불충분한 양을 지칭한다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료적 유효량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 조성; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 사용된 특정 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자들을 비롯한 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 원하는 치료 효과를 달성하는데 필요한 수준보다 낮은 수준에서 화합물의 투여량을 시작하고 원하는 효과가 달성 될 때까지 투여량을 점진적으로 증가 시키는 것은 당업자에게 잘 알려져 있다. 필요에 따라, 일일 유효 용량은 투여 목적을 위해 다회 용량으로 분할 될 수 있다. 결과적으로, 단위 용량 조성물은 이러한 양 또는 이러한 일일 용량을 구성하는 이의 복수개의 작은 단위를 함유할 수 있다. 금기 사항이 있는 경우 개별 의사가 투여량을 조정할 수 있다. 투여량들은 달라질 수 있으며 하루 또는 수일 동안 하나 이상의 용량 투여로 매일 투여될 수 있다. 해당 분류의 제약학적 제품들에 대한 적절한 투여량에 관한 지침을 문헌에서 찾을 수 있다. 추가의 다양한 양상에서, 제제는 '예방적 유효량'; 즉, 질환 또는 병태의 예방에 유효한 양으로 투여 될 수 있다.

[0383]

본원에 사용된 용어 "약제학적 허용되는 담체"는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 지칭한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (가령, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸 셀룰로스 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (가령, 올리브 오일) 및 주사가능한 유기 에스터, 가령, 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅 물질, 가령, 레시틴의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지 그리고 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 이들 조성물들은 또한 보조제, 가령, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수도 있다. 미생물의 작용의 예방은 파라벤, 클로로부탄올 및 페놀 소르브산 등과 같은 다양한 항박테리아 및 항진균제를 포함시킴으로써 확보될 수 있다. 당, 염화나트륨 등의 등장화제를 포함시키는 것이 바람직할 수도 있다. 예를 들어, 모노스테아르산 알루미늄 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 물질을 포함시킴으로써 주사가능한 약학적 형태의 연장된 흡수가 이루어질 수 있다. 주사용 데포 형태는 생분해성 중합체, 가령, 폴리락타이드-폴리글리콜라이드, 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(무수물)에 약물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 형성된다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 약물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 데포 주사용 제제는 또한 생체 조직과 배합 가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전에 상기 약물을 봉입함으로써 제조될 수 있다. 주사용 제제는 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용하기 직전, 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매체에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 적합한 비활성 담체들은 당, 가령, 락토스를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분의 입자의 95 중량% 이상이 0.01 내지 10 마이크로 미터 범위의 유효 입자 크기를 갖는다.

[0384]

명세서 및 청구범위에서 사용되는 화학 종의 잔기는, 해당 모이어티가 실제로 해당 화학종들로부터 수득되는지 여부에 관계없이, 특정 반응식 또는 후속 제제 또는 화학적 생성물에서 해당 화학 종의 결과 생성물인 모이어티를 지칭한다. 따라서, 폴리에스터 내의 에틸렌 글리콜 잔기는, 에틸렌 글리콜이 폴리에스터를 제조하는데 사용되었는지에 관계없이, 폴리에스터 내의 하나 이상의 $-OCH_2CH_2O-$ 단위를 지칭한다. 유사하게, 폴리에스터 내의 세바스산 잔기는, 잔기가 세바스산 또는 이의 에스터를 반응시켜 폴리에스터를 수득함으로써 수득되는지에 관계없이 폴리에스터 내의 하나 이상의 $-CO(CH_2)_8CO-$ 잔기를 지칭한다.

[0385]

본 출원에서 사용되는 용어 "치환된"은 유기 화합물의 허용되는 모든 치환기들을 포함하는 것으로 간주된다. 광범위한 양상에서, 허용되는 치환기들은 유기 화합물들의 비환형 및 환형, 분지형 및 비분지형, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 그리고 방향족 및 비방향족 치환기들을 포함한다. 예시적인 치환기들은, 예를 들면, 하기 기재된 것들을 포함한다. 허용되는 치환기들은 적절한 유기 화합물들에 대해 하나 이상이고 동일 또는 상이할 수 있다. 본 출원의 목적을 위하여, 헤테로원자, 가령, 질소는, 헤테로원자들의 원자가를 만족시키는, 본 출원에 기재된 유기 화합물들의 수소 치환기들 및/또는 임의의 허용되는 치환기들을 가질 수 있다. 본

출원은 어떠한 방식으로든 허용되는 유기 화합물들의 치환기들에 의해 제한되지 않는다. 또한 용어 "치환" 또는 "~으로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자에 따라 이루어지고, 그 치환이 안정한 화합물, 예컨대, 자발적으로 가령, 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 변형을 거치지 않는 화합물을 생성함에 대한 암시를 포함한다. 개시된 모든 화합물 또는 치환기들은 치환 또는 비치환되는 것으로 추정된다. 다시 말하면, R_9 이 헤테로아릴이면, 헤테로아릴은 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 포함하는 것으로 추정된다.

[0386] 다양한 용어들을 정의할 때, " A^1 ," " A^2 ," " A^3 ," 및 " A^4 "는 본 명세서에서 다양한 특정 치환기들을 나타내는 일반적인 기호로서 사용된다. 이들 기호는 본원에 개시된 것들로 제한되지 않는 임의의 치환기일 수 있고, 하나의 예에서 특정 치환기로 정의 될 때, 다른 예에서는 일부 다른 치환기로 정의 될 수 있다.

[0387] 본 출원에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 24개 탄소 원자들의 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 그룹, 가령, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, n-펜틸, 아이소펜틸, s-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실, 등이다. 알킬 그룹은 환형 또는 비환형 일 수 있다. 알킬 그룹은 분지형 또는 비분지형 일 수 있다. 알킬 그룹은 또한 치환 또는 비치환 될 수 있다. 예를 들면, 알킬 그룹은 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에터, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 싸이올을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 하나 이상의 그룹들로 치환될 수 있다. "저급 알킬" 그룹은 1 내지 6개 (예컨대, 1 내지 4개) 탄소 원자들을 내포하는 알킬 그룹이다.

[0388] 명세서 전반에 걸쳐 "알킬"은 일반적으로 비치환된 알킬 그룹 및 치환된 알킬 그룹 모두를 지칭하기 위해 사용되지만; 치환된 알킬 그룹은 또한 구체적으로 알킬 그룹 상의 특정 치환기(들)을 식별함으로써 본 명세서에서 구체적으로 지칭될 수 있다. 예를 들면, 용어 "할로겐화 알킬"은 구체적으로 하나 이상의 할라이드, 예컨대, 불소, 염소, 브롬, 또는 아이오드로 치환된 알킬 그룹을 지칭한다. 용어 "알콕시알킬"은 구체적으로 하기 기재된 하나 이상의 알콕시 그룹들로 치환된 알킬 그룹을 지칭한다. 용어 "알킬아미노"은 구체적으로 하기 기재된 하나 이상의 아미노 그룹 등으로 치환된 알킬 그룹을 지칭한다. "알킬"이 하나의 예에서 사용되고 "알킬 알코올"과 같은 특정 용어가 다른 경우에 사용될 때, "알킬"이라는 용어가 또한 "알킬 알코올" 등과 같은 특정 용어를 지칭하지 않음을 의미하는 것은 아니다.

[0389] 이러한 관행은 본 명세서에 기재된 다른 그룹에 대해서도 사용된다. 즉, "사이클로알킬"과 같은 용어는 비치환 및 치환된 사이클로알킬 모이어티를 모두 지칭하지만, 치환된 모이어티가 또한 본원에서 구체적으로 식별 될 수 있고; 예를 들어, 특정 치환된 사이클로알킬은 예를 들어 "알킬사이클로알킬"로 지칭 될 수 있다. 유사하게, 치환된 알콕시는 예컨대, "할로겐화 알콕시"로 지칭될 수 있으며, 특히 치환된 알켄일은, 예컨대, "알켄일알코올" 등일 수 있다. 이 또한, "사이클로알킬"과 같은 일반 용어 및 "알킬사이클로알킬"과 같은 특정 용어를 사용하는 관행은 일반 용어가 또한 특정 용어를 포함하지 않는다는 것을 의미하지는 않는다.

[0390] 본 출원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 최소한 3개의 탄소 원자들로 구성된 비-방향족 탄소-계 고리이다. 사이클로알킬 그룹들의 예들에는, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보닐 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 상기 정의된 사이클로알킬 그룹의 유형으로, 용어 "사이클로알킬"의 의미에 포함되며 이 때 고리의 탄소 원자들 중 최소한 하나가 헤테로원자, 가령, 질소, 산소, 황, 또는 인 (이에 제한되는 것은 아님)으로 치환된다. 사이클로알킬 그룹 및 헤테로사이클로알킬 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알킬 그룹 및 헤테로사이클로알킬 그룹은 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에터, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 싸이올을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 하나 이상의 그룹들로 치환될 수 있다.

[0391] 본 명세서에서 사용되는 용어 "폴리알킬렌 그룹"은 서로에 연결된 둘 이상의 CH_2 그룹들을 가지는 그룹이다. 폴리알킬렌 그룹은 식 $-(CH_2)_a-$ 으로 표현될 수 있으며, 이 때 " a "는 2 내지 500의 정수이다.

[0392] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시" 및 "알콕실"은 에터 링키지를 통해 결합된 알킬 또는 사이클로알킬 그룹을 지칭한다; 즉, "알콕시" 그룹은 $-OA^1$ 으로 정의될 수 있고 이 때 A^1 은 상기 정의된 알킬 또는 사이클로알킬이다. "알콕시"는 또한 방금 기재한 알콕시 그룹의 폴리머를 포함한다; 즉, 알콕시는 폴리에터, 가령, $-OA^1-OA^2$ 또는 $-OA^1-(OA^2)_a-OA^3$ 일 수 있으며, 이 때 " a "는 1 내지 200의 정수이고 A^1 , A^2 , 및 A^3 는 알킬

및/또는 사이클로알킬 그룹이다.

[0393]

본 출원에서 사용되는 용어 “알켄일”은 최소한 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 내포하는 구조식을 가지는, 2 내지 24개 탄소 원자들의 탄화수소 그룹이다. 비대칭 구조들, 가령, $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ 는 E 및 Z 이성질체 모두를 포함하고자 한다. 이는 비대칭 알켄이 존재하는 본 출원의 구조식에서 추정될 수 있으며, 또는 결합 기호 C=C로 명확하게 나타낼 수 있다. 알켄일 그룹은, 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카르복시산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 싸이올을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0394]

본 출원에서 사용되는 용어 “사이클로알켄일”은 최소한 3개의 탄소 원자들로 구성되고 최소한 하나의 탄소-탄소 이중 결합, 즉, C=C를 내포하는 비-방향족 탄소-계 고리이다. 사이클로알켄일 그룹의 예에는, 사이클로프로펜일, 사이클로뷰텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 노르보르넨일 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 “헤테로사이클로알켄일”은 상기 정의된 사이클로알켄일 그룹의 유형으로, 용어 “사이클로알켄일”의 의미에 포함되며 이 때 고리의 탄소 원자들 중 최소한 하나가 헤테로원자, 가령, 질소, 산소, 황, 또는 인 (이에 제한되는 것은 아님)으로 치환된다. 사이클로알켄일 그룹 및 헤테로사이클로알켄일 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알켄일 그룹 및 헤테로사이클로알켄일 그룹은 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카르복시산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 싸이올을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0395]

본 출원에서 사용되는 용어 “알킨일”은 최소한 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 내포하는 구조식을 가지는, 2 내지 24개 탄소 원자들의 탄화수소 그룹이다. 알킨일 그룹은 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카르복시산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 싸이올을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 하나 이상의 그룹으로 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0396]

본 명세서에서 사용되는 용어 “사이클로알킨일”은 최소한 7개 탄소로 구성되고 최소한 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 비-방향족 탄소계 고리이다. 사이클로알킨일 그룹의 예들에는, 사이클로헵틴일, 사이클로옥틴일, 사이클로노닐, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 “헤테로사이클로알킨일”은 상기 정의된 사이클로알켄일 그룹의 유형으로, 용어 “사이클로알킨일”의 의미에 포함되며 이 때 고리의 탄소 원자들 중 최소한 하나가 헤테로원자, 가령, 질소, 산소, 황, 또는 인 (이에 제한되는 것은 아님)으로 치환된다. 사이클로알킨일 그룹 및 헤테로사이클로알킨일 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알킨일 그룹 및 헤테로사이클로알킨일 그룹은 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카르복시산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 싸이올을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0397]

본 명세서에서 사용되는 용어 “아릴”은 벤젠, 나프탈렌, 페닐, 바이페닐, 페녹시벤젠 등을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 임의의 탄소계 방향족 그룹을 내포하는 그룹이다. 용어 “아릴”은 또한 “헤테로아릴”을 포함하며, 이것은 방향족 그룹의 고리 내 포함된 최소한 하나의 헤테로원자를 가지는 방향족 그룹을 내포하는 그룹으로 정의된다. 헤테로원자들의 예들에는 질소, 산소, 황, 및 인이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 유사하게, 용어 “아릴”에 또한 포함되는 용어 “비-헤테로아릴”은 헤테로원자를 내포하지 않는 방향족 그룹을 내포하는 그룹을 정의한다. 아릴 그룹은 치환 또는 비치환 될 수 있다. 아릴 그룹은 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카르복시산, 에스터, 에터, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 또는 싸이올을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다. 용어 “바이아릴”은 특정 유형의 아릴 그룹으로 “아릴”의 정의에 포함된다. 바이아릴은, 나프탈렌에서와 같이 융합된 고리 구조를 통해 함께 결합되는, 또는 바이페닐에서와 같이 하나 이상의 탄소-탄소 결합을 통해 부착되는 2개의 아릴 그룹을 지칭한다.

[0398]

본 명세서에서 사용되는 용어 “알데하이드”는 화학식 $-C(O)H$ 로 표현된다. 본 명세서 전반에 걸쳐 “

C(O)”는 카보닐 그룹, 즉, C=O에 대한 축약 표기이다.

[0399] 본 명세서에서 사용되는 용어 “아민” 또는 “아미노”는 화학식 $NA^1A^2A^3$ 로 표현되며, 이 때 A^1 , A^2 , 및 A^3 는, 독립적으로, 수소 또는 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다.

[0400] 본 출원에서 사용되는 용어 “카르복시산”은 화학식 $-C(O)OH$ 로 나타낸다.

[0401] 본 명세서에서 사용되는 용어 “에스터”는 화학식 $-OC(O)A^1$ 또는 $-C(O)OA^1$ 으로 표현되며, 이 때 A^1 은 본 명세서에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 “폴리에스터”는 화학식 $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ 또는 $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ 으로 표현되며, 이 때 A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있고 “a”는 1 내지 500의 정수이다. “폴리에스터”는 최소한 2개의 하이드록실 그룹을 가지는 화합물과 최소한 2개의 카르복시산 그룹을 가지는 화합물 사이의 반응에 의해 생성되는 그룹을 기재하기 위해 사용되는 용어이다.

[0402] 본 명세서에서 사용되는 용어 “에터”는 화학식 A^1OA^2 로 표현되며, 이 때 A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹 일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 “폴리에터”는 화학식 $-(A^1O-A^2O)_a-$ 으로 표현되고, 이 때 A^1 및 A^2 는 독립적으로, 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있고 “a”는 1 내지 500의 정수이다. 폴리에터 그룹들의 예들에는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 및 폴리뷰틸렌 옥사이드가 포함된다.

[0403] 본 출원에서 사용되는 용어 “할라이드”는 할로젠, 불소, 염소, 브롬, 및 아이오드를 지칭한다.

[0404] 본 명세서에서 사용되는 용어 “헤테로사이클”은 구성원 중 최소한 하나가 탄소가 아닌 하나 및 다수의 환형 방향족 또는 비-방향족 고리계를 지칭한다. 헤테로사이클은 피리딘, 피리미딘, 퓨란, 티오펜, 피롤, 아이속사졸, 아이소싸이아졸, 피라졸, 옥사졸, 싸이아졸, 이미다졸, 1,2,3-옥사다이하아졸, 1,2,5-옥사다이하아졸 및 1,3,4-옥사다이하아졸을 비롯한 옥사졸, 1,2,3-싸이아다이하아졸, 1,2,5-싸이아다이하아졸, 및 1,3,4-싸이아다이하아졸을 비롯한 싸이아다이하아졸, 1,2,3-트라이아졸, 1,3,4-트라이아졸을 비롯한 트라이아졸, 1,2,3,4-테트라졸 및 1,2,4,5-테트라졸을 비롯한 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 1,2,4-트라이아진 및 1,3,5-트라이아진을 비롯한 트라이아진, 1,2,4,5-테트라진을 비롯한 테트라진, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제티딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로퓨란, 다이옥세인, 등을 포함한다.

[0405] 본 출원에서 사용되는 용어 “하이드록실”은 화학식 $-OH$ 로 나타낸다.

[0406] 본 명세서에서 사용되는 용어 “케톤”은 화학식 $A^1C(O)A^2$ 로 표현되며, 이 때 A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹 일 수 있다.

[0407] 본 명세서에서 사용되는 용어 “아지드”는 화학식 $-N_3$ 로 표현된다.

[0408] 본 명세서에서 사용되는 용어 “니트로”는 화학식 $-NO_2$ 로 표현된다.

[0409] 본 출원에서 사용되는 용어 “니트릴”은 화학식 $-CN$ 으로 나타낸다.

[0410] 본 명세서에서 사용되는 용어 “실릴”은 화학식 $-SiA^1A^2A^3$ 로 표현되며, 이 때 A^1 , A^2 , 및 A^3 는, 독립적으로, 수소 또는 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹 일 수 있다.

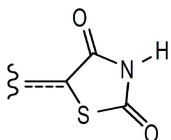
[0411] 본 명세서에서 사용되는 “설포-옥소”는 화학식 $-S(O)A^1$, $-S(O)_2A^1$, $-OS(O)_2A^1$, 또는 $-OS(O)_2OA^1$ 으로

표현되고, 이 때 A^1 은 수소 또는 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다. 본 명세서 전반에 걸쳐 “S(O)”는 S=O에 대한 축약 표기이다. 용어 “설폰일”은 화학식 $-S(O)_2A^1$ 으로 표현되는 설폰-옥소 그룹을 지칭하기 위해 사용되며, 이 때 A^1 은 수소 또는 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 “설폰”은 화학식 $A^1S(O)_2A^2$ 로 표현되며, 이 때 A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹 일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 “설폰사이드”는 화학식 $A^1S(O)A^2$ 로 표현되며, 이 때 A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본 명세서에 기재된 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킨일, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹 일 수 있다.

[0412] 본 출원에서 사용되는 용어 “싸이올”은 화학식 $-SH$ 로 표현된다.

[0413] 용어 “유기 잔기”는 탄소 함유 잔기, 즉, 하나 이상의 탄소 원자를 포함하는 잔기를 정의하고, 상기 정의된 탄소-함유 그룹, 잔기 또는 라디칼을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 유기 잔기는 다양한 헤테로원자를 내포할 수 있으며, 또는 산소, 질소, 황, 인 등을 비롯한 헤테로원자를 통해 또 다른 분자에 결합될 수 있다. 유기 잔기의 예들에는 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 일 또는 이-치환된 아미노, 아미드 그룹, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 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. 또 다른 양상에서, 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.

[0414] 용어 “잔기”와 매우 유사한 동의어는 “라디칼”이라는 용어이며, 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 분자가 어떻게 제조되는지에 관계없이 본원에 기재된 분자의 단편, 그룹 또는 하위 구조를 지칭한다. 예를 들면, 특정 화합물에서 2,4-싸이아졸리딘다이온 라디칼은 싸이아졸리딘다이온이 화합물을 제조하는데 사용되는 지 여부에 관계없이 다음 구조를 가진다



[0415]

[0416] 일부 양상들에서 라디칼 (예를 들면 알킬)은 하나 이상의 “치환기 라디칼”을 이에 부착시킴으로써 추가로 변형될 수 있다 (즉, 치환된 알킬). 주어진 라디칼 내의 원자의 수는 본 명세서의 다른 곳에 달리 지시되지 않는 한 본 발명에 중요하지 않다.

[0417] 용어로서 “유기 라디칼”이 정의되고 본 명세서에서 사용되며 이는 하나 이상의 탄소 원자를 내포한다. 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. 또 다른 양상에서, 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 종종 유기 라디칼의 탄소 원자 중 최소한 일부에 결합된 수소를 가진다. 무기 원자들을 전혀 포함하지 않는 유기 라디칼의 한 예는 5, 6, 7, 8-테트라하이드로-2-나프틸 라디칼이다. 일부 양상들에서, 유기 라디칼은 이에 결합된 또는 내부에, 할로젠, 산소, 황, 질소, 인 등을 비롯한 1-10개 무기 헤테로원자를 내포할 수 있다. 유기 라디칼의 예에는 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 일-치환된 아미노, 이-치환된 아미노, 아실옥시, 시아노, 카르복시, 카르보알콕시, 알킬카르복사미드, 치환된 알킬카르복사미드, 다이알킬카르복사미드, 치환된 다이알킬카르복사미드, 알킬설폰일, 알킬설폰리, 싸이오알킬, 싸이오할로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 또는 치환된 헤테로사이클릭 라디칼이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니며, 이 때 상기 용어는 본 명세서의 다른 부분에 정의되어 있다. 헤테로원자를 포함하는 유기 라디칼의 몇몇 비-제한적 예들에는 알콕시 라디칼, 트라이플루오로메톡시 라디칼, 아세톡시 라디칼, 다이메틸아미노 라디칼 등이 포함된다.

[0418] “무기 라디칼” 이 용어로서 정의되고 본 명세서에서 사용되며 이는 탄소 원자를 전혀 내포하지 않으므로 탄소 이외의 원자들만을 포함한다. 무기 라디칼은 수소, 질소, 산소, 규소, 인, 황, 셀레늄 및 불소, 염소, 브롬 및 아이오드와 같은 할로젠으로부터 선택된 원자의 결합 된 조합을 포함하며, 이들은 개별적으로 존재하거나 화학적으로 안정한 조합으로 함께 결합 될 수 있다. 무기 라디칼은 상기 열거된 바와 같이 함께 결합된 10 개 또는 그 미만, 또는 바람직하게는 1 내지 6개 또는 1 내지 4개 무기 원자를 가진다. 무기 라디칼의 예들에는, 아미노, 하이드록시, 할로젠, 니트로, 싸이올, 설페이트, 포스페이트, 및 유사한 통상적으로 공지된 무기 라디칼이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 무기 라디칼은 주기율표의 금속 원소들 (가령, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, 란타나이드 금속, 또는 악티나이드 금속)에 결합되어 있지 않으나, 이러한 금속 이온들은 때때로 음이온 무기 라디칼, 가령, 설페이트, 포스페이트, 또는 유사 음이온 무기 라디칼에 대한 약학적으로 허용가능한 양이온으로 기능할 수 있다. 전형적으로, 무기 라디칼은 본원에서 달리 구체적으로 지시되지 않는 한 붕소, 알루미늄, 갈륨, 게르마늄, 비소, 주석, 납 또는 텔루륨과 같은 메탈로이드 원소 또는 귀금속 원소를 포함하지 않는다.

[0419] 용어 "약학적으로 허용되는"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은, 즉 허용 할 수 없는 수준의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키지 않거나 유해한 방식으로 상호 작용하지 않는 물질을 설명한다.

[0420] 본원에서 사용되는 용어 "유도체"는 모체 화합물 (예를 들어, 본원에 개시된 화합물)의 구조로부터 유도된 구조를 갖고 그 구조가 본원에 개시된 것과 충분히 유사하며 그 유사성을 기초로 하는 화합물을 지칭하며, 숙련된 기술자는 청구범위 화합물과 동일한 또는 유사한 활성 및 유용성을 나타내는, 또는, 청구범위 화합물과 동일한 또는 유사한 활성 및 용도를 전구체로서 유도하는 유도체를 예상할 것이다. 예시적인 유도체들에는 염, 에스터, 아미드, 에스터 또는 아미드의 염, 및 모 화합물의 N-산화물이 포함된다.

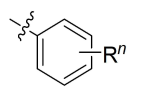
[0421] 용어 "가수분해성 잔기"는 예를 들어, 염기성 또는 산성 조건하에서 가수분해 될 수 있는 작용기를 지칭하는 의미이다. 가수분해성 잔기의 예로는 산 할라이드 또는 활성화된 카르복시산의 잔기, 트라이알킬실릴 할라이드의 잔기, 알킬옥시메틸 할라이드의 잔기 및 해당 분야에 공지된 다양한 다른 보호기가 포함 되나, 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어, “Protective Groups in Organic Synthesis,” T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

[0422] "이탈기"라는 용어는 이것과 함께 결합 전자를 이용하여 안정한 종으로서 치환 될 수 있는 전자 끌어당김 능력을 갖는 원자 (또는 원자 그룹)를 지칭한다. 적합한 이탈기의 예에는 트라이플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트 및 할라이드를 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 설펜에이트 에스터가 포함된다.

[0423] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 함유 할 수 있으므로, 시스/트랜스 (E/Z) 이성질체 뿐만 아니라 다른 입체 이성질체를 유발 할 수 있다. 반대의 언급이 없는 한, 본 발명은 모든 가능한 이성질체 뿐만 아니라 이러한 이성질체의 혼합물을 포함한다.

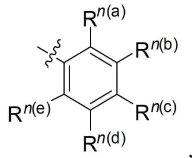
[0424] 반대로, 췌기선 또는 파선이 아닌 실선으로만 표시된 화학적 결합을 갖는 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예를 들어, 각각의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체, 및 라세미 또는 스칼레미 혼합물과 같은 이성질체의 혼합물을 고려한다. 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유 할 수 있으므로, 부분입체 이성질체 및 광학 이성질체를 유발 할 수 있다. 반대로 언급되지 않는 한, 본 발명은 모든 가능한 부분입체 이성질체 및 이의 라세미 혼합물, 실질적으로 순수한 분해된 거울상 이성질체, 모든 가능한 기하 이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 입체 이성질체의 혼합물 및 분리된 특정 입체이성질체도 포함된다. 이러한 화합물을 제조하는데 사용되는 합성 과정 동안 또는 숙련된 기술자에게 공지된 라세미화 또는 에피머화 과정을 사용함에 있어서, 이러한 과정의 생성물은 입체 이성질체의 혼합물 일 수 있다. 또한, "비치환된"으로 명시적으로 기재되지 않는 한, 모든 치환기는 치환 또는 비치환 될 수 있다.

[0425] 일부 양상들에서, 화합물의 구조는 다음 화학식으로 표현될 수 있고:



[0426] ,

[0427] 이는 다음 화학식과 동일한 것으로 이해되며:



[0428]

[0429]

이 때 n 은 통상적으로 정수이다. 즉, R^n 은 5개의 독립 치환기, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$ 를 나타내는 것으로 이해된다. “독립 치환기”는 각 R 치환기가 독립적으로 정의될 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 한 예에서 $R^{n(a)}$ 가 할로젠이면, $R^{n(b)}$ 는 그 예에서 반드시 할로젠일 필요는 없다. 유사하게, 그룹 R 이 4개의 치환기로 정의되는 경우, R 은 4개의 독립 치환기들, R^a , R^b , R^c , 및 R^d 를 나타내는 것으로 이해된다. 반대의 언급이 없는 한, 치환기는 임의의 특정 순서 또는 배열에 제한되지 않는다.

[0430]

다음 약어들이 본 명세서에서 사용된다. DMF: 다이메틸 포름아미드. EtOAc: 에틸 아세테이트. THF: 테트라하이드로퓨란. DIPEA 또는 DIEA: 다이아이소프로필에틸아민. HOBt: 1-하이드록시벤조트라이아졸. EDC: 1-에틸-3-[3-다이메틸아미노프로필]카르보다이이미드 하이드로클로라이드. DMSO: 다이메틸설폭사이드. DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘. RT: 실온. h: 시간. Min: 분. DCM: 다이클로로메테인. MeCN: 아세토니트릴. MeOH: 메탄올. iPrOH: 2-프로판올. n-BuOH: 1-부탄올.

[0431]

본 발명의 조성물을 제조하는데 사용되는 성분 및 본원에 개시된 방법 내에서 사용될 조성물 자체가 개시된다. 이들 재료 및 다른 재료들이 본 명세서에서 개시되며, 그리고 이들 재료의 조합, 하위부분, 상호작용, 집단 등이 개시될 때, 이들 화합물의 각각의 다양한 개별적 그리고 집합적 조합 및 순열의 특정 기준은 명시적으로 언급되지 않을 수 있으며, 이들 각각이 본 명세서에서 특이적으로 고려되고, 기술되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들면, 특정 화합물이 개시되고, 논의되고, 상기 화합물을 포함하는 다수의 분자에 대해 행해질 수 있는 다수의 변형이 논의된다면, 이러한 화합물의 각각 그리고 모든 조합 및 순열, 그리고 가능한 변형은 명시적으로 다른 언급이 없는 한, 특이적으로 고려된다. 따라서, 분자 A, B 및 C의 분류 뿐만 아니라 분자 D, E 및 F의 분류 및 조합 분자 A-D의 예가 개시되면, 각각이 개별적으로 언급되지 않은 경우에도, 각각은 개별적으로 그리고 집합적으로 고려되는 의미 조합, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, 및 C-F AD가 개시된 것으로 간주된다. 마찬가지로, 이들의 임의의 하위집합 또는 조합이 또한 개시된다. 그러므로, 예를 들면, A-E, B-F, 및 C-E의 하위-그룹이 개시된 것으로 간주될 것이다. 이러한 개념은 본 발명의 조성물을 제조하고 이용하는 방법에서 단계들을 비롯한 이러한 개시의 모든 측면에 적용될 수 있지만, 이에 국한되지 않는다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가 단계가 존재하는 경우, 이들 추가 단계 각각은 본 발명의 방법의 임의의 특정 양상 또는 양상의 조합으로 수행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0432]

본원에 개시된 조성물은 특정 기능을 갖는 것으로 이해된다. 개시된 기능을 수행하기 위한 특정 구조적 요건들이 본 명세서에 개시되며, 개시된 구조와 관련된 동일한 기능을 수행할 수 있는 다양한 구조가 존재하고 이들 구조는 전형적으로 동일한 결과를 달성할 것으로 이해된다.

[0433]

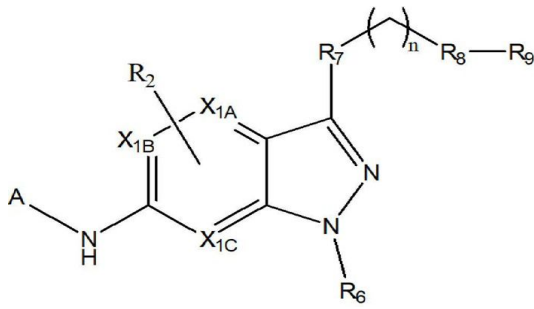
B. 화합물

[0434]

한 양상에서, 본 발명은 mGluR4 활성의 증강제로 유용한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체에 관한 것이다. 일반적으로, 각각의 개시된 유도체는 선택적으로 추가 치환될 수 있는 것으로 간주된다. 또한 임의의 하나 이상의 유도체는 본 발명에서 선택적으로 생략될 수 있는 것으로 간주된다. 개시된 화합물은 개시된 방법에 의해 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 개시된 화합물은 개시된 사용 방법에 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 개시된 화합물은 모두 상응하는 약학적 조성물로서 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0435]

한 양상에서, 본 발명은 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체에 관한 것이며:



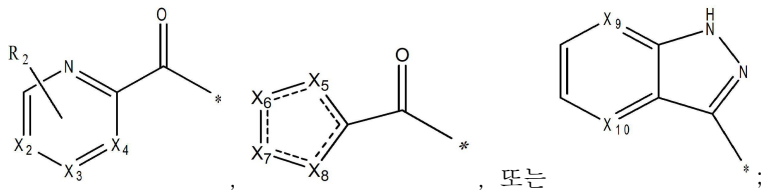
[0436]

[0437]

[0438]

이 때:

A는 다음에서 선택되고



[0439]

[0440]

[0441]

[0442]

[0443]

[0444]

[0445]

[0446]

[0447]

[0448]

[0449]

[0450]

[0451]

X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;

X₉: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₁₀: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0452]

각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0453]

각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0454]

R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0455]

R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0456]

R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0457]

R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

[0458] R_7 은 0 또는 $-CO-$ 이고;

[0459] R_8 은 결합, 알킬, $-NH-$, $-O-$, 알킬- $O-$ 이고;

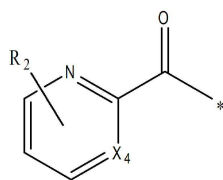
[0460] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,

[0461] n 은 0-6이고;

[0462] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

[0463] 또한 다음 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시되며, 이 때:

[0464] A는:

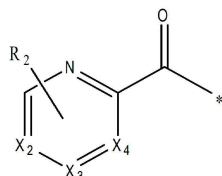


[0465] (i) 이고;

[0466] 이 때

[0467] X_4 는 CH, 또는 CR_1 이고; 그리고

[0468] R_1 은 NH_2 , F, 또는 OH이고; 또는



[0469] (ii) 이고;

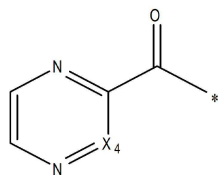
[0470] 이 때

[0471] X_2 : CH, 또는 CR_1 이고;

[0472] X_3 : CH, 또는 CR_1 이고;

[0473] X_4 : CH, 또는 CR_1 이고; 그리고

[0474] R_1 은 독립적으로 CH_3 , F, Cl, NH_2 , 또는 OH이고; 또는



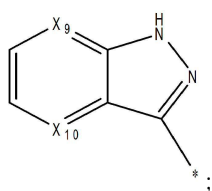
[0475] (iii) 이고;

[0476] 이 때

[0477] X_4 : CH, 또는 CR_1 이고; 그리고

[0478] R_1 NH_2 , 또는 OH이다.

[0479] 또한 A가 다음과 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시되며:

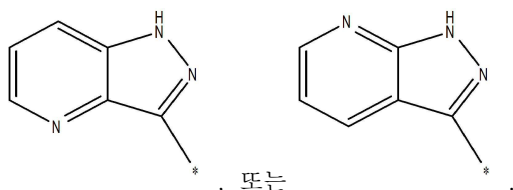


[0480]

[0481] X_9 는 CH 또는 N이고; 그리고

[0482] X_{10} 은 CH 또는 N이다.

[0483] 또한 A가 다음과 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시된다:



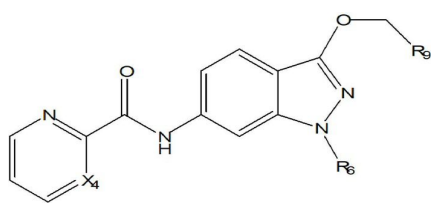
[0484]

[0485] 또한 X_1 은 C-Cl인 화합물이 개시된다.

[0486] 또한 R_8 이 결합, 알킬, 또는 알킬-O-이고; R_7 은 H, 알킬, CH_3 , 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, CF_3 , CD_2-CH_3 , CD_3 인 화합물이 개시된다. 다른 구체예들에서, 헤테로아릴은 아이속사졸 또는 피리딘이고; 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸이고; 헤테로사이클로알킬은 테트라하이드로피란, 옥테인 (ocetane), 다이옥세인, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로-싸이오피란-다이옥사이드, 테트라하이드로-티오펜-다이옥사이드, 바이사이클로헤테로아릴, 모르폴린이고; 아릴은 페닐이다.

[0487] 다른 구체예들에서, 헤테로사이클로알킬은 1,4, 다이옥세인, 테트라하이드로피란, 다이메틸-테트라하이드로피란, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸-테트라하이드로퓨란이다.

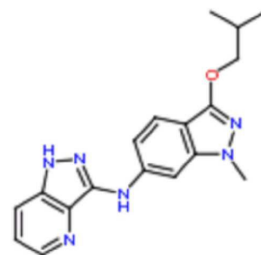
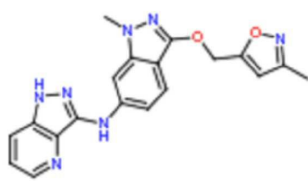
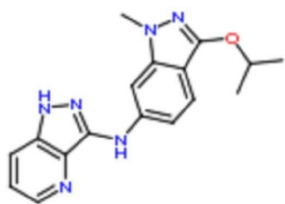
[0488] 또한 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시되며:



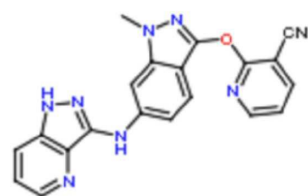
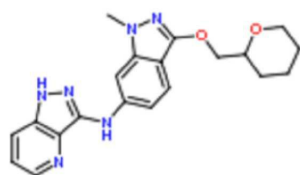
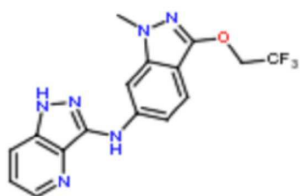
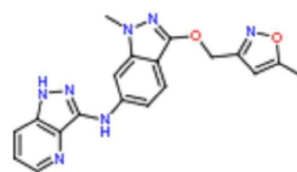
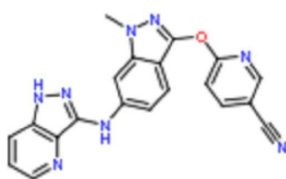
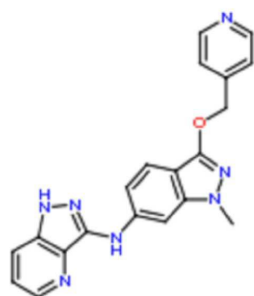
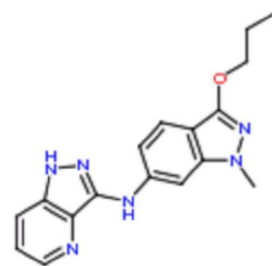
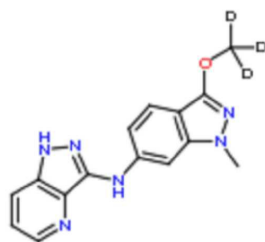
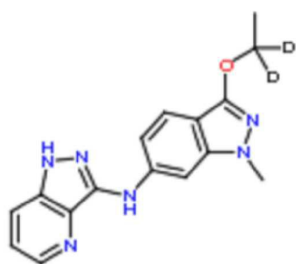
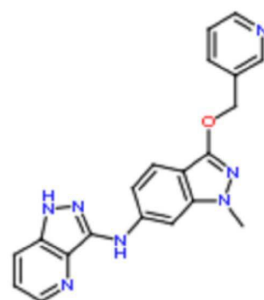
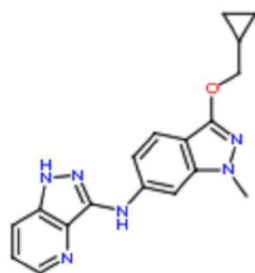
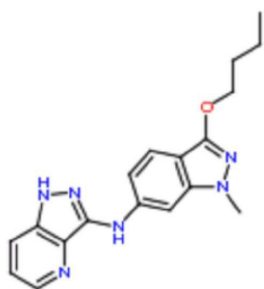
[0489]

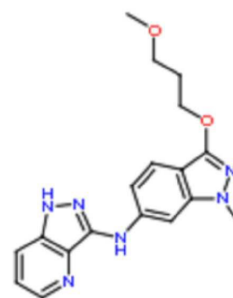
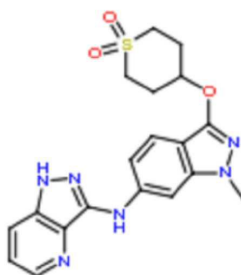
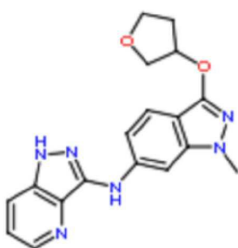
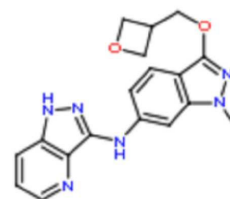
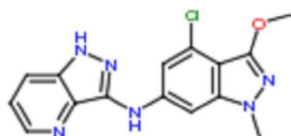
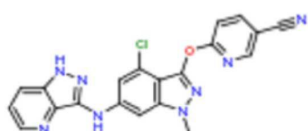
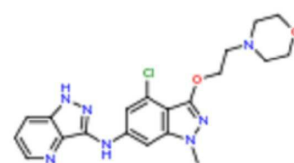
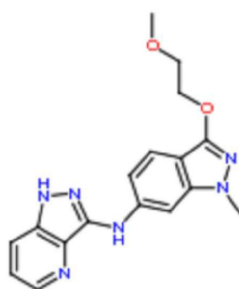
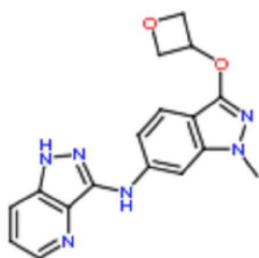
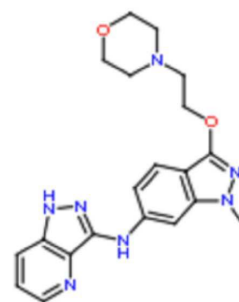
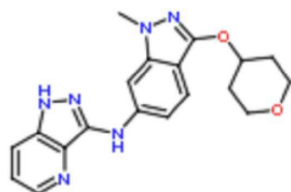
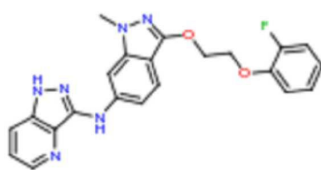
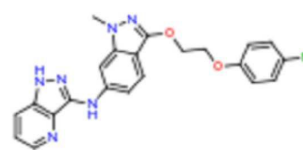
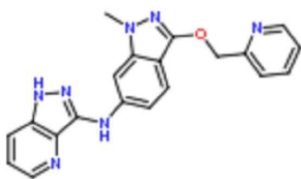
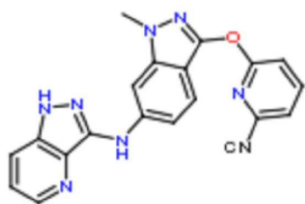
[0490] 이 때 X_4 는 CH 또는 $C-NH_2$ 이고; R_6 은 H 또는 Me이고; 그리고 R_9 는 사이클로알킬, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 또는 1,4 다이옥세인이다.

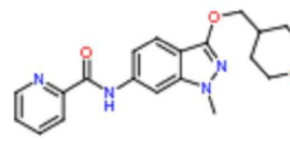
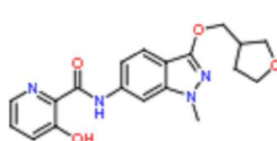
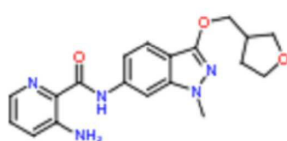
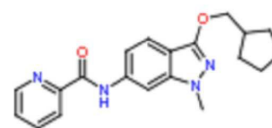
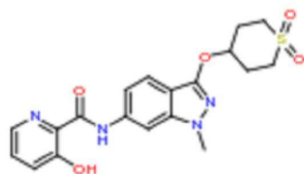
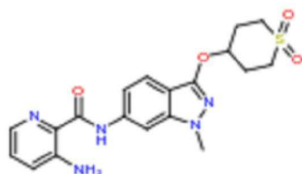
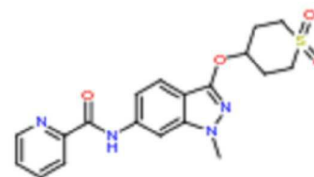
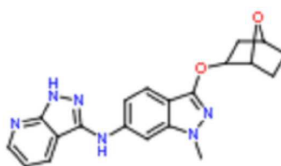
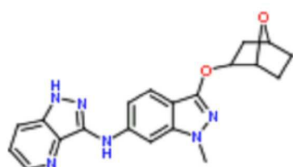
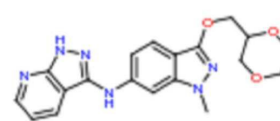
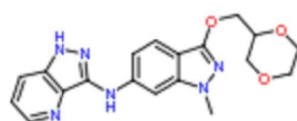
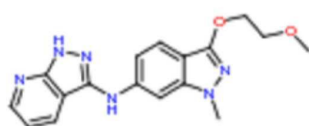
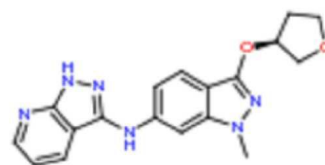
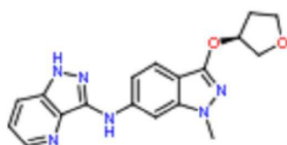
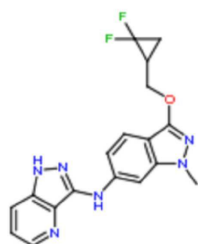
[0491] 또한 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시된다:

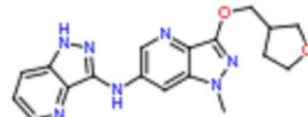
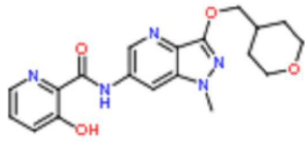
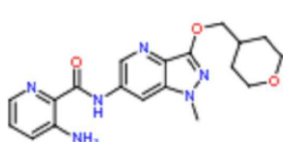
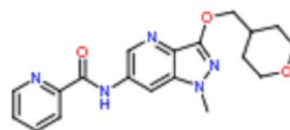
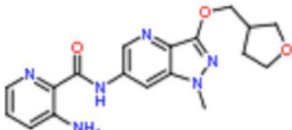
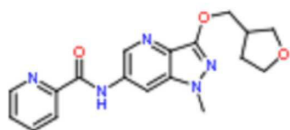
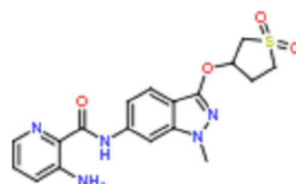
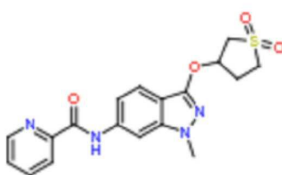
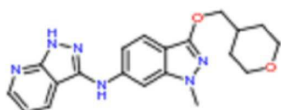
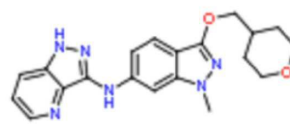
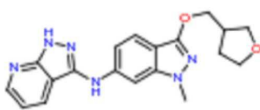
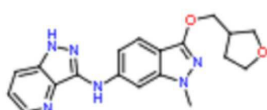
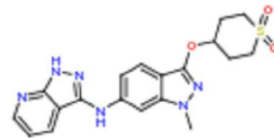
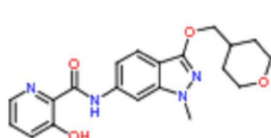
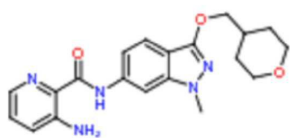


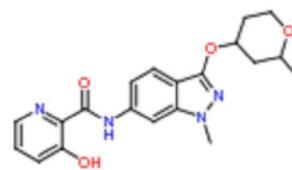
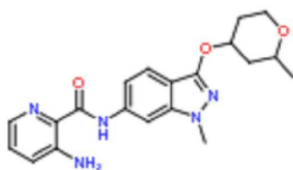
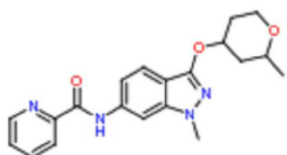
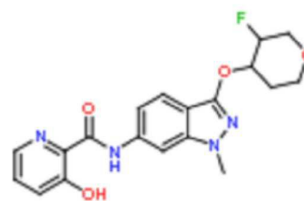
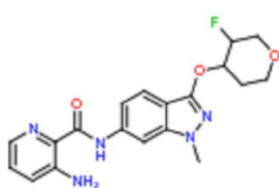
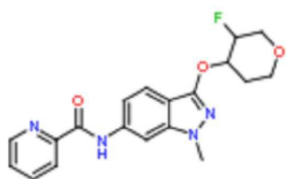
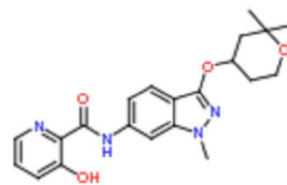
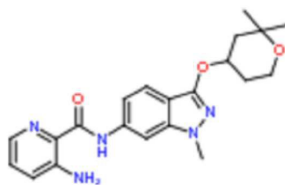
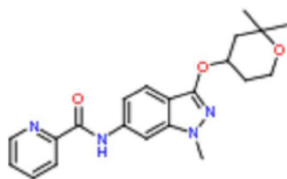
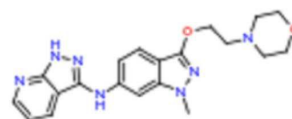
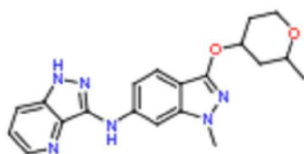
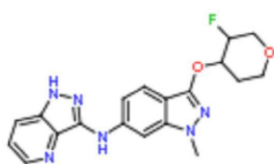
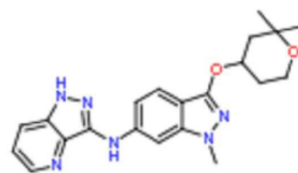
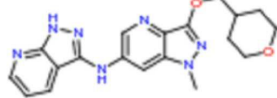
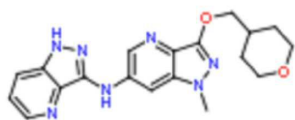
[0492]

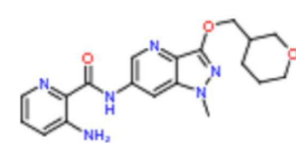
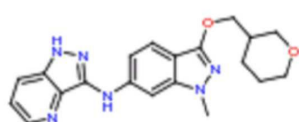
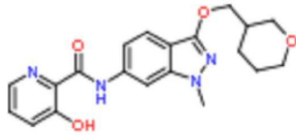
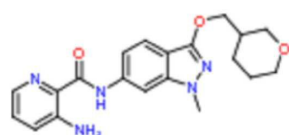
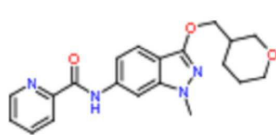
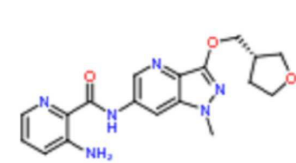
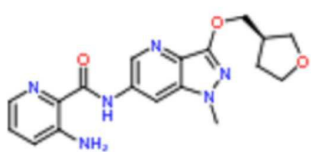
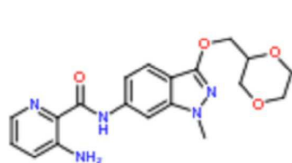
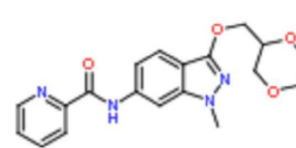
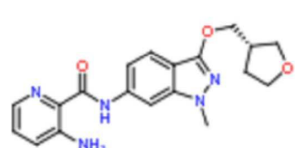
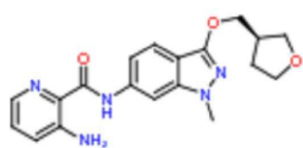
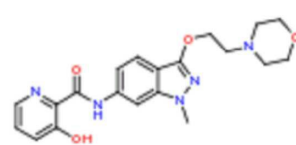
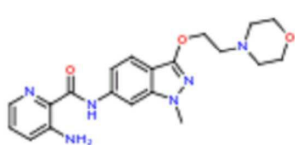
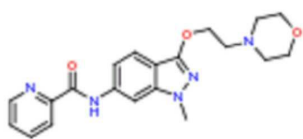


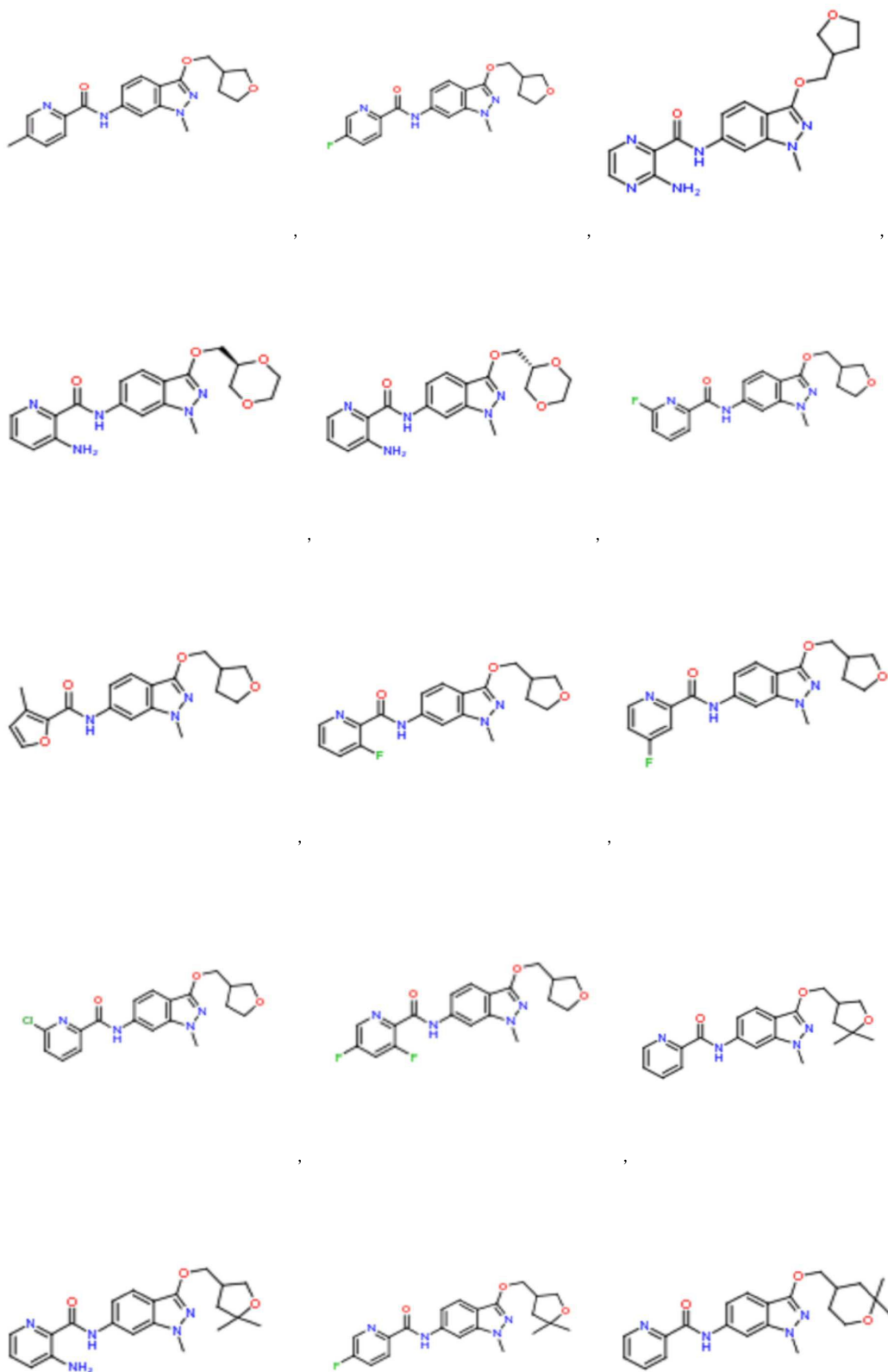


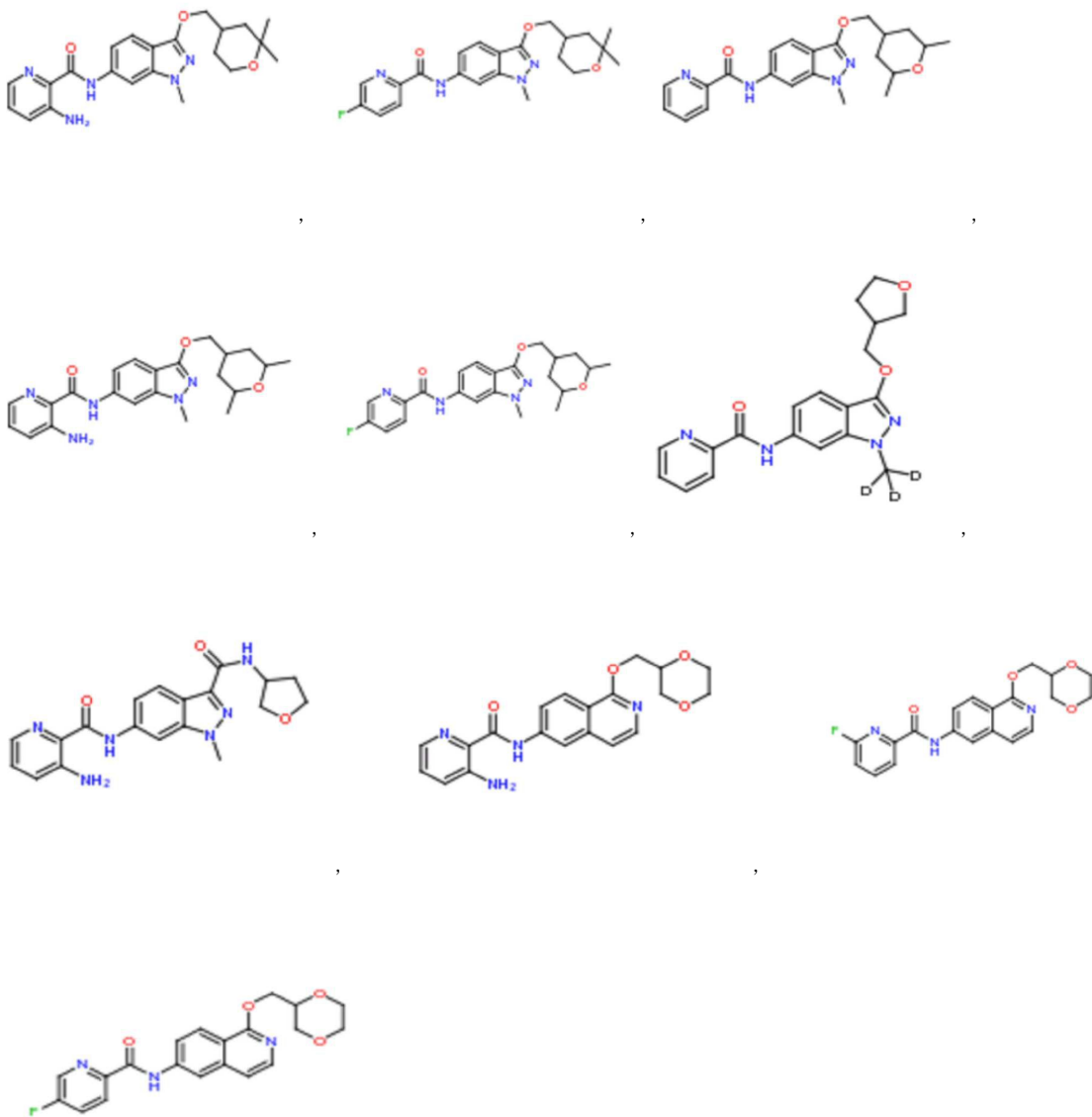






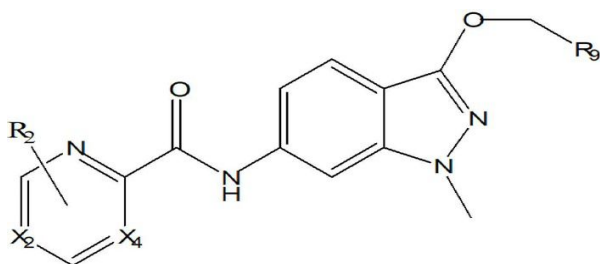






또는

[0493] 또한 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시되며:



[0494] , 이 때

[0495] X_2 는 CH 또는 CR_1 이고;

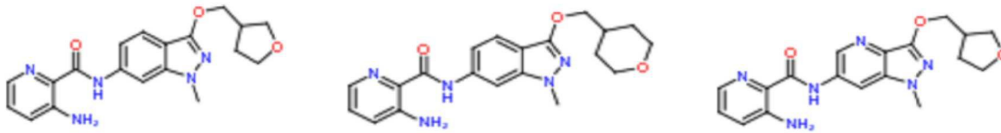
[0496] X_4 는 CH 또는 CR_1 이고;

[0497] R_1 은 NH_2 또는 F이고;

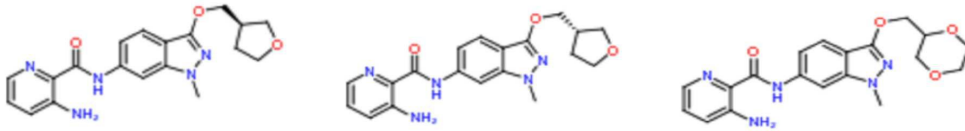
[0498] R₂는 선택적으로 존재하고, 불소에서 선택되며;

[0499] R₉는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬이다.

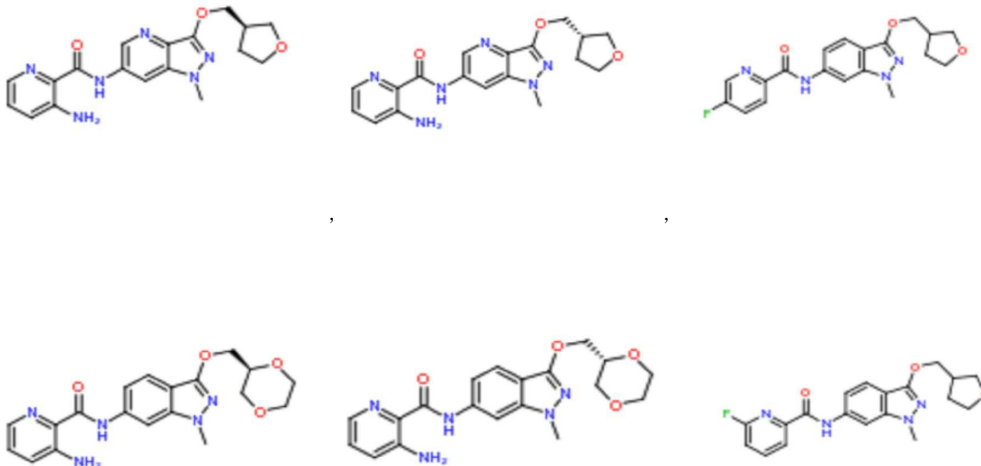
[0500] 또한 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시된다:



[0501]



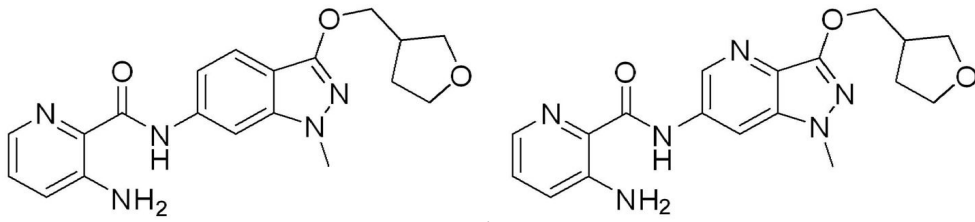
[0502]





, 또는

[0503] 또한 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시된다:

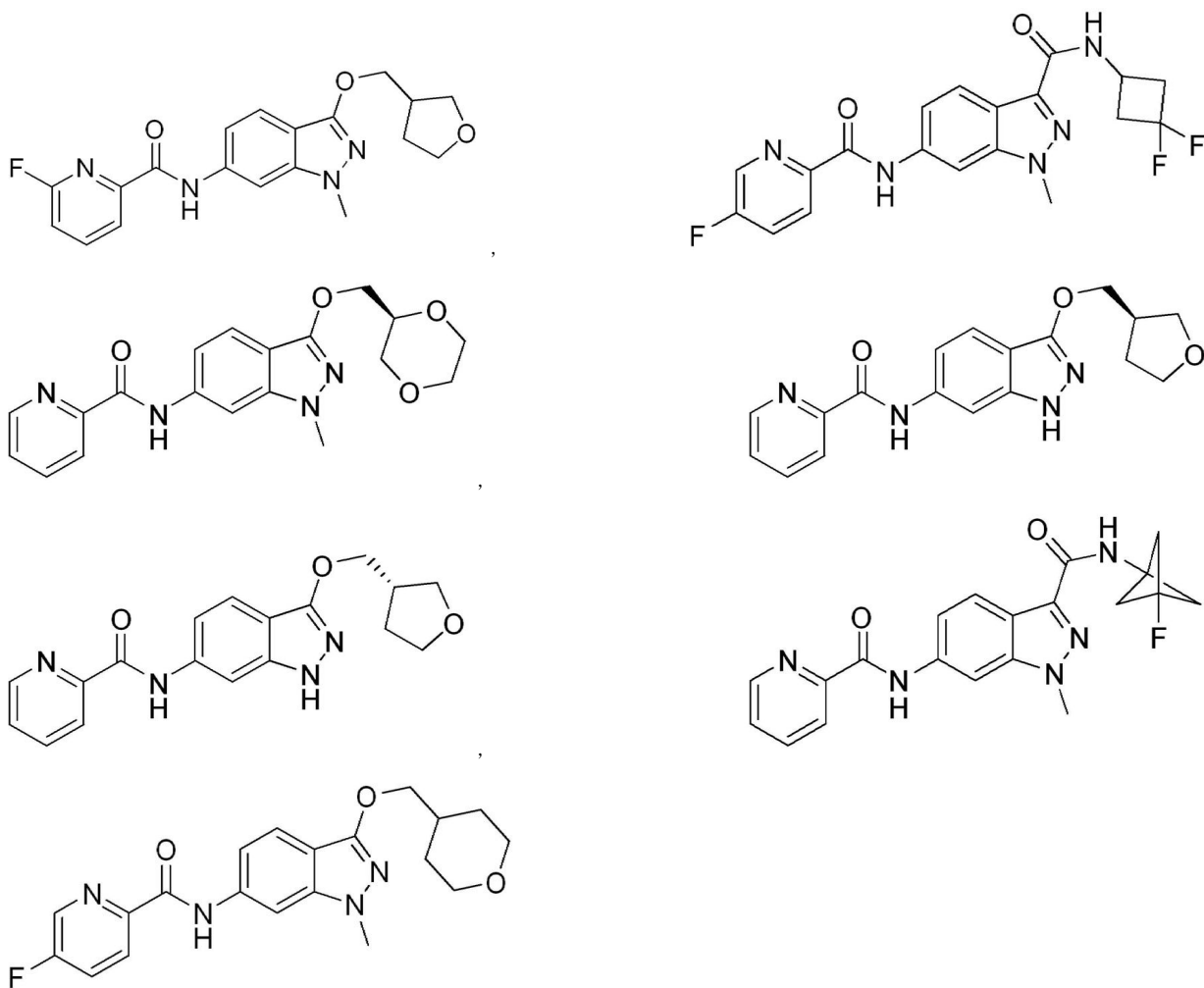


[0504]

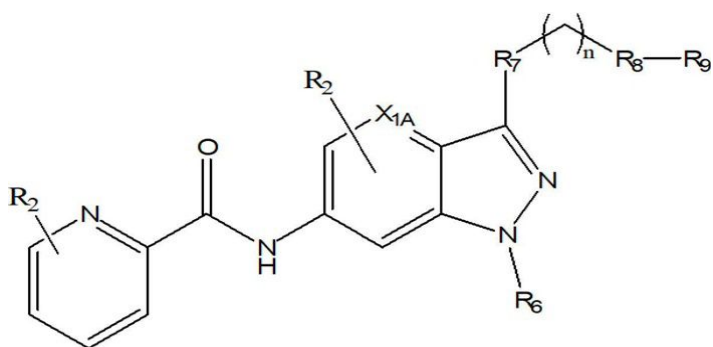


[0505]





[0506] 또한 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시되며:



[0507]

[0508] 이 때:

[0509] X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0510] 각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적으로 H, D, NH₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, 또는 CD₃에서 선택되며;

[0511] R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

[0512] R₇은 O 또는 -CO-이고;

[0513] R₈은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

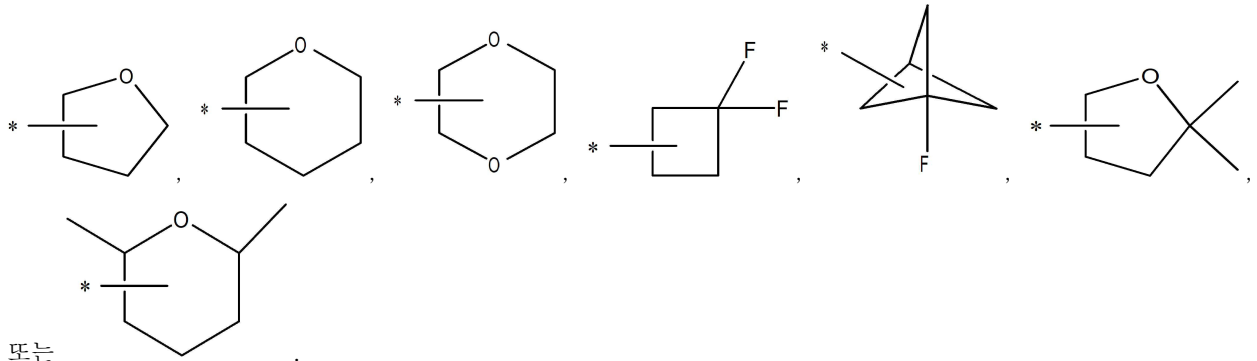
[0514] R₉는 치환 또는 비치환되고 테트라하이드로퓨란, 1,4 다이옥세인, 사이클로부틸, 테트라하이드로피란에서 선택되

며; 그리고

[0515] n은 0-6이다.

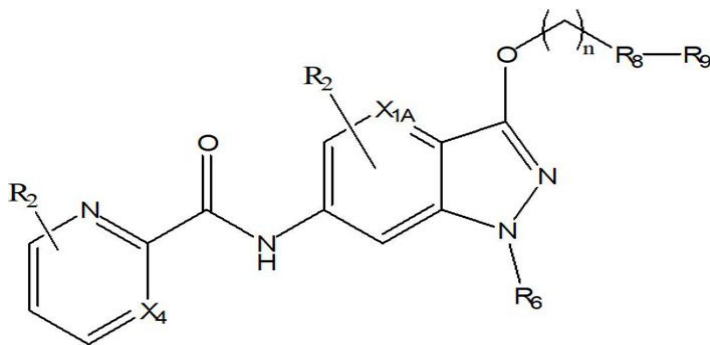
[0516] 또한 R₉가 다음과 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시된다:

[0517]



또는

[0518] 또한 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체가 개시되며:



[0519]

이 때:

[0520]

X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0521]

X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0522]

[0523] 각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0524]

[0524] 각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0525]

R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0526]

R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0527]

R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0528]

R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

[0529]

R₈은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

[0530]

[0530] R₉는 치환 또는 비치환되고 사이클로알킬, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 1,4 다이옥세인에서 선택되고;

[0531]

n은 0-6이다.

- [0532] 본 명세서에 개시된 화합물은 모든 염 형태, 예를 들면, 염기성 그룹, 즉, 아민의 염, 뿐만 아니라 산성 그룹, 즉, 카르복시산의 염 모두를 포함할 수 있다. 양성자와 염기성 그룹들과 염을 형성할 수 있는 음이온의 비-제한적 예들은 다음과 같다: 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 카보네이트, 바이카보네이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 뷰티레이트, 피루베이트, 락테이트, 옥살레이트, 말로네이트, 말리에이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 시트레이트, 등. 산성 그룹들과 염을 형성할 수 있는 양이온의 비-제한적 예들은 다음과 같다: 암모늄, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 비스무트, 리신, 등.
- [0533] 본 개시 내용의 유사체 (화합물)는 본원에서 명백하게 예시되지 않은 유사체의 제조를 위한 합리적인 합성 전략을 적용하는데 있어서 제제화인자를 돕기 위해 몇 가지 범주로 배열된다. 이러한 범주로의 배열은 본 명세서에 기재된 본 발명의 임의의 조성물에 대한 효능 증가 또는 감소를 의미하지는 않는다.
- [0534] **C. 약학적 조성물**
- [0535] 한 양상에서, 본 발명은 개시된 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 즉, 치료적 유효량의 하나 이상의 개시된 화합물 또는 개시된 방법의 하나 이상의 생성물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공 될 수 있다.
- [0536] 특정 측면에서, 개시된 약학적 조성물은 활성 성분으로서 개시된 화합물 (이의 약학적으로 허용되는 염(들) 포함), 약학적으로 허용되는 담체 및 선택적으로 다른 치료 성분 또는 보조제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구 (피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것을 포함하지만, 임의의 경우에 가장 적합한 경로는 특정 숙주, 및 활성 성분이 투여될 병태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 약학적 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공 될 수 있고 약제학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조 될 수 있다.
- [0537] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 약학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 그의 상응하는 염은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약학적으로 허용되는 무독성 염기로부터 편리하게 제조 될 수 있다. 이러한 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리 (제 1 및 제2 구리), 제 2 철, 철, 리튬, 마그네슘, 망간 (제 1 및 제 2 망간), 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 약학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 뿐만 아니라 사이클릭 아민 그리고 자연 발생 및 합성된 치환된 아민과 같은 치환된 아민을 포함한다. 염이 형성될 수 있는 다른 약학적으로 허용되는 유기 비독성 염기에는 이온 교환 수지, 가령, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로케인, 푸린, 세오브로민, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.
- [0538] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 비독성 산"에는 includes 무기 산, 유기 산, 및 이로부터 제조된 염, 예를 들면, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에테인설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메테인설폰산, 뮤신산, 질산, 파모인산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 및 타르타르산이 바람직하다.
- [0539] 실제로, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 약제학 배합 기술에 따라 약학적 담체와 친밀한 혼합물에서 활성 성분으로서 배합 될 수 있다. 담체는 예를 들어, 경구 또는 비경구 (정맥내 포함) 투여를 위해 원하는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 그러므로 본 발명의 약학적 조성물은 각각이 예정된 양의 활성 성분을 함유하는 경구 투여에 적합한 분리된 단위, 가령, 캡슐, 사세트제, 또는 정제로서 제공될 수 있다. 또한, 조성물은 분말, 과립제, 용액, 수성 액체 중의 현탁액, 비-수성 액체, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공 될 수 있다. 상기 기재된 일반적인 투여 형태 이외에, 본 발명의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염(들)은 또한 제어된 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여 될 수 있다. 조성물은 임의의 제약 방법에 의해 제조 될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 조합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 세분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 혼합함으로써 제조된다. 이어서, 생성

물은 원하는 형태로 편리하게 성형 될 수 있다.

[0540] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함 할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학상 허용되는 염은 또한 하나 이상의 다른 치료적 활성 화합물과 조합하여 제약 조성물에 포함될 수 있다. 사용되는 약학적 담체는 예를 들어 고체, 액체 또는 기체 일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 테라 알바, 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 설탕 시럽, 땅콩유, 올리브유 및 물이다. 기체 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다.

[0541] 경구 투여 형태를 위한 조성물을 제조함에 있어서, 임의의 편리한 약학적 매질이 사용될 수 있다. 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향제, 보존제, 착색제 등은 경구 액체 제제, 가령, 현탁액, 엘릭서제 및 용액을 형성하기 위해 사용될 수 있으며; 반면 담체, 가령, 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립제, 운할제, 결합제, 붕해제 등은 경구 고체 제제, 가령, 분말, 캡슐 및 정제를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 그 투여의 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 고체 약학적 담체가 사용되는 바람직한 경구 투여 단위이다. 선택적으로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅 될 수 있다.

[0542] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분 또는 보조제와 함께 압축 또는 성형함으로써 제조 될 수 있다. 압축된 정제는 선택적으로 결합제, 운할제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을, 적합한 기기에서 압축함으로써 제조 될 수 있다. 성형된 정제는 분말형 화합물을 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 혼합물을 적합한 기기에서 성형하여 제조될 수 있다.

[0543] 본 발명의 약학적 조성물은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 (또는 이의 약학적으로 허용되는 염), 약학적으로 허용되는 담체, 및 선택적으로 하나 이상의 추가 치료제 또는 보조제를 포함 할 수 있다. 본 발명의 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구 (피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 임의의 경우에 가장 적합한 경로는 특정 숙주, 및 활성 성분이 투여될 병태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 약학적 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공 될 수 있고 약제학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조 될 수 있다.

[0544] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약학적 조성물은 물에서의 활성 화합물의 용액 또는 현탁액으로서 제조 될 수 있다. 적합한 계면활성제, 가령, 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로스가 포함될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이의 혼합물에서 그리고 오일에서 제조될 수 있다. 또한, 미생물의 유해한 성장을 방지하기 위해 보존제가 포함될 수 있다.

[0545] 주사용으로 적합한 본 발명의 약학적 조성물은 멸균 수용액 또는 분산액을 포함한다. 또한, 조성물은 이러한 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말의 형태 일 수 있다. 모든 경우에, 최종 주사가 가능한 형태는 멸균되어야 하고, 쉽게 주사할 수 있도록 효과적인 유체이어야 한다. 약학적 조성물은 제조 및 보관 조건들 하에서 안정하여야 하며; 그러므로, 바람직하게는 미생물, 가령, 세균 및 진균의 오염 작용에 대항하여 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질로 존재할 수 있다.

[0546] 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 가루약 분말, 구강 세척제, 가글제 등과 같은 국소 사용에 적합한 형태 일 수 있다. 또한, 조성물은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태 일 수 있다. 이들 제제는 통상적인 가공 방법을 통해 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이용하여 제조 될 수 있다. 예로서, 크림 또는 연고는 친수성 물질 및 물을 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물과 함께 혼합하여 원하는 점도를 갖는 크림 또는 연고를 제조함으로써 제조된다.

[0547] 본 발명의 약학적 조성물은 직장 투여에 적합한 형태 일 수 있으며, 이 때 담체는 고체이다. 혼합물은 단위 용량 좌약을 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 해당분야에서 통상적으로 사용되는 다른 물질을 포함한다. 좌약은 먼저 조성물을 연화된 또는 용융된 담체(들)와 혼합 한 후 몰드에서 냉각 및 성형함으로써 편리하게 형성 될 수 있다.

[0548] 진술한 담체 성분 이외에도, 상기 기재된 약학적 제제는 적절하게는 하나 이상의 추가의 담체 성분, 가령, 희석제, 완충제, 착향제, 결합제, 계면활성제, 증점제, 운할제, 방부제 (항-산화제 포함)등을 포함 할 수 있다. 또한, 의도한 수용자의 혈액과 제제를 등장성으로 만드는 다른 보조제가 포함될 수 있다. 본 발명의 화

합물 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조 될 수 있다.

[0549] 유효량의 개시된 화합물과 조합하여 투여되는 mGluR 효현제의 효능량은 일일 체중 1킬로그램 당 약 0.1 밀리그램 (mg/kg/일) 내지 약 100 mg/kg/일에서 달라질 것으로 예상되며 유효량의 개시된 화합물 없이 투여될 때 동일한 효과를 제공할 것이 요구되는 양 미만일 것으로 예상된다. 공동-투여되는 mGluR 효현제의 바람직한 양은 해당 분야의 숙련된 기술자가 결정할 수 있다.

[0550] 대사성 글루타메이트 수용체 활성의 증강을 필요로 하는 치료 병태에서, 적절한 투여량 수준은 일반적으로 일일 환자 체중 1kg 당 약 0.01 내지 500 mg 일 것이고 단회 또는 다회 투여로 투여 될 수 있다. 바람직하게는, 투여량 수준은 일일 약 0.1 내지 약 250 mg/kg; 더욱 바람직하게는 일일 0.5 내지 100 mg/kg 일 것이다. 적합한 투여량 수준은 일일 약 0.01 내지 250 mg/kg, 일일 약 0.05 내지 100 mg/kg, 또는 일일 약 0.1 내지 50 mg/kg일 것이다. 상기 범위 내에서, 투여량은 일일 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0, 또는 5.0 내지 50 mg/kg 일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료되는 환자의 투여량은 증상에 맞게 조절하기 위해 바람직하게 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 포함하는 정제의 형태로 제공된다. 화합물은 일일 1 회 내지 4 회, 바람직하게 일일 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다. 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위하여 조정될 수 있다.

[0551] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 다양한 요인에 따라 달라지는 것으로 이해된다. 이러한 요인에는 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이가 포함된다. 다른 요인으로는 투여 시간 및 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료중인 특정 질환의 유형 및 중증도 등이 포함된다.

[0552] 개시된 약학적 조성물은 상기 언급된 병리학적 병태의 치료에 일반적으로 적용되는 다른 치료적 활성 화합물을 추가로 포함 할 수 있다.

[0553] 개시된 조성물은 개시된 화합물로부터 제조 될 수 있는 것으로 이해된다. 개시된 조성물은 개시된 사용 방법에 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0554] 하나 이상의 개시된 mGluR4 증강제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 추가로 개시된다.

[0555] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다.

[0556] 상기 조합은 하나의 다른 활성 화합물과, 뿐만 아니라, 둘 이상의 다른 활성 화합물과 개시된 화합물의 조합을 포함한다. 마찬가지로, 개시된 화합물은 개시된 화합물이 유용한 질환 또는 병태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 위험 감소에 사용되는 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로, 일정 경로로 그리고 이러한 경로에 통상적으로 사용되는 양으로 투여 될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 이외에 이러한 다른 약물을 함유하는 약학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다.

[0557] 본 발명의 화합물 대 제 2 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있으며, 각 성분의 유효량에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 각 성분의 유효량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 또 다른 물질과 조합되는 경우, 본 발명의 화합물 대 다른 물질의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분의 조합은 또한 일반적으로 전술한 범위에 속하지만, 각각의 경우에 각 활성 성분의 유효량을 사용해야 한다.

[0558] 이러한 조합에서, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 물질은 별도로 또는 함께 투여 될 수 있다. 또한, 한 성분의 투여는 다른 물질(들)의 투여 이전, 동시 또는 이후 일 수 있다.

[0559] 따라서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는, 대상 적응증에 유익한 것으로 알려진 다른 물질 또는 개시된 화합물의 효능, 안전성, 편의성을 증가시키거나 원치 않는 부작용 또는 독성을 감소시키는 수용체 또는 효소에 영향을 주는 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 대상 화합물 및 다른 물질은 병용 요법 또는 고정 조합으로 공동투여 될 수 있다.

[0560] 한 양상에서, 상기 화합물은 항-알츠하이머제, 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, HMG-

CoA 환원효소 억제제, 이부프로펜, 비타민 E, 및 항-아밀로이드 항체를 비롯한 NSAIDS제 (비-스테로이드성 항염증 약물)과 조합하여 사용될 수 있다. 또 다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 진정제, 최면제, 항불안약물, 항정신병약제, 항불안제, 시클로피롤론, 이미다조피리딘, 피라졸로피리미딘, 경미한 진정제, 멜라토닌 효현제 및 길항제, 멜라토닌성 약물, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 5HT-2 길항제, 등, 가령: 아디나졸람, 알로바르비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미술프리드, 아미트립틸린, 아모바르비탈, 아목사핀, 아리피프라졸, 벤자제팜, 벤즈옥타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스프리온, 부타바르비탈, 부탈비탈, 카푸리드, 카르보클로랄, 클로랄 베타인, 클로랄 하이드레이트, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로르디아제폭사이드, 클로레테이트, 클로르프로마진, 클로자핀, 시프라제팜, 데시프라민, 텍스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디펜하이드라민, 독세핀, 에스타졸람, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루펜티솔, 플루페나진, 플루라제팜, 플루복사민, 플루옥세틴, 포사제팜, 글루테티미드, 할라제팜, 할로페리돌, 하이드록시진, 이미프라민, 리튬, 로라제팜, 포르메타제팜, 마프로틸린, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비톨, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 미다플루르, 미다졸람, 네파조돈, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트립틸린, 올란자핀, 옥사제팜, 파르알데히드, 파록세틴, 펜토바르비탈, 페르라핀, 페르페나진, 페넨진, 페노바르비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 쿠아제팜, 쿠에티아핀, 레클라제팜, 리스페리돈, 몰레타미드, 세코바르비탈, 세르트랄린, 수프로클론, 테마제팜, 티오리다진, 티오틱센, 트라카졸레이트, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리아졸람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트림이프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 지프라시돈, 졸라제팜, 졸피뎀, 및 이의 염, 그리고 이들의 조합 등과 조합하여 사용될 수 있으며, 또는 대상 화합물은 광선 요법 또는 전기 자극과 같은 물리적 방법의 사용과 함께 투여될 수 있다.

[0561] 또 다른 양상에서, 상기 화합물은 레보도파 (선택적 대뇌의 데카르복실라제 억제제, 가령, 카르비도파 또는 벤세라지드와 함께 또는 없이), 항콜린제, 가령, 비페리덴 (선택적으로 이의 하이드로클로라이드 또는 락테이트 염으로) 및 트리헥시페니딜 (벤즈헥솔) 하이드로클로라이드, COMT 억제제, 가령, 엔타카폰, MOA-B 억제제, 항산화제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린성 효현제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 효현제, 가령, 알렌테몰, 브로모크립틴, 페놀도팜, 리수리드, 낙사골리드, 페르골리드 및 프라미펙솔과 조합하여 사용될 수 있다. 도파민 효현제는 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 알렌테몰 하이드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 페놀도팜 메실레이트, 낙사골리드 하이드로클로라이드 및 페르골리드 메실레이트의 형태 일 수 있음을 이해할 것이다. 리수리드와 프라미펙솔은 일반적으로 비-염 형태로 사용된다.

[0562] 추가 양상에서, 화합물은 페노티아진, 티옥산텐, 헤테로사이클릭 디벤자제핀, 뷰티로페논, 디페닐뷰틸피페리딘 및 인돌론 부류의 신경 이완제로부터의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 페노티아진의 적합한 예는 클로르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토페나진, 플루페나진, 페르페나진 및 트립플루오페라진을 포함한다. 티옥산텐의 적합한 예는 클로르프로티센 및 티오틱센을 포함한다. 디벤자제핀의 한 예는 클로자핀이다. 뷰티로페논의 한 예는 할로페리돌이다. 디페닐뷰틸피페리딘의 한 예는 피모지드이다. 인돌론의 한 예는 몰린돌론이다. 다른 신경이완제는 록사핀, 술피리드 및 리스페리돈을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 때, 신경이완제는 약학적으로 허용되는 염의 형태, 예를 들면, 클로르프로마진 하이드로클로라이드, 메소리다진 메실레이트, 티오리다진 하이드로클로라이드, 아세토페나진 말레이트, 플루페나진 하이드로클로라이드, 플루르페나진 에나데이트, 플루페나진 데카노에이트, 트라이플루오페라진 하이드로클로라이드, 티오틱센 하이드로클로라이드, 할로페리돌 데카노에이트, 록사핀 숙시네이트 및 몰린돈 하이드로클로라이드 일 수 있음이 이해될 것이다. 페르페나진, 클로르프로티센, 클로자핀, 할로페리돌, 피모지드 및 리스페리돈은 통상적으로 비-염 형태로 사용된다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 아세토페나진, 알렌테몰, 아리피프라졸, 아미술프리드, 벤즈헥솔, 브로모크립틴, 비페리덴, 클로르프로마진, 클로르프로티센, 클로자핀, 디아제팜, 페놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 벤세라지드와 함께 레보도파, 카르비도파와 함께 레보도파, 리수리드, 록사핀, 메소리다진, 몰린돌론, 낙사골리드, 올란자핀, 페르골리드, 페르페나진, 피모지드, 프라미펙솔, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 술피리드, 테트라베나진, 트리헥시페니딜, 티오리다진, 티오틱센, 트라이플루오페라진 또는 지프라시돈과 조합하여 사용될 수 있다.

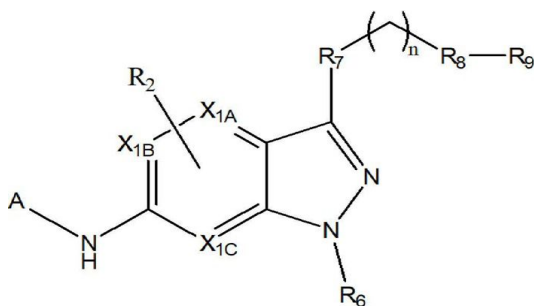
[0563] 한 양상에서, 상기 화합물은 노르에피네프린 재흡수 억제제 (3차 아민 트라이사이클릭 및 2차 아민 트라이사이클릭 포함), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), 모노아민 옥시다제 (RIMA)의 가역적 억제제, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI), 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제, α -아드레노수용체 길항제, 뉴로키닌 -1 수용체 길항제, 비정형 항우울제, 벤조디아제핀, 5-HT_{1A} 효현제 또는 길항제, 특히 5-HT_{1A} 부분 효현제, 및 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제를 비롯한 항우울제 또는 항불안제와 조합하여 사용될 수 있다. 특정 물질은 다음을 포함한다: 아미트립틸린, 클로미프라민,

독세핀, 이미프라민 및 트리미 프라민; 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세르트랄린; 아이소카르복사지드, 페넨진, 트라닐사이프로민 및 셀레길린; 모클로베미드 : 벤라팍신; 돌록세틴; 아프레피탄트; 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭사이드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 입사피론, 및 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0564] mGluR4 활성의 증강을 필요로 하는 병태의 치료에서, 적절한 투여량 수준은 일반적으로 일일 환자 체중 1kg 당 약 0.01 내지 500 mg 일 것이고 단회 또는 다회 투여로 투여 될 수 있다. 바람직하게, 투여량 수준은 일일 약 0.1 내지 약 250 mg/kg; 더욱 바람직하게는 일일 약 0.5 내지 약 100 mg/kg일 것이다. 적합한 투여량 수준은 일일 약 0.01 내지 250 mg/kg, 일일 약 0.05 내지 100 mg/kg, 또는 일일 약 0.1 내지 50 mg/kg일 것이다. 상기 범위 내에서, 투여량은 일일 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5, 또는 5 내지 50 mg/kg 일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료되는 환자에 대한 투여량은 증상에 맞게 조절하기 위해 바람직하게 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 포함하는 정제의 형태로 제공된다. 화합물은 일일 1회 내지 4 회, 바람직하게 일일 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다. 이러한 투여량 요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위하여 조정될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 투여량 빈도는 달라질 수 있으며, 이는 사용되는 특정 화합물의 활성, 화합물의 대사 안전성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 형식 및 시간, 배출율, 약물 병용, 특정 병태의 중증도, 및 치료중인 숙주를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것임을 이해해야 한다.

[0565] 한 양상에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0566] 한 양상에서, 본 발명은 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이며:



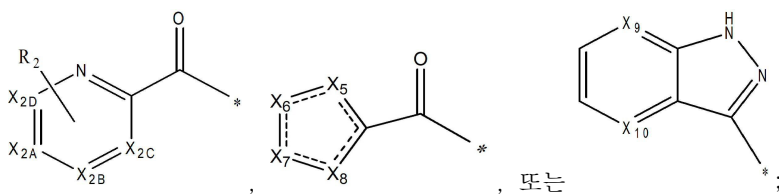
[0567]

이 때:

[0568]

A는 다음에서 선택되고

[0569]



[0570]

X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0571]

X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0572]

X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0573]

X_{2A}: CH, CR₁, N, NH₂;

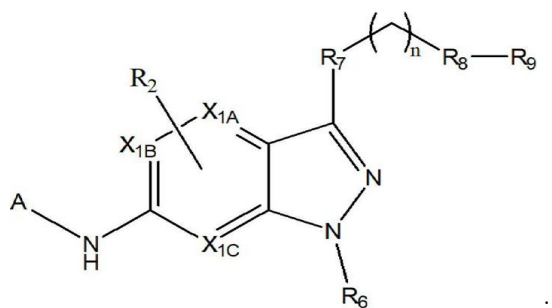
[0574]

X_{2B}: CH, CR₁, N, NH₂;

[0575]

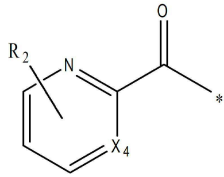
- [0576] X_{2c} : CH, CR_1 , N, NH_2 ;
- [0577] X_{2d} : CH, CR_1 ;
- [0578] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;
- [0579] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;
- [0580] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;
- [0581] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;
- [0582] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0583] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0584] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0585] 각 R_2 는 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0586] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0587] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0588] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0589] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0590] R_7 은 O 또는 $-CO-$ 이고;
- [0591] R_8 은 결합, 알킬, $-NH-$, $-O-$, 알킬-O-이고;
- [0592] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0593] n은 0-6이고;
- [0594] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

[0595] 또한 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 개시되며:

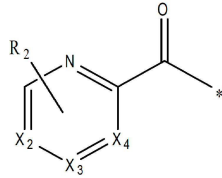


[0596] ;

[0597] 이 때 A는:

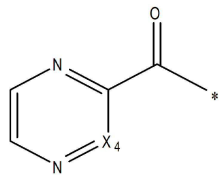


(i) 이고; 이 때 X_4 는 CH, 또는 CR_1 이고; 그리고 R_1 은 NH_2 , F, 또는 OH이고; 또는



(ii) 이고; 이 때 X_2 : CH, 또는 CR_1 ; X_3 : CH, 또는 CR_1 ; X_4 : CH, 또는 CR_1 이고; 그리고

R_1 은 독립적으로 CH_3 , F, Cl, NH_2 , 또는 OH이고; 또는



(iii) 이고; 이 때 X_4 : CH, 또는 CR_1 ; 그리고 R_1 은 NH_2 , 또는 OH이다.

D. 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법

mGluR4는 그룹 III mGluR 서브패밀리에 속하며 중추 신경계에서 주로 시냅스 전 위치에 위치하며, GABA 및 글루타메이트 모두의 방출을 조절하는 자기- 및 이중수용체로서 기능한다. 이외에도, mGluR4는 또한 일부 시냅스후 위치에서 낮은 수준으로 발현된다. mGluR4는 대부분의 뇌 영역에서, 특히 다음과 같은 CNS의 기능에서 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 뉴런에서 발현된다:

- (a) 학습 및 기억;
- (b) 자발적 운동 및 기타 운동 기능의 조절
- (c) 운동 학습
- (d) 정서적 반응
- (e) 반복적인 과제와 끊임없는 사고 과정을 포함한 습관 형성
- (f) 보상 시스템
- (g) 시각 및 후각
- (h) 소뇌 기능;
- (i) 시상 하부 호르몬의 공급 및 조절; 및
- (j) 수면과 각성.

이와 같이, mGluR4는 CNS-관련 질환, 증후군 및 비-CNS 관련 질환 또는 병태들의 조절에 중요한 역할을 하며, 이러한 질환은, 예를 들면,

- (a) 파킨슨 병, 파킨슨증 및 운동불능 또는 운동완만증과 관련된 기타 장애
- (b) 근육긴장이상증
- (c) 헌팅턴병 및 불수의 운동 및 운동이상증과 관련된 기타 장애
- (d) 투렛 증후군 및 관련 틱 장애
- (e) 강박적/강제적 장애 및 기타 지속성 행동 장애
- (f) 중독성 장애 (약물 남용, 섭식 장애 포함)

- [0621] (g) 정신분열증 및 기타 정신과 장애
- [0622] (h) 외상 후 스트레스 장애
- [0623] (i) 불안 장애;
- [0624] (j) 알코올 소비 또는 다른 약물 유발 운동 장애 후 운동 효과;
- [0625] (k) 신경발생적 운명 결정 및 뉴런 생존;
- [0626] (l) 간질;
- [0627] (m) 특정 압, 예를 들면, 수모세포종;
- [0628] (n) 제2형 당뇨병 및/또는 다른 대사 장애; 및
- [0629] (o) 미각 촉진/차단.

[0630] 개시된 화합물은 대사성 글루타메이트 수용체 활성화 (mGluR4)의 증강제로서 작용할 수 있다. 따라서, 한 양상에서, 개시된 화합물은 포유동물에서 기능장애를 유발하는 하나 이상의 mGluR4 관련 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0631] 개시된 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 다른 약물이 유용성을 가지는 전술한 질환, 장애 및 병태의 치료, 예방, 조절, 개선 또는 위험 감소에 있어서 단일 물질로서 또는 약물의 조합은 약물 단독보다 안전하거나 더욱 효과적인 경우 하나 이상의 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 다른 약물 (들)은 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 그리하여 개시된 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여 될 수 있다. 개시된 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용될 때, 이러한 약물 및 개시된 화합물을 함유하는 단위 투여 형태의 약학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 요법은 중첩 일정으로 투여 될 수도 있다. 또한, 하나 이상의 활성 성분과 개시된 화합물의 조합은 단일 물질로서보다 효능적 일 것으로 예상된다.

[0632] 1. 치료 방법

[0633] 본원에 개시된 화합물은 글루타메이트 기능장애와 관련된 다양한 신경계 및 정신과 장애의 치료, 예방, 개선, 조절 또는 위험 감소에 유용하다. 그러므로, 대상체에서 장애를 치료하기에 효과적인 투여량 및 양의 하나 이상의 개시된 화합물; 하나 이상의 개시된 제약 조성물; 및/또는 하나 이상의 개시된 생성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0634] 또한, 대상체에서 장애를 치료하기에 효과적인 투여량 및 양의 하나 이상의 개시된 화합물; 하나 이상의 개시된 제약 조성물; 및/또는 하나 이상의 개시된 생성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 글루타메이트 기능장애와 연관된 하나 이상의 신경학적 및/또는 정신과 장애의 치료 방법이 제공된다.

[0635] 글루타메이트 기능장애와 연관된 장애의 예들에는 다음이 포함된다: 급성 및 만성 신경계 및 정신 장애, 가령, 심장 우회 수술 및 이식에 수반되는 뇌 결손, 뇌졸중, 뇌 허혈, 척수 외상, 두부 외상, 주산기 저산소증, 심정지, 저혈당 신경 손상, 치매 (AIDS-유도된 치매 포함), 알츠하이머 병, 헌팅턴 무도병, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 안구 손상, 망막병증, 인지 장애, 특발성 및 약물-유도된 파킨슨병, 떨림을 포함한 근육 경직과 관련된 근육 경련 및 장애, 간질, 자폐증 스펙트럼 장애 증상, 지적 장애, 발작, 편두통 (편두통 포함), 요실금, 내약성, 물질 (아편제, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 최면제 등 포함)에 대한 중독을 비롯한 중독성 행동, 그러한 중독성 물질 (아편 제와 같은 물질 포함, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 최면제 등)에서 오는 금단, 비만, 정신병, 정신 분열증, 불안 (일반 불안 장애, 공황 장애 및 강박 장애 포함), 기분 장애 (우울증, 조증, 양극성 장애 포함), 삼차 신경통, 청력 상실, 이명, 눈의 황반 변성, 구토, 뇌 부종, 통증 (급성 및 만성 통증 상태, 심한 통증, 다루기 힘든 통증, 신경 병증 통증 및 외상 후 통증 포함), 지연 성 운동 이상증, 수면 장애 (기면증 포함), 주의력 결핍/과잉 행동 장애, 행동 장애, 당뇨병 및 기타 대사 장애, 미각 변경 및 압.

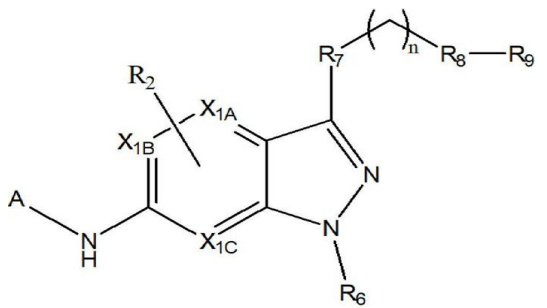
[0636] 본원에 개시된 조성물에 의해 치료 또는 예방 될 수 있는 불안 장애에는 일반화 된 불안 장애, 공황 장애 및 강박 장애가 포함된다. 중독성 행동에는 물질 (아편제, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 최면제 등 포함)에 대한 중독, 이러한 중독성 물질 (아편제, 니코틴, 담배 제품, 알코올, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 최면제 등 포함)에서 오는 금단, 및 물질 내성이 포함된다.

[0637] 따라서, 개시된 방법의 일부 양상에서, 장애는 치매, 섬망, 기억 상실 장애, 노화-관련 인지 쇠퇴, 정

신분열증, 정신분열증, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 간단한 정신병 장애를 비롯한 정신병, 물질-관련 장애, 운동 장애, 자폐증, 지적 장애, 간질, 무도병, 통증, 편두통, 당뇨병, 근육긴장이상증, 비만, 섭식 장애, 뇌 부종, 수면 장애, 기면증, 불안, 정동 장애, 공황 발작, 단극성 우울증, 양극성 장애, 정신병적 우울증이다.

[0638] 또한, 대상체에서 장애를 치료하기에 효과적인 투여량 및 양의 하나 이상의 개시된 화합물; 하나 이상의 개시된 제약 조성물; 및/또는 하나 이상의 개시된 생성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 불안의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 현재, 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼의 제4판 (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)은 불안 및 관련 장애를 포함하는 진단 도구를 제공한다. 이들에는 다음이 포함된다: 광장 공포증이 있거나 없는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장 공포증, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 일반 불안 장애, 일반적인 의학적 상태로 인한 불안 장애, 물질 유발 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 불안 장애.

[0639] 한 양상에서, 본 발명은 포유동물에게 포유동물의 기능장애를 치료함에 유효한 투여량 및 양의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 mGluR4 활성화와 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 병태의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 화합물은 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표현되는 구조를 가지며:



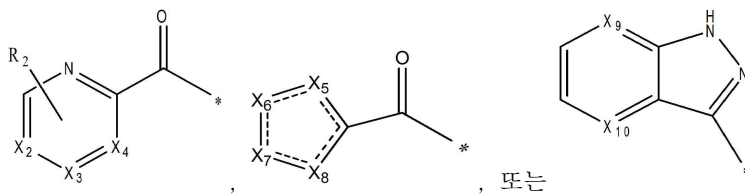
[0640]

이 때:

[0641]

A는 다음에서 선택되고

[0642]



[0643]

X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0644]

X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0645]

X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0646]

X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0647]

X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0648]

X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0649]

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;

[0650]

X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;

[0651]

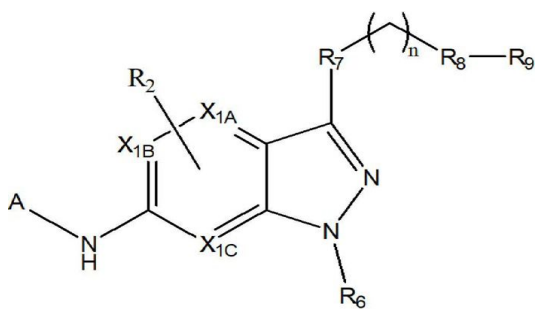
X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;

[0652]

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;

[0653]

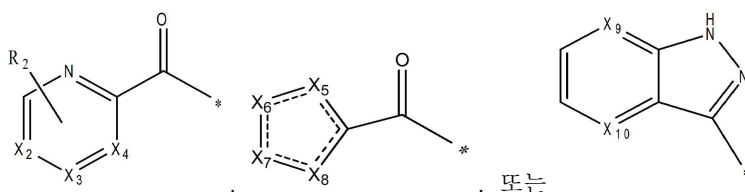
- [0654] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0655] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0656] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0657] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0658] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0659] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0660] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0661] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0662] R_7 은 O 또는 -CO-이고;
- [0663] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;
- [0664] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0665] n은 0-6이고;
- [0666] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.
- [0667] 한 양상에서, 본 발명은 대상체에게 포유동물의 기능장애를 치료함에 유효한 투여량 및 양의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 mGluR4 활성의 증강방법에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 화합물은 대상체에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시킴에 유효한 투여량 및 양으로 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표현되는 구조를 가지며:



[0668]

[0669] 이 때:

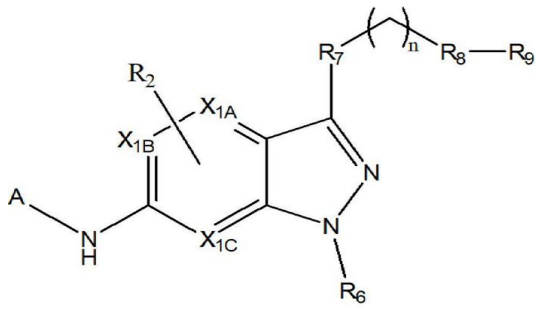
[0670] A는 다음에서 선택되고



[0671]

[0672] X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

- [0673] X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0674] X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0675] X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0676] X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0677] X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0678] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;
- [0679] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;
- [0680] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;
- [0681] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;
- [0682] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0683] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0684] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0685] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0686] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0687] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0688] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0689] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0690] R_7 은 O 또는 $-CO-$ 이고;
- [0691] R_8 은 결합, 알킬, $-NH-$, $-O-$, 알킬-O-이고;
- [0692] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0693] n은 0-6이고;
- [0694] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.
- [0695] 한 양상에서 본 발명은 최소한 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 증강시키는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 상기 최소한 하나의 세포를, 최소한 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시킴에 유효한 양의 다음 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하고:



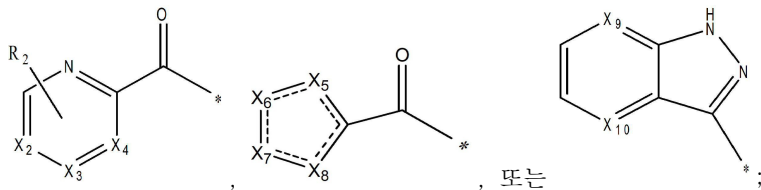
[0696]

[0697]

[0698]

이 때:

A는 다음에서 선택되고



[0699]

[0700]

[0701]

[0702]

[0703]

[0704]

[0705]

[0706]

[0707]

[0708]

[0709]

[0710]

[0711]

X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;

X₉: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₁₀: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0712]

[0713]

[0714]

[0715]

[0716]

[0717]

각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

- [0718] R_7 은 0 또는 $-CO-$ 이고;
- [0719] R_8 은 결합, 알킬, $-NH-$, $-O-$, 알킬- $O-$ 이고;
- [0720] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0721] n 은 0-6이고;
- [0722] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.
- [0723] 특정 양상에서, 대상체, 예를 들면, 포유동물 또는 인간은 투여 단계 이전에 기능장애가 있는 것으로 진단되었다. 또 다른 양상에서, 개시된 방법은 기능장애의 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 포유동물 또는 인간을 식별하는 단계를 추가로 포함 할 수 있다. 또 다른 양상에서, 대상체, 예를 들면, 포유동물 또는 인간은 투여 단계 이전에 mGluR4 수용체 활성의 증강이 필요한 것으로 진단되었다. 또 다른 양상에서, 개시된 방법은 mGluR4 수용체 활성의 증강을 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 포유동물 또는 인간을 식별하는 단계를 추가로 포함 할 수 있다. 또 다른 양상에서, 세포 (예를 들어, 포유동물 세포 또는 인간 세포)는 접촉 단계 전에 대상체, 예를 들어, 포유동물 또는 인간으로부터 분리되었다. 또 다른 양상에서, 접촉 단계는 대상체, 예를 들면, 포유동물 또는 인간에 대한 투여를 통해 이루어진다.
- [0724] 한 양상에서, 본 발명은 최소한 하나의 세포를 최소한 하나의 세포에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시킴에 유효한 양의, 본 발명에 개시된 최소한 하나의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 최소한 하나의 세포에서 mGluR4 활성을 증강시키는 방법에 관한 것이다.
- [0725] 한 양상에서, 본 발명은 대상체에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시킴에 유효한 투여량 및 양의 최소한 하나의 본 발명에 개시된 화합물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 mGluR4 활성을 증강시키는 방법에 관한 것이다.
- [0726] 한 양상에서, 본 발명은 포유동물에게 하나 이상의 개시된 화합물을 포유동물에서 장애를 치료하는데 효과적인 투여량 및 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 mGluR4 신경전달 장애 또는 다른 질환 병태와 관련된 장애의 치료 방법이 개시되어있다.
- [0727] 개시된 화합물은 광범위한 신경계 및 정신과 장애 및 글루타메이트 기능장애와 관련된 다른 질환 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 질환의 비 제한적 예에는 운동불능 및 운동불능-강직 증후군 (파킨슨 병 포함)을 비롯한 운동 장애, 근육긴장이상증, 간질, 무도증, 신경퇴행성 질환, 가령, 치매, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머 병, 픽 병, 크로이츠펠트-야콥병, 자폐 스펙트럼 장애, 지적 장애, 통증, 편두통, 당뇨병, 비만 및 섭식 장애, 기면증을 포함한 수면 장애 및 일반 불안 장애, 공황 발작, 단극성 우울증, 양극성 장애, 정신병적 우울증 및 관련 장애를 비롯한 불안 또는 정동 장애, 치매 (알츠하이머 병, 허혈, 외상, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨 병, 헌팅턴병 및 기타 일반적인 의학적 병태 또는 물질 남용과 관련됨), 섬망, 기억상실 장애, 노화-관련 인지 쇠퇴를 비롯한 인지 장애, 정신 분열증 또는 정신 분열증 (편집형, 혼란형, 긴장형 또는 미정형), 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 간단한 정신병 장애를 비롯한 정신병, 물질-관련 장애, 암 및 염증 (MS 포함)이 포함된다. 상기 장애 중 파킨슨 병, 운동 장애, 인지 장애, 신경 퇴행성 질환, 비만 및 통증의 치료가 특히 중요하다.
- [0728] 한 양상에서, 개시된 화합물은 운동 장애를 치료하는데 사용될 수 있고, 또는 운동 장애를 치료하는데 사용되는 약학적 조성물의 성분 일 수 있다. 이와 같이, 포유동물에서 장애를 치료하는데 유효한 투여량 및 양의 하나 이상의 화합물을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 운동 장애의 치료 방법이 본원에 개시되며, 여기서 장애는 파킨슨 병, 헌팅턴병, 근육긴장이상증, 윌슨 병, 무도병, 운동실조증, 도리깨질증, 좌불안석증, 운동완만증, 강직증, 자세 불안정성, 다발성 경화증, 유전성 운동실조증, 가령, 프리드라이히 운동실조증, 마카도-조셉병, 척추 소뇌 운동실조증, 투렛 증후군 및 기타 틱 장애, 본태성 떨림, 뇌성 마비, 뇌졸중, 뇌병증 및 중독증에서 선택된다.
- [0729] 또 다른 양상에서, 개시된 화합물은 인지 장애를 치료하는데 사용될 수 있고, 또는 운동 장애를 치료하

는데 사용되는 약학적 조성물의 성분 일 수 있다. 이와 같이, 포유동물에서 장애를 치료하는데 유효한 투여량 및 양의 하나 이상의 화합물을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 인지 장애의 치료 방법이 본원에 개시되며, 여기서 장애는 치매 (알츠하이머 병, 허혈, 외상, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨 병, 헌팅턴병, 지적 장애, 자폐증 및 기타 일반적인 의학적 상태 또는 물질 남용과 관련됨), 섬망, 기억상실 장애 및 노화-관련 인지 쇠퇴에서 선택된다. 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 제4판 (DSM-IV-TR) (개정판) (2000, Washington DC, American Psychiatric Association)은 치매 (알츠하이머 병, 허혈, 외상, 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨 병, 헌팅턴병 및 기타 일반적인 의학적 병태 또는 약물 남용과 관련됨), 섬망, 기억상실 장애 및 노화-관련인지 쇠퇴를 비롯한 인지 장애에 대한 진단 도구를 제공한다.

[0730] 또 다른 양상에서, 개시된 화합물은 신경퇴행성 장애를 치료하는데 사용될 수 있고, 또는 신경퇴행성 장애를 치료하는데 사용되는 약학적 조성물의 성분 일 수 있다. 이와 같이, 포유동물에서 신경퇴행성 장애를 치료하는데 유효한 투여량 및 양의 하나 이상의 화합물을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경퇴행성 장애의 치료 방법이 본원에 개시된다.

[0731] 또 다른 양상에서, 개시된 화합물은 정신분열증 또는 정신병의 치료 방법을 제공한다. 이와 같이, 포유동물에서 정신분열증 또는 정신병과 관련된 장애를 치료하는데 유효한 투여량 및 양의 하나 이상의 화합물을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 장애의 치료 방법이 본원에 개시되며, 여기서 정신분열증 또는 정신병과 관련된 장애는 편집형, 혼란형, 긴장형 또는 미정형, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 간단한 정신병 장애, 물질-유도된 정신과 장애에서 선택된다. 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 제4판 (DSM-IV-TR) (개정판) (2000, Washington DC, American Psychiatric Association)은 편집형, 혼란형, 긴장형 또는 미정형, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 간단한 정신병 장애, 물질-유도된 정신과 장애를 비롯한 정신 장애에 대한 진단 도구를 제공한다.

[0732] 본 발명의 화합물은 mGluR 효현제를 비롯한 다른 작용제와 함께 전술한 질환, 장애 및 병태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 위험의 감소에 추가로 유용하다.

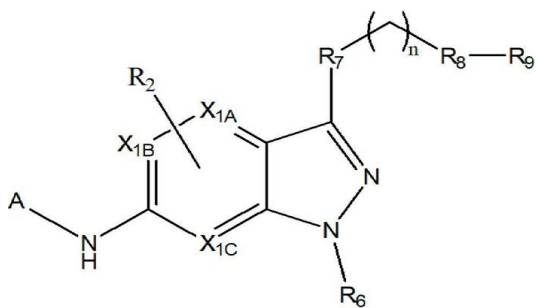
[0733] 2. 공동투여 방법

[0734] 개시된 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 다른 약물이 유용성을 가지는 전술한 질환, 장애 및 병태의 치료, 예방, 조절, 개선 또는 위험 감소에 있어서 단일 물질로서 또는 약물의 조합은 약물 단독보다 안전하거나 더욱 효과적인 경우 하나 이상의 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 다른 약물 (들)은 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 그리하여 개시된 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여 될 수 있다. 개시된 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용될 때, 이러한 약물 및 화합물을 함유하는 단위 투여 형태의 약학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 요법은 중첩 일정으로 투여 될 수도 있다. 또한, 하나 이상의 활성 성분과 개시된 화합물의 조합은 단일 물질로서보다 효능적 일 수 있음이 예상된다.

[0735] 한 양상에서, 상기 화합물은 항-알츠하이머제, 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, 무스카린 효현제, 무스카린 증강제, HMG-CoA 환원효소 억제제, NSAIDS제 및 항-아밀로이드 항체와 공동투여 될 수 있다. 또 다른 양상에서, 화합물은 진정제, 최면제, 항불안제, 항정신병제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), 5-HT₂ 길항제, GlyT1 억제제 등, 가령, 리스페리돈, 클로자핀, 할로페리돌, 플루옥세틴, 프라제팜, 자노멜린, 리튬, 페노바르비톨 및 이들의 염 및 이들의 조합 (그러나 이에 제한되는 것은 아님)과 조합하여 투여 될 수 있다.

[0736] 또 다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 레보도파 (선택적 대뇌외 데카르복실라제 억제제와 함께 또는 없이), 항콜린제, 가령, 비페리덴, COMT 억제제, 가령, 엔타카폰, A2a 아데노신 길항제, 콜린성 효현제, NMDA 수용체 길항제 및 도파민 효현제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0737] 한 양상에서, 본 발명은 다음 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포유동물에서 mGluR4 활성과 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로, 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지의 부작용을 가지는 약물과 함께 포유동물에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법에 관한 것이며:



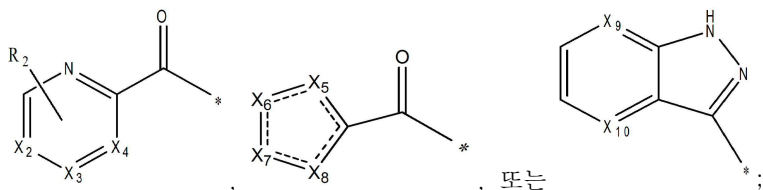
[0738]

[0739]

[0740]

이 때:

A는 다음에서 선택되고



[0741]

[0742]

[0743]

[0744]

[0745]

[0746]

[0747]

[0748]

[0749]

[0750]

[0751]

[0752]

[0753]

[0754]

[0755]

[0756]

[0757]

[0758]

[0759]

X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;

X₉: CH, CR₁, 또는 N이고;

X₁₀: CH, CR₁, 또는 N이고;

각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

[0760] R₇은 0 또는 -CO-이고;

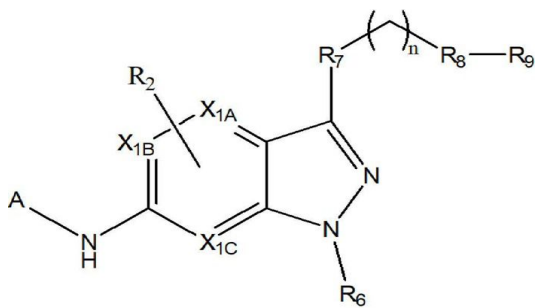
[0761] R₈은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

[0762] R₉은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, 알킬, CH₃에서 선택되고,

[0763] n은 0-6이고;

[0764] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

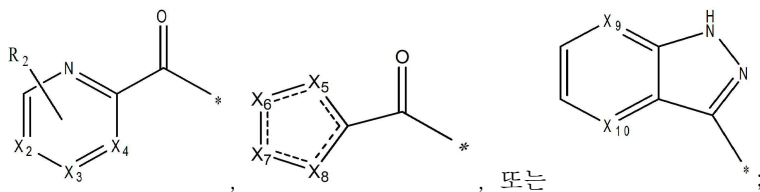
[0765] 한 양상에서, 본 발명은 다음 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포유동물에서 mGluR4 활성화와 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로, 대사성 글루타메이트 수용체 활성화 증가와 관련된 장애를 치료하는 것으로 공지된 약물과 함께 포유동물에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법에 관한 것이며:



[0766]

[0767] 이 때:

[0768] A는 다음에서 선택되고



[0769]

[0770] X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0771] X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0772] X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0773] X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0774] X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0775] X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

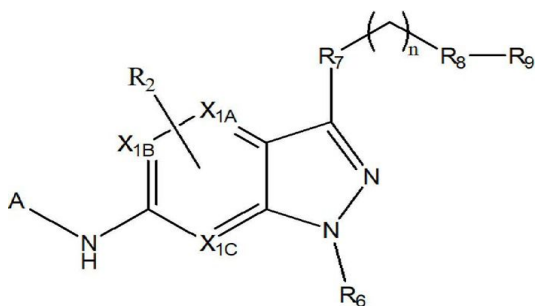
[0776] X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

[0777] X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

[0778] X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

- [0779] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;
- [0780] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0781] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0782] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0783] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0784] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0785] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0786] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0787] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0788] R_7 은 O 또는 -CO-이고;
- [0789] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;
- [0790] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0791] n은 0-6이고;
- [0792] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

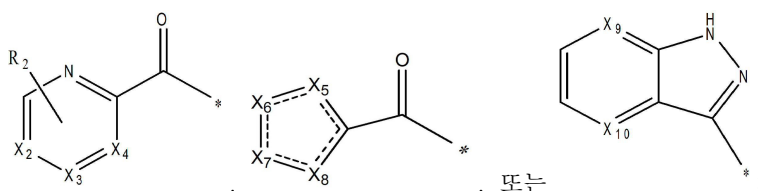
[0793] 한 양상에서, 본 발명은 다음 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포유동물에서 mGluR4 활성화와 관련된 신경전달 기능장애 및 다른 질환 상태를 치료함에 유효한 투여량 및 양으로, 신경전달 기능장애 및 다른 질환 병태를 치료하는 것으로 공지된 약물과 함께 포유동물에게 공동-투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 상기 기능장애의 치료 방법에 관한 것이며:



[0794]

[0795] 이 때:

[0796] A는 다음에서 선택되고



[0797]

- [0798] X_{1A} : CH, CR₁, 또는 N이고;
- [0799] X_{1B} : CH, CR₁, 또는 N이고;
- [0800] X_{1C} : CH, CR₁, 또는 N이고;
- [0801] X_2 : CH, CR₁, 또는 N이고;
- [0802] X_3 : CH, CR₁, 또는 N이고;
- [0803] X_4 : CH, CR₁, 또는 N이고;
- [0804] X_5 : CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;
- [0805] X_6 : CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;
- [0806] X_7 : CH, CR₁, 또는 NH, N이고;
- [0807] X_8 : CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;
- [0808] X_9 : CH, CR₁, 또는 N이고;
- [0809] X_{10} : CH, CR₁, 또는 N이고;
- [0810] 각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0811] 각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0812] R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0813] R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0814] R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0815] R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;
- [0816] R₇은 O 또는 -CO-이고;
- [0817] R₈은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;
- [0818] R₉은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, 알킬, CH₃에서 선택되고,
- [0819] n은 0-6이고;
- [0820] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

[0821] E. 대사성 글루타메이트 수용체 활성

- [0822] 개시된 화합물 및 조성물은 해당 분야에 공지된 임의의 적합한 공지 방법에 의해 대사성 글루타메이트 수용체 활성, 특히 mGluR4 활성의 증강제로서 작용하는 능력에 대해 평가 될 수 있다. 예를 들어, 인간 mGluR4로 형질 감염된 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 랫트 mGluR4 및 G-단백질 조절된 내부 정류 칼륨 채널 (GIRK)로 공동-형질감염된 HEK 세포를 Hamamatsu FDSS 형광측정 플레이트 판독기에서 분석하기 위해 깨끗한 바닥의 분석 플레이트에 도말하였다. 세포에 Ca²⁺-민감성 형광 염료 또는 탈륨 반응성 염료를 부하하고, 플레이

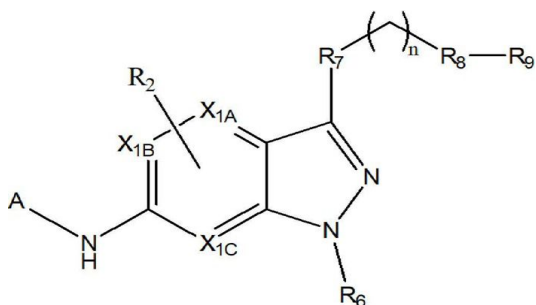
트를 세척하고 적합한 동역학 플레이트 판독기에 넣었다. 인간 mGluR4 분석의 경우, 형광 기준선을 3-5초 동안 확립하고, 이어서 개시된 화합물을 세포에 첨가하고, 세포에서의 반응을 측정하였다. 약 2분 30초 후, 최대 효현제 반응의 약 20% (EC20)를 유도하는 농도의 mGluR4 오소스테릭 효현제 (예컨대, 글루타메이트, L-AP4 또는 L-SOP)를 세포에 첨가하고 반응을 측정하였다. 2분 후, 최대 효현제 반응의 80% (EC80)를 유도하는 농도의 mGluR4 효현제 (예컨대, 글루타메이트, L-AP4 또는 L-SOP)를 세포에 첨가하고 반응을 측정하였다. 랫트 mGluR4/GIRK 실험의 경우, 약 5초 동안 기준선을 확립하고, 개시된 화합물을 첨가하고, 약 2분 30초 후에 EC20 또는 EC80 농도의 효현제를 첨가하였다. 개시된 화합물에 의한 mGluR4의 효현제 반응의 증강 또는 길항 작용은 화합물의 부재시 효현제에 대한 반응과 비교하여 화합물 존재시 효현제의 EC20 농도에 대한 반응의 증가 또는 감소로 관찰되었다. 유사하게, 개시된 화합물에 의한 mGluR4의 효현제 반응의 증강 또는 길항 작용은 화합물의 부재시 효현제에 대한 반응과 비교하여 화합물 존재시 효현제의 EC80 농도에 대한 반응의 증가 또는 감소로 관찰되었다.

[0823] 상기 설명한 분석은 2가지 방식으로 이루어졌다. 첫번째 방식에서, 일정 농도 범위의 개시된 화합물이 세포에 첨가된 후, 하나의 고정된 농도의 효현제가 첨가된다. 화합물이 증강제로서 작용하는 경우, 증강에 대한 EC_{50} 값 그리고 이 농도의 효현제에서 화합물에 의한 증강의 최대 범위는 비선형 곡선 적합에 의해 결정된다. 화합물이 길항제로서 작용하는 경우, IC_{50} 값은 비-선형 곡선 적합에 의해 결정된다. 두번째 방식에서, 몇 가지 고정 농도의 개시된 화합물이 플레이트의 다양한 웰들에 첨가된 다음, 각 농도의 개시된 화합물에 대하여 일정 농도 범위의 효현제가 첨가된다. 각 농도의 화합물에서 효현제에 대한 EC_{50} 값은 비-선형 곡선 적합에 의해 결정된다. 샘플 화합물의 농도 증가에 따른 효현제의 EC_{50} 값 감소 (효현제 농도-반응 곡선의 왼쪽으로의 이동)는 주어진 농도의 샘플 화합물에서 mGluR4 증강의 정도를 나타낸다. 효현제 효능의 오른쪽으로의 이동과 함께 또는 이동 없이, 샘플 화합물의 농도 증가에 따른 효현제의 최대 반응의 감소는 mGluR4에서의 길항 정도를 나타낸다. 두번째 방식은 또한 샘플 화합물도 mGluR4의 효현제에 대한 최대 반응에 영향을 주는지 여부를 나타낸다.

[0824] 특히, 하기 실시예의 화합물은 전술한 분석에서 mGluR4 수용체를 증강시킴에 활성을 가지는 것으로 밝혀졌으며, 일반적으로 증강에 대한 EC₅₀은 약 10 μM 미만이다. 개시된 화합물의 한 양상은 랫트 및 인간 mGluR4 수용체를 증강시킴에 있어서 활성을 가지며, 증강에 대한 EC₅₀은 약 500 nM 미만이다. 이들 화합물은 또한 효연제 EC₅₀을 2배 초과 만큼 왼쪽으로 이동시켰다. 이들 화합물은 인간 및 랫트 mGluR4의 양성 알로스테릭 조절제(증강제)이다.

[0825] F. 약제의 제조

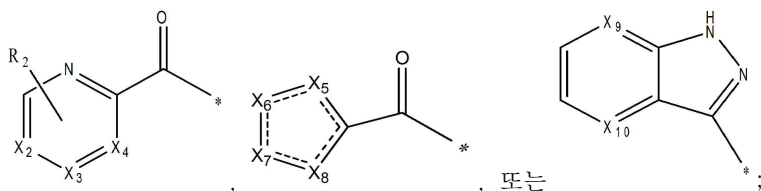
[0826] 한 양상에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약학적으로 허용되는 담체와 함께 조합하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시키는 약제의 제조 방법에 관한 것으로:



[0827]

[0828] ○] 따]] :

[0829] A는 다음에서 선택되고



[0830] , 또는 ;

[0831] X_{1A} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0832] X_{1B} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0833] X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0834] X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0835] X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0836] X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0837] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;

[0838] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;

[0839] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;

[0840] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;

[0841] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0842] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;

[0843] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0844] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0845] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0846] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

[0847] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

[0848] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;

[0849] R_7 은 O 또는 -CO-이고;

[0850] R_8 은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

[0851] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,

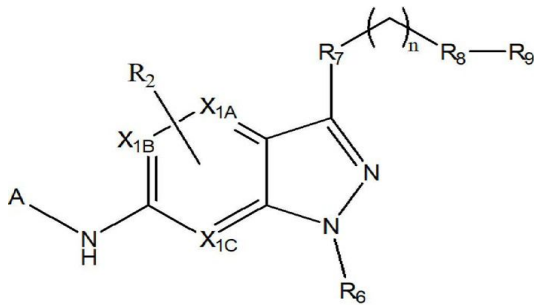
[0852] n은 0-6이고;

[0853] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

[0854] 따라서, 개시된 화합물 및 조성물은 포유동물 (예컨대, 인간)에서 글루타메이트 수용체 활성을 증강 (예를 들어, 하나 이상의 신경계 및/또는 정신과 장애 및 글루타메이트 기능장애와 관련된 다른 질환 병태의 치료)시키기 위한 약제의 제조 방법에 관련된 것일 수 있으며, 이 방법은 하나 이상의 개시된 화합물, 생성물 또는 조성물을 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하는 단계를 포함한다.

[0855] **G. 화합물의 용도**

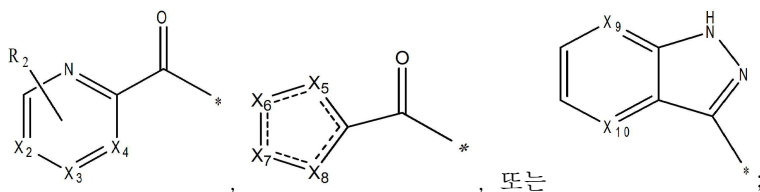
[0856] 한 양상에서, 본 발명은 포유동물에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시키는 화합물의 용도에 관한 것이며, 이 때 이 화합물은 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표현되는 구조를 가진다:



[0857] ,

[0858] 이 때 :

[0859] A는 다음에서 선택되고



[0860] , 또는 ;

[0861] X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0862] X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0863] X_{1C}: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0864] X₂: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0865] X₃: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0866] X₄: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0867] X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃, 또는 N이고;

[0868] X₆: CH, CR₁, S, NH, 또는 N이고;

[0869] X₇: CH, CR₁, 또는 NH, N이고;

[0870] X₈: CH, CR₁, NH, N, S, 또는 O이고;

[0871] X₉: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0872] X₁₀: CH, CR₁, 또는 N이고;

[0873] 각 R₁은 독립적이고 H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

[0874] 각 R₂는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬,

Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;

R₃는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₄는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;

R₅는 H, 또는 알킬에서 선택되고;

R₆는 H, CH₃ 또는 CD₃이고;

R₇은 O 또는 -CO-이고;

R₈은 결합, 알킬, -NH-, -O-, 알킬-O-이고;

R₉는 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, 알킬, CH₃에서 선택되고,

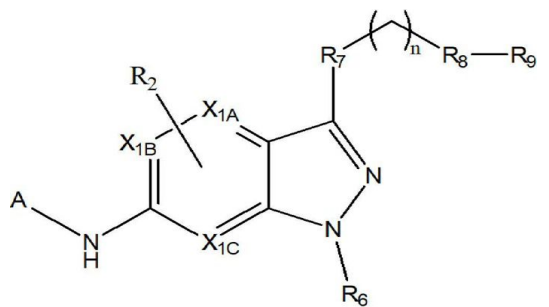
n은 0-6이고;

이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD₃, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.

포유동물에서 mGluR4 수용체 활성을 증강시키기 위한 개시된 용도는 대상체, 예를 들어, 포유 동물 또는 인간에서 하나 이상의 장애, 예를 들어 신경계 및 정신과 장애 및 글루타메이트 기능장애와 관련된 다른 질환 상태 (예컨대, 파킨슨 병)의 치료에 있어서의 용도와 추가로 관련될 수 있다.

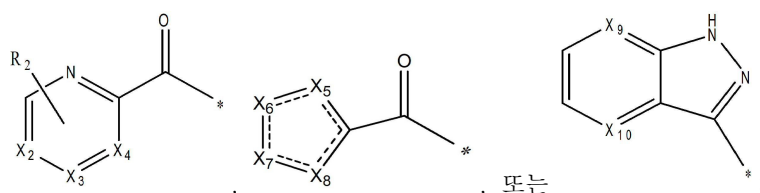
H. 키트

한 양상에서, 본 발명은 다음 화학식으로 표현되는 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체, 및 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지된 부작용을 가지는 약물, 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 관련된 장애를 치료하는 것으로 공지된 약물, 및/또는 신경전달 기능장애 및 다른 질환 병태를 치료하는 것으로 공지된 약물 중 하나 이상을 포함하는 키트에 관한 것이며:



이 때:

A는 다음에서 선택되고



X_{1A}: CH, CR₁, 또는 N이고;

X_{1B}: CH, CR₁, 또는 N이고;

- [0893] X_{1C} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0894] X_2 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0895] X_3 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0896] X_4 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0897] X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 , 또는 N이고;
- [0898] X_6 : CH, CR_1 , S, NH, 또는 N이고;
- [0899] X_7 : CH, CR_1 , 또는 NH, N이고;
- [0900] X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S, 또는 O이고;
- [0901] X_9 : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0902] X_{10} : CH, CR_1 , 또는 N이고;
- [0903] 각 R_1 은 독립적이고 H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0904] 각 R_2 는 선택적으로 존재하고, 독립적이며, H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , 사이클로알킬, CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시에서 선택되고;
- [0905] R_3 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0906] R_4 는 H, 알킬, 알콕시, 또는 OH에서 선택되고;
- [0907] R_5 는 H, 또는 알킬에서 선택되고;
- [0908] R_6 는 H, CH_3 또는 CD_3 이고;
- [0909] R_7 은 O 또는 $-CO-$ 이고;
- [0910] R_8 은 결합, 알킬, $-NH-$, $-O-$, 알킬-O-이고;
- [0911] R_9 은 치환 또는 비치환되고 H, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 산소-함유 헤테로사이클, 사이클로알킬, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , 알킬, CH_3 에서 선택되고,
- [0912] n은 0-6이고;
- [0913] 이 때 각 헤테로아릴, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬은, 선택되는 경우, 다음 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , 할로젠, F, 알킬, Me, O-Me, 알킬-O-Me, CD_3 , CN, 메톡시, 알콕시, 알킬-메톡시, 또는 알킬-알콕시.
- [0914] 다양한 양상들에서, 상기 키트는 다른 성분들과 공동-포장, 공동-제제화, 및/또는 공동-전달되는 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 생성물을 포함할 수 있다. 예를 들면, 약물 제조업자, 약물 재판매업자, 의사 또는 약사는 개시된 경구 투여 형태 및 환자에게 전달하기 위한 또 다른 성분을 포함하는 키트를 제공 할 수 있다.
- [0915] 또 다른 양상에서, 상기 키트는 하나 이상의 다른 성분들 (예컨대, 대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지된 부작용을 가지는 약물, 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 관련된 장애를 치료하는 것으로 공지된 약물, 및/또는 신경전달 기능장애 및 다른 질환 병태를 치료하는 것으로 공지된 약물 중 하나 이상) 및 하나 이상의 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 생성물과 함께 환자에게 공투여하기 위한 지침을 포함할 수 있다. 예를 들면, 약물 제조업자, 약물 재판매업자, 의사 또는 약사는 하나 이상의 다른 성분들 (예컨대,

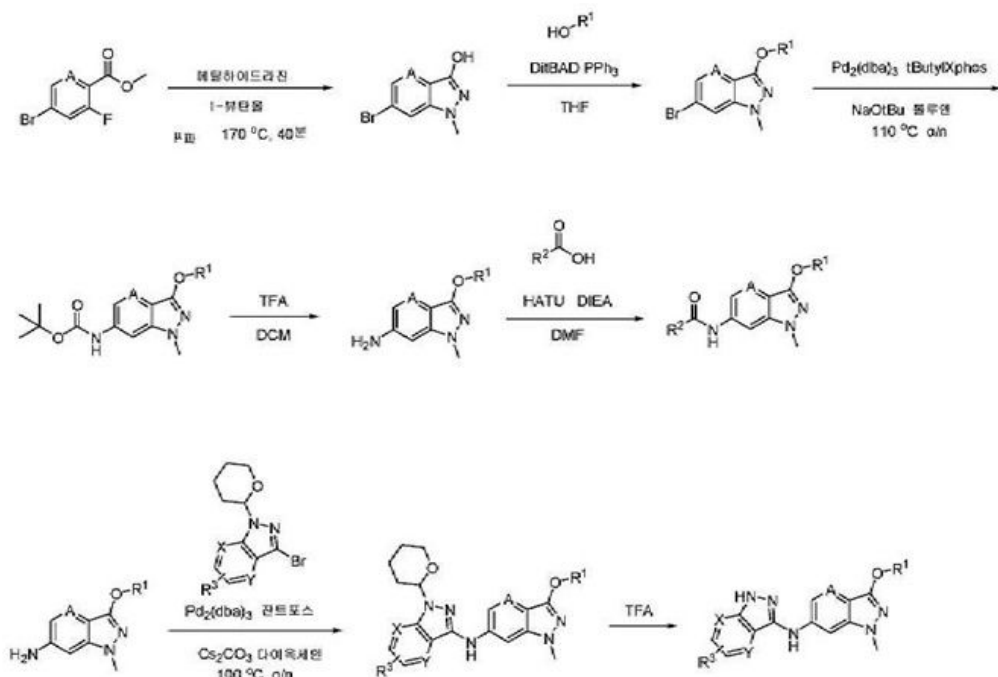
대사성 글루타메이트 수용체 활성을 증가시키는 공지된 부작용을 가지는 약물, 대사성 글루타메이트 수용체 활성 증가와 관련된 장애를 치료하는 것으로 공지된 약물, 및/또는 신경전달 기능장애 및 다른 질환 병태를 치료하는 것으로 공지된 약물 중 하나 이상) 및 하나 이상의 개시된 화합물, 조성물, 및/또는 생성물과 함께 환자에게 공투여하기 위한 지침을 포함하는 키트를 제공할 수 있다.

I. 실험

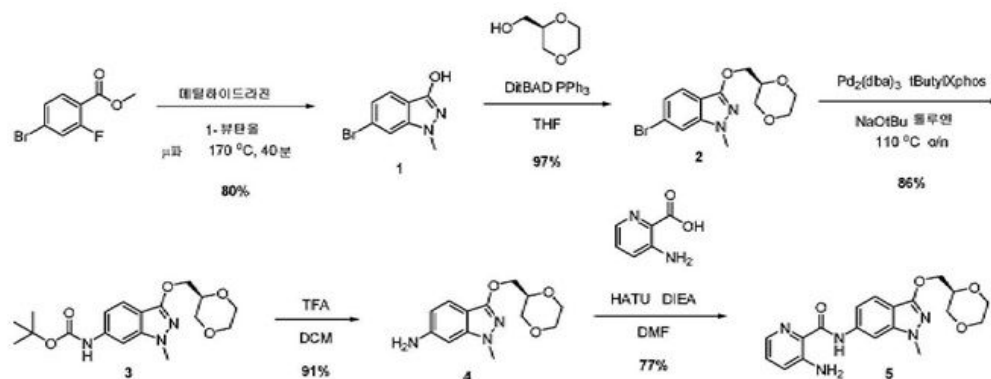
하기 실시예는 본 출원에서 청구되는 조성물 및 방법들을 실시, 제조, 및 평가하는 방법에 관한 설명을 해당 분야의 통상의 기술자에게 제공하기 위하여 제시되며, 단순히 본 발명의 예시인 것으로 간주되고 발명자가 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 수치들 (예컨대, 양, 온도, 등)에 관하여 정확도를 보장하기 위하여 노력을 하였으나, 어느 정도의 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 지시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 온도는 °C 또는 주위 온도이고, 압력은 대기압이거나 대기압에 가깝다.

본 발명의 화합물을 제조하는 여러 방법이 하기 실시예에 예시되어 있다. 출발 물질 및 필요한 중간체는 일부 경우에 시중에서 구할 수 있고, 또는 문헌 절차에 따라 또는 본원에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 모든 NMR 스펙트럼은 Varian Inova 400 (400 MHz) 또는 Varian Inova 500 (500 MHz) 분광광도계에서 기록되었다. ¹H 화학적 이동은 CDCl₃에서의 내부 표준으로서 Me₄Si로부터의 다운필드가 ppm 단위의 δ 값으로 기록된다. 데이터는 다음과 같이 기록된다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, br = 브로드, m = 다중선), 통합, 커플링 상수 (Hz). ¹³C 화학적 이동은 ppm 단위의 δ 값으로 기록되며 CDCl₃ 탄소 피크는 77.23 ppm으로 설정된다. 전기분무 이온화에 의해 HP1100 MSD에서 저해상도 질량 스펙트럼을 얻었다. 전기분무 이온화에 의한 Bruker Daltonics 3T 푸리에 변환 이온 사이클로트론 공명 질량 분석기 (FT/ICR)에서 고해상도 질량 스펙트럼을 기록하였다. EM Reagent 0.25 mm 실리카 겔 60-F 플레이트에서 분석 박막 크로마토그래피를 실시하였다. 분석 HPLC는 214 및 254 nm에서의 UV 탐지 및 ELSD 탐지와 함께 HP1100에서 실시되었다, LC/MS (J-Sphere80-C18, 3.0 x 50 mm, 4.1 min 구배, 5%[0.05%TFA/CH₃CN]:95%[0.05%TFA/H₂O] 내지 100% [0.05%TFA/CH₃CN]. 주문 제작 HP1100 정제 시스템 (참조 16)에서 예비 정제를 수행하였으며, 수집은 질량 검출에 의해 촉발되었다. 추출, 세척 및 크로마토 그래피를위한 용매는 HPLC용이었다. N-Boc-p-페닐렌디아민은 Fluka사로부터 구입하였고 1,2-벤젠다이설포닐다이클로라이드는 TCI America사에서 구입하였다. 다른 모든 시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하고 정제하지 않고 사용되었다.

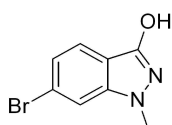
예시적인 일반 절차:



[0921] 예시 반응식 1



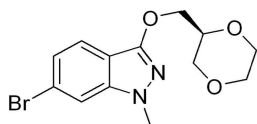
[0922]



[0923]

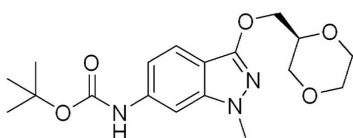
[0924] **6-브로모-1-메틸-인다졸-3-올 (1).** 메틸-4-브로모-2-플루오로벤조에이트 (4.00 g, 17.17 mmol, 1.00 eq) 및 메틸하이드라진 (2.93 g, 63.51 mmol, 3.70 eq)을 1-부탄올 (36 mL)에 용해시키고 마이크로파 조사하에서 반응을 170 °C까지 40분 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고 고체를 DCM에 현탁시켰다. 현탁액을 여과하여 순수한 생성물이 수득되었으며 여과액을 농축시키고 DCM에 용해시켰다. 모든 원하는 생성물이 수집될 때까지 후속 여과를 실시하여 3.10 g (80%)의 표제 화합물이 백색 분말로 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); ES-MS [*M*+1]⁺: 227.2

[0925]



[0926]

(S)-3-((1,4-다이옥산-2-일)메톡시)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸 (2). 화합물 1 (1.00 g, 4.40 mmol, 1.00 eq), [(2R)-1,4-다이옥산-2-일]메탄올 (546 mg, 4.62 mmol, 1.05 eq) 및 트라이페닐포스핀 (2.54 g, 9.69 mmol, 2.20 eq)을 THF (22 mL)에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 다이-*tert*-부틸 아조다이카르복실레이트 (1.62 g, 7.05 mmol, 1.60 eq)를 첨가하고 반응을 실온으로 가온시켰다. LCMS에 의한 종료 결정 후, 반응물을 농축시키고 0-35% 헥세인/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.40 g (97%)의 표제 화합물이 황색 맑은 오일로서 수득되었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 5H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 2H); ES-MS [*M*+1]⁺: 327.3

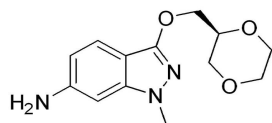


[0927]

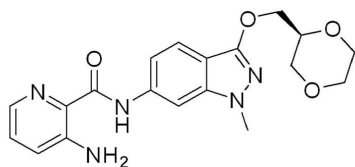
[0928]

***Tert*-부틸 (S)-3-((1,4-다이옥산-2-일)메톡시)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)카르바메이트 (3).** 화합물 2 (1.40 g, 4.28 mmol, 1.00 eq), 2-다이-*tert*-부틸포스포노-2' '-트라이아이소프로필바이페닐 (164 mg, 0.385 mmol, 0.0900 eq), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) (118 mg, 0.128 mmol, 0.0300 eq), *tert*-부틸 카르바메이트 (602 mg, 5.13 mmol, 1.20 eq), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (576 mg, 5.99 mmol, 1.40 eq)를 RBF 중의 톨루엔 (21 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 질소로 퍼지시키고 110 °C에서 하룻밤동안 가열하였다. 냉각 후 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고 DCM에서의 5% 메탄올로 세척하였다. 조합된 유기상을 농축시키고 0-40% 헥세인/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.33 g (86%)의 표제 화합물이 황

색 고체로 수득되었다: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 1.5, 8.7 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 5H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 364.5

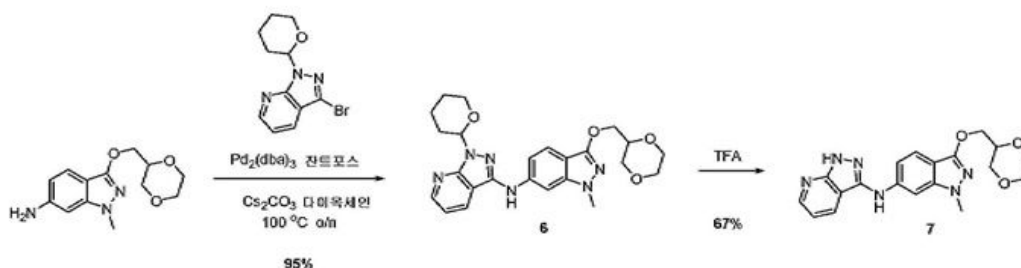


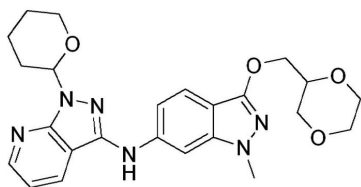
(S)-3-((1,4-다이옥산-2-일)메톡시)-1-메틸-1H-인다졸-6-아민 (4). 화합물 3 (1.29 g, 3.55 mmol, 1.00 eq)을 DCM (35 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산 (17.60 mL, 230.00 mmol, 65.00 eq)을 첨가하였다. 반응물을 LCMS에 의한 종료 종결시까지 교반하고 종결 시점에서 포화 소듐 바이카보네이트로 중화시키고 3:1 CHCl_3/IPA (2x)로 추출하였다. 조합된 유기상들을 농축시켜 852 mg (91%)의 미정제 생성물이 수득되었으며 이는 추가 정제 없이 사용되었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 1.1, 8.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 6H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H);



(S)-N-(3-((1,4-다이옥산-2-일)메톡시)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-아미노피콜리나마이드 (5). 화합물 4 (793 mg, 3.01 mmol, 1.00 eq), 3-아미노피콜린산 (416 mg, 3.01 mmol, 1.00 eq), (1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (1.37 g, 3.62 mmol, 1.20 eq) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (1.09 mL, 6.02 mmol, 2.00 eq)을 DMF (15 mL)에 용해시키고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다 (2x). 수성 세척물을 에틸 아세테이트로 다시 추출하고 조합된 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 0-50% 헥세인/에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 885 mg (77%)의 표제 화합물이 백색 고체로 수득되었다: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 5H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.55-3.38 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 384.4.

예시 반응식 2:

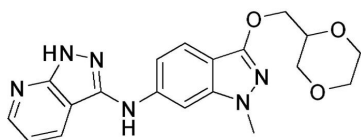




[0936]

[0937]

N-(3-((1,4-다이옥산-2-일)메톡시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-아민 (6). 화합물 4 (131 mg, 0.498 mmol, 1.00 eq), 3-브로모-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘 (168 mg, 0.597 mmol, 1.20 eq), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐 (43.2 mg, 0.0746 mmol, 0.150 eq), 트리스(다이페닐리텐아세톤)다이팔라듐(0) (45.6 mg, 0.0498 mmol, 0.100 eq) 및 세슘 카보네이트 (340 mg, 1.04 mmol, 2.10 eq)를 밀봉된 바이알의 1,4-다이옥세인 (2.5 mL)에 현탁시키고 100 °에서 하룻밤 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고 DCM에서의 5% 메탄올로 세척하였다. 유기상을 농축시키고 0-25% DCM/(DCM/MeOH/NH₄OH 89:10:1)을 사용한 실리카 겔에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 220 mg (95%)의 표제 화합물이 황색 고체로 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 4.6, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 2.5, 11.4 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.71-3.58 (m, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H); ES-MS [*M*+1]⁺: 465.5.



[0938]

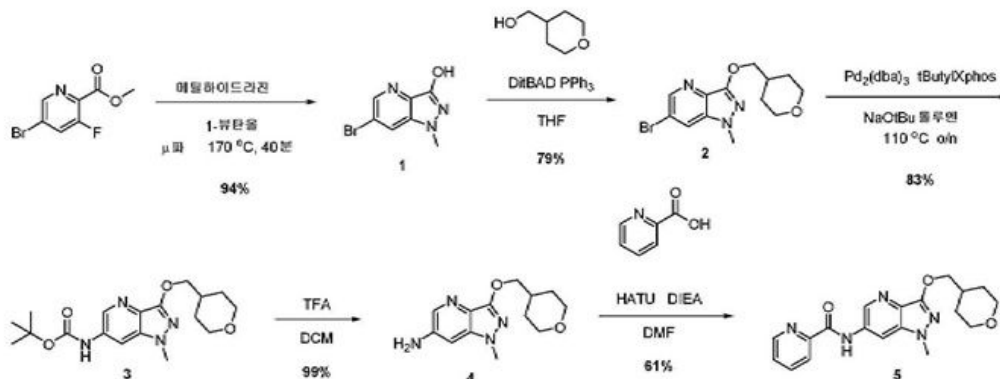
[0939]

N-(3-((1,4-다이옥산-2-일)메톡시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-아민 (7). 화합물 6 (230 mg, 0.495 mmol, 1.00 eq)을 둥근-바닥 플라스크의 트라이플루오로아세트산 (7.07 mL, 92.4 mmol, 187 eq)에 용해시키고 LCMS에 의해 종료가 결정될 때까지 교반하였다. 반응물을 포화 소듐 바이카보네이트로 중화시키고 3:1 CHCl₃/IPA로 추출하였다 (2x). 조합된 유기상들을 농축시키고 역상 크로마토그래피로 정제하여 126 mg (67%)의 표제 화합물이 백색 고체로 수득되었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 1.6, 4.5 Hz 1H), 8.43 (dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 2.6, 11.4 Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H); ES-MS [*M*+1]⁺: 381.4.

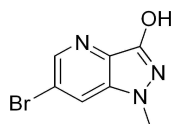
[0940]

[0941]

예시 반응식 3



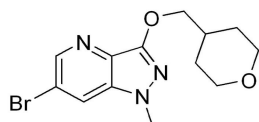
[0942]



[0943]

[0944]

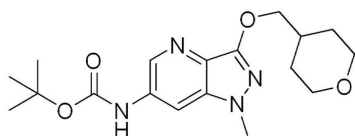
6-브로모-1-메틸-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-3-올 (1). 메틸 5-브로모-3-플루오로피콜리네이트 (5.00 g, 21.4 mmol, 1.00 eq) 및 메틸하이드라진 (3.64 g, 79.1 mmol, 3.70 eq)을 1-부탄올 (45 mL)에 용해시키고 마이크로 파 조사하에서 반응을 170 °C까지 40분 동안 가열하였다. 반응물을 농축시키고 미정제 생성물을 0-5% DCM/MeOH를 사용하여 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4.60 g (94%)의 표제 화합물이 백색 분말로 수득되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 228.2.



[0945]

[0946]

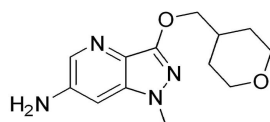
6-브로모-1-메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘 (2). 화합물 1 (2.40 g, 10.5 mmol, 1.00 eq), 옥산-4-일메탄올 (1.47 g, 12.6 mmol, 1.20 eq) 및 트라이페닐포스핀 (6.07 g, 23.2 mmol, 2.20 eq)을 THF (30 mL)에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 다이-*tert*-부틸 아조다이카르복실레이트 (3.88 g, 16.8 mmol, 1.60 eq)를 첨가하고 반응물을 실온으로 가온시켰다. LCMS에 의한 종료 결정 후, 반응물을 농축시키고 0-40% 헥세인/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2.71 g (79%)의 표제 화합물이 회백색 고체로 수득되었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 5H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 326.2.



[0947]

[0948]

***Tert*-부틸 (1-메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트 (3).** 화합물 2 (2.71 g, 8.30 mmol, 1.00 eq), 2-다이-*tert*-부틸포스포노-2' ' '-트라이아이소프로필바이페닐 (317 mg, 0.747 mmol, 0.0900 eq), 트리스(다이베닐리덴아세톤)다이팔라듐(0) (228 mg, 0.249 mmol, 0.0300 eq), *tert*-부틸 카바메이트 (1.17 g, 9.96 mmol, 1.20 eq), 및 소듐 *tert*-부톡사이드 (1.12 g, 11.6 mmol, 1.40 eq)를 RBF에서의 톨루엔 (40 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 질소로 퍼지시키고 110 °C에서 하룻밤동안 가열하였다. 냉각 후 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고 DCM에서의 5% 메탄올로 세척하였다. 조합된 유기상을 농축시키고 0-40% 헥세인/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2.50 g (83%)의 표제 화합물이 황색 고체로 수득되었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.40-1.27 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 363.4.

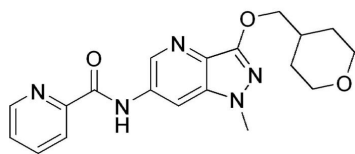


[0949]

[0950]

1-메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-아민 (4). 화합물 3 (2.50 g, 6.90 mmol, 1.00 eq)을 DCM (69 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산 (36.7 mL, 479 mmol, 69.0 eq)을 첨가하였다. 반응물을 LCMS에 의한 종료 종결시까지 교반하고 종결 시점에서 포화 소듐 바이카보네이트로 중화시키고 3:1 CHCl₃/IPA (2x)로 추출하였다. 조합된 유기상들을 농축시켜 1.81 g (99%)의 미정제 생성물이 수득되었

으며 이는 추가 정제 없이 사용되었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.50-3.22 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 263.2.



[0951]

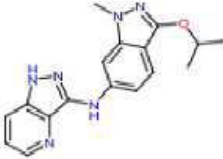
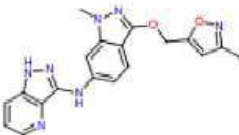
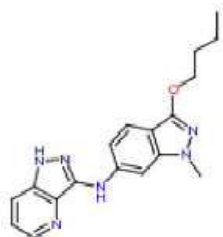
[0952]

***N*-(1-메틸-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일)피콜리나마이드 (5).** 화합물 **4** (1.81 g, 6.90 mmol, 1.00 eq), 피콜린산 (849 mg, 6.90 mmol, 1.00 eq), (1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트) (3.15 g, 8.28 mmol, 1.20 eq) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (6.01 mL, 34.5 mmol, 5.00 eq)을 DMF (40 mL)에 용해시키고 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다 (2x). 수성 세척물을 에틸 아세테이트로 다시 추출하고 조합된 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 0-70% 헥세인/에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.55 g (61%)의 표제 화합물이 백색 고체로 수득되었다: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.80-8.76 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (td, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 4.23 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 3.7, 11.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 1.9, 12.9 Hz, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 368.4.

[0953]

[0954]

다음 차트는 구조, 발견된 저해상도 LCMS 질량 (Agilent 1200 시리즈 분석 LCMS) 및 인간 mGlu₄/G_{q15} 세포에서 mGlu₄ PAM EC₅₀ (nM 단위)을 Hamamatsu FDDS 7000에서 ~EC₂₀ 농도의 글루타메이트와 함께 보여준다.

화합물	구조	ES-MS [M+1] ⁺	mGlu4 PAM EC50 (nM)
1		323.1	413
2		375.0	104
3		337.1	231
4		337.1	333

[0955]

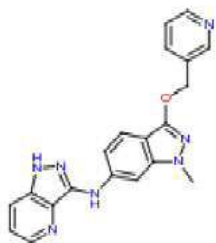
5



335.2

164

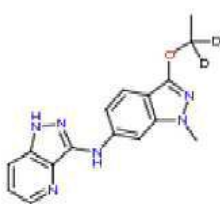
6



372.1

82.7

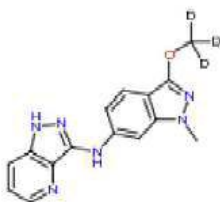
7



311.0

356

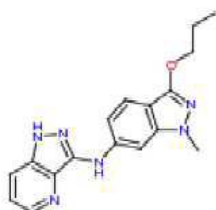
8



298.2

294

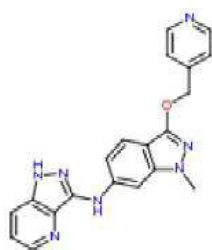
9



323.1

171

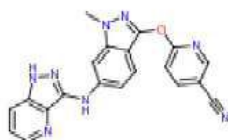
10



372.2

65.7

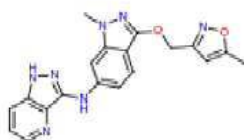
11



383.1

157

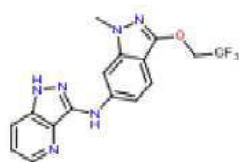
12



376.1

203

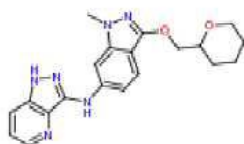
13



363.1

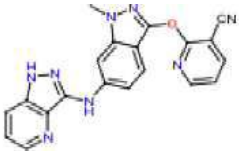
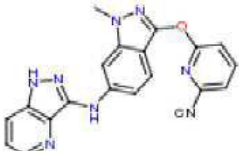
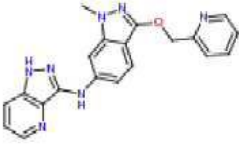
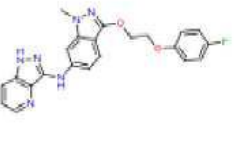
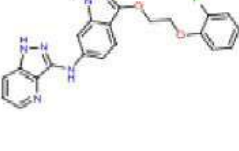
175

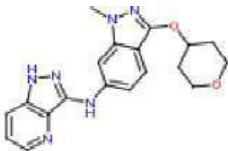
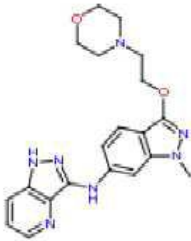
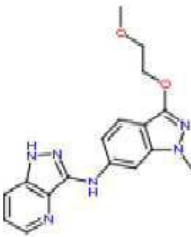
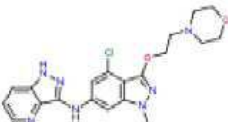
14



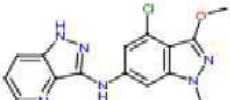
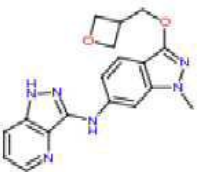
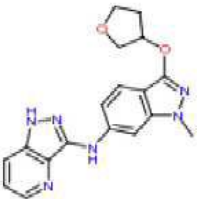
379.0

85.6

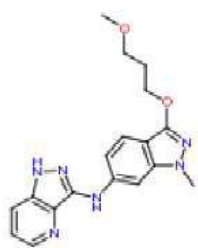
15		383.1	184
16		383.1	111
17		372.2	462
18		419.1	852
19		419.1	483

20		365.2	45.4
21		393.1	238
22		337.1	629
23		339.4	380 (n=2)
24		428.0	322

[0956]

25		416.9	482
26		329.0	707
27		351.0	96.4
28		351.0	726
29		413.2	214

30



353.0

172

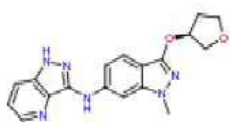
31



371.0

112

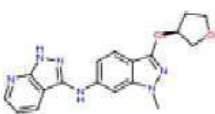
32



351.3

456

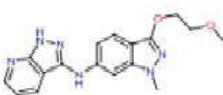
33



351.3

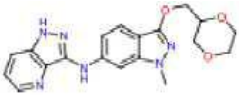
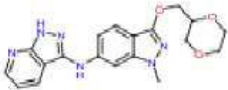
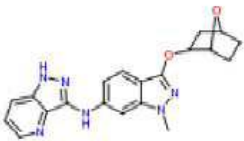
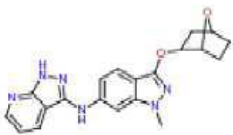
575

34

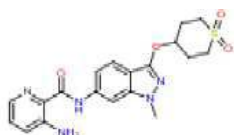


339.2

529

35		381.0	361
36		381.3	176 (n=2)
37		377.0	306
38		377.0	601
39		400.8	417

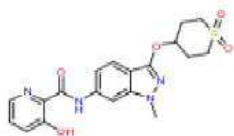
40



415.9

142

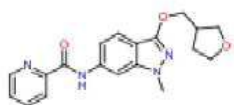
41



416.9

403

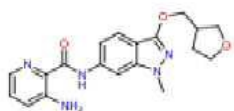
42



353.0

81.2

43



368.0

75.4

44

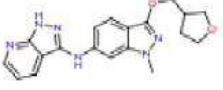
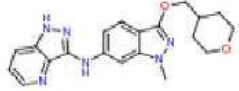
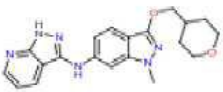
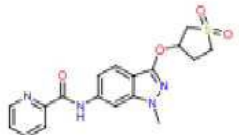
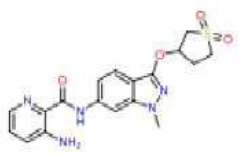


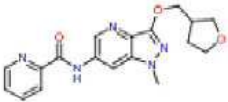
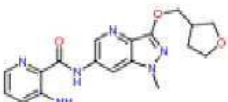
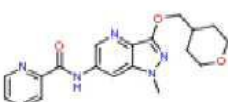
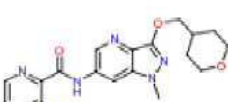
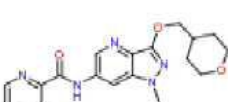
369.0

53



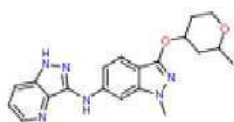
[0957]

50		365.0	135
51		379.0	40.4
52		379.0	157
53		387.3	272
54		402.4	117

55		354.0	873
56		369.0	86.8
57		368.0	255
58		383.0	50.5
59		384.0	599



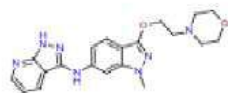
65



379.0

134

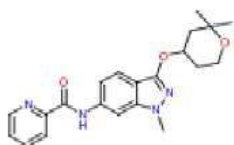
66



394.0

398

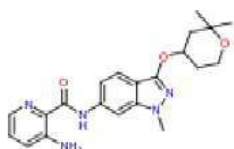
67



381.0

80.2

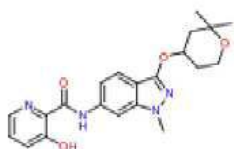
68



396.0

131

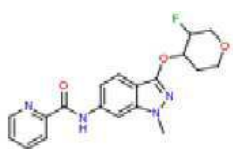
69



397.0

117

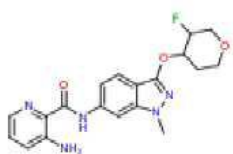
70



371.0

84.7

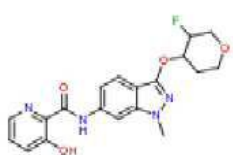
71



386.0

125

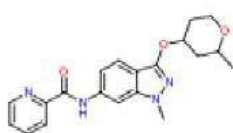
72



387.0

132

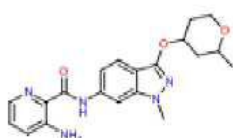
73



367.0

398

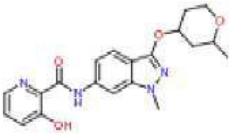
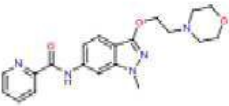
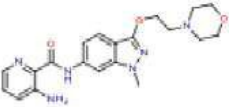
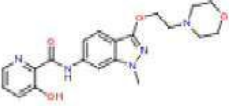
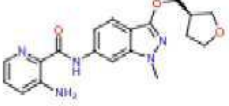
74



382.0

431

[0958]

75		383.0	431
76		382.0	703
77		397.0	133
78		398.0	255
79		368.4	27.3

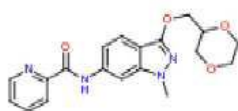
80



368.4

36.9

81



369.0

205

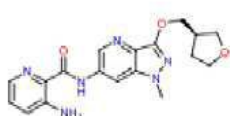
82



384.0

66.1

83



369.0

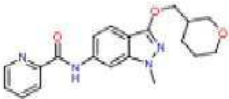
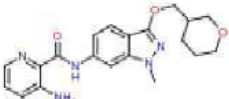
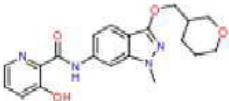
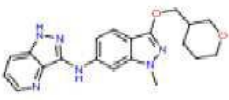
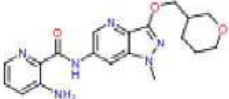
120

84

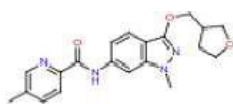


369.0

166

85		367.0	170
86		382.0	182
87		383.0	100
88		379.0	63.8
89		383.0	181

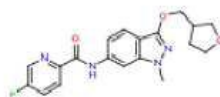
90



367.2

574

91



371.2

49.6

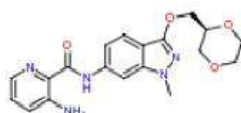
92



369.4

115

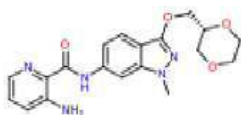
93



384.4

30.5 (n=2)

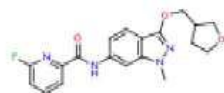
94



384.4

58.7 (n=2)

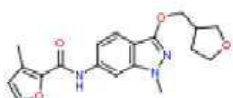
95



371.0

211

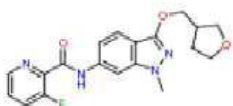
96



356.0

339

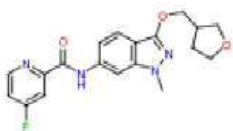
97



371.0

505

98



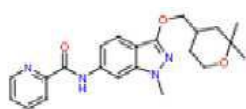
371.0

991

[0959]



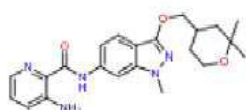
104



395.0

58.8

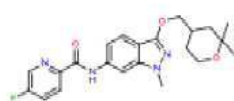
105



410.0

127

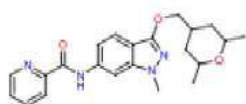
106



413.0

277

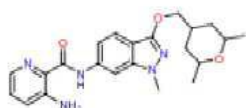
107



395.0

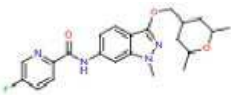
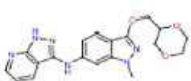
45.1

108



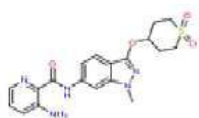
410.0

187

109		413.0	83.6
110		356.4	50.4
111		381.3	421
구조		ES-MS [M+1] ⁺	mGlu4 PAM EC50 (nM)
112		381.3	176 (n=2)

[0960]

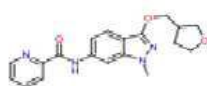
113



415.9

142

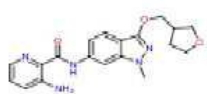
114



353.0

81.2

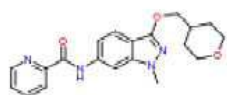
115



368.0

75.4

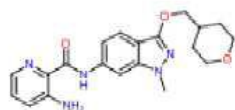
116



367.0

63

117



382.0

87.7

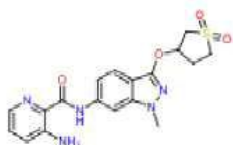
118



383.0

36.8

119



402.4

117

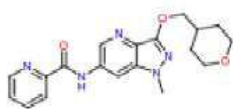
120



369.0

86.8

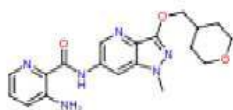
121



368.0

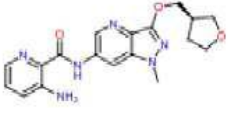
255

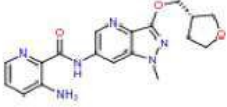
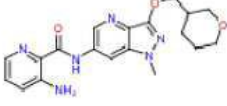
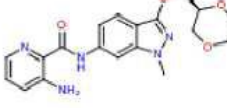
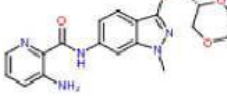
122



383.0

50.5

123		396.0	131
124		368.0	27.3
125		368.0	36.9
126		384.0	66.1
127		369.0	120

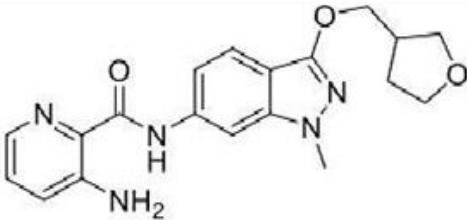
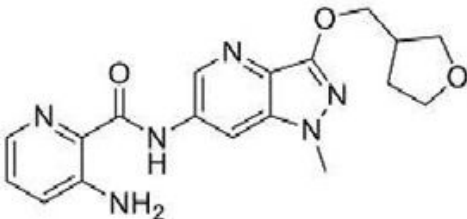
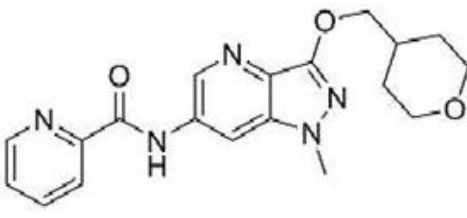
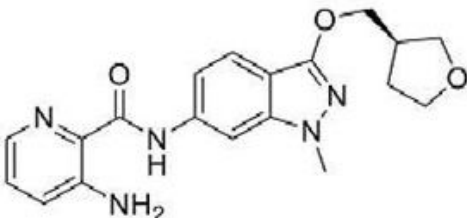
128		369.0	166
129		383.0	181
130		384.4	24.6
131		384.4	50.1

[0961]

[0962]

[0963]

다음 차트는 구조, 발견된 저해상도 LCMS 질량 (Agilent 1200 시리즈 분석 LCMS) 및 인간 mGlu₄/G_{qi5} 세포에서 mGlu₄ PAM EC₅₀ (nM 단위)을 Hamamatsu FDDS 7000에서 ~EC₂₀ 농도의 글루타메이트와 함께 보여준다.

구조	hmGluR4 PAM EC ₅₀ (nM)	Brain- Plasma K _p
	75.4	3.09
	86.8	0.72
	394 (n=3)	1.51
	27.3	2.47

[0964]



24.2 (n=2)

2.90



120

1.84



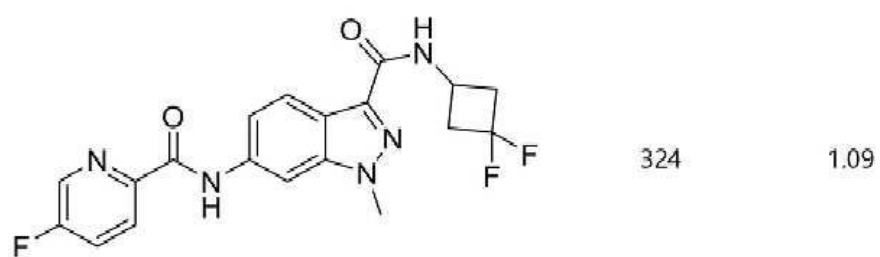
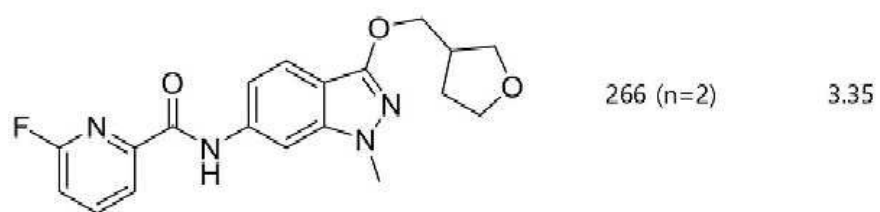
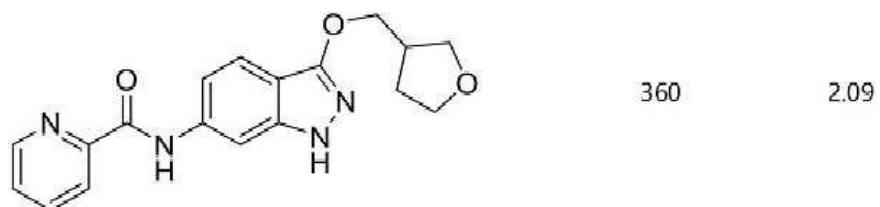
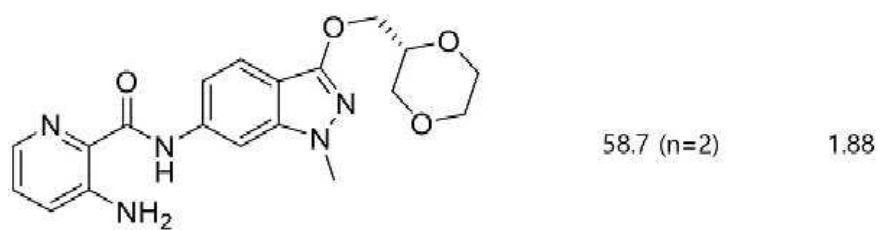
166

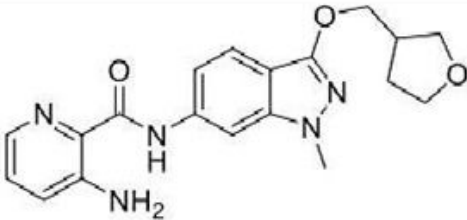
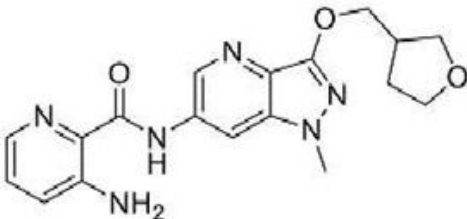
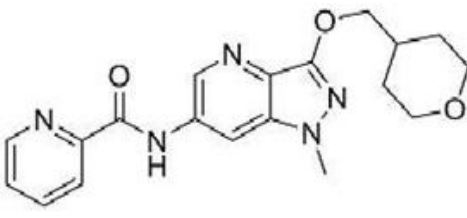
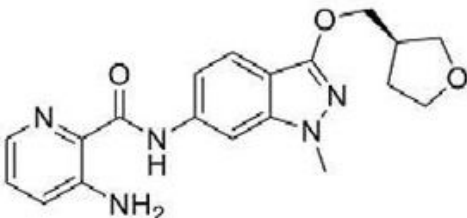
1.83



50.1 (n=5)

2.30



구조	hmGluR4 PAM EC ₅₀ (nM)	Brain- Plasma K _p
	75.4	3.09
	86.8	0.72
	394 (n=3)	1.51
	27.3	2.47

[0965]



24.2 (n=2)

2.90



120

1.84



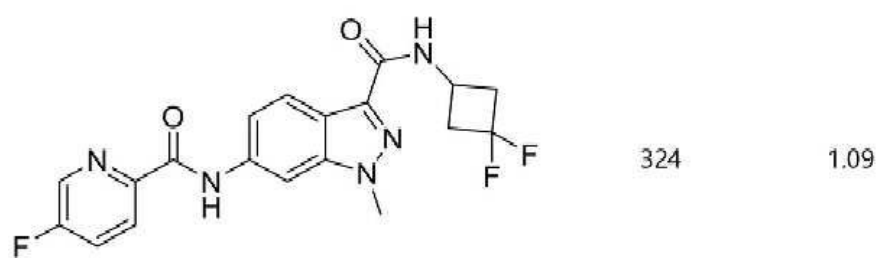
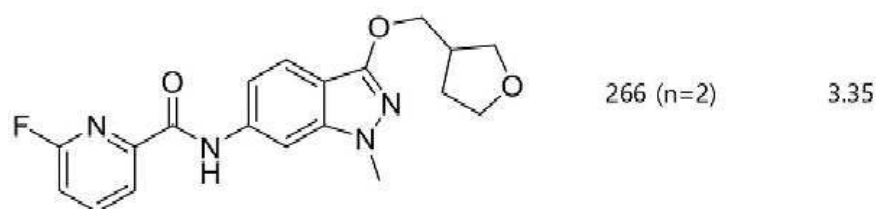
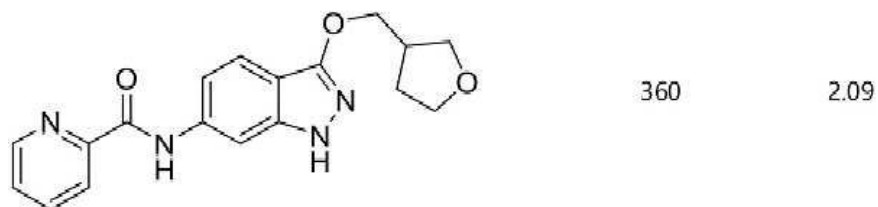
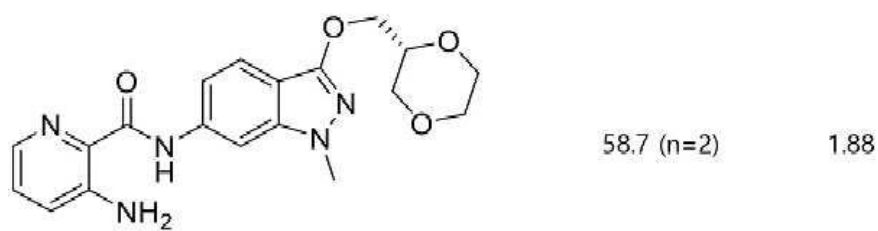
166

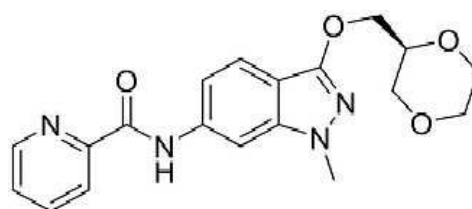
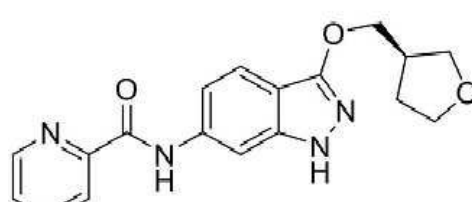
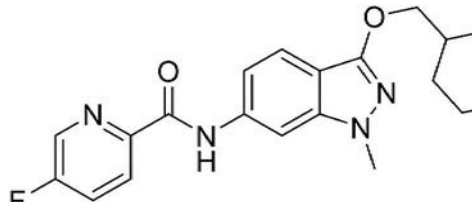
1.83



50.1 (n=5)

2.30



	119 (n=2)	1.47
	201 (n=2)	1.44
	228 (n=2)	1.42
	569 (n=2)	1.43
	99.2	3.29 (n=2)

[0966]

[0967]

본 발명의 범위 또는 사상을 벗어나지 않고 본 발명에서 다양한 수정 및 변형이 이루어질 수 있음이 숙련된 기술자에게 명백 할 것이다. 본 발명의 다른 양상은 본원에 개시된 본 발명의 명세서 및 실시를 고려하여 숙련된 기술자에게 명백 할 것이다. 상세한 설명 및 실시에는 오직 예시적인 것으로 고려되어야 하며, 본 발명의 진정한 범위 및 사상은 하기 청구범위에 나타내고자 한다.

[0968]

달리 지시되지 않는 한, 성분, 성질, 가령, 반응조건 등의 양을 표현하는 모든 수치는 모든 경우에 용어 “약”에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대의 언급이 없는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 파라미터들은 근사치로서 언급자 하는 성질에 따라 달라질 수 있다.

도면

도면1

A



B

