



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0039824
(43) 공개일자 2022년03월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/4015 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7008591(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년01월20일
심사청구일자 2022년03월15일
- (62) 원출원 특허 10-2020-7032333
원출원일자(국제) 2015년01월20일
심사청구일자 2020년12월08일
- (85) 번역문제출일자 2022년03월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/051029
- (87) 국제공개번호 WO 2015/110435
국제공개일자 2015년07월30일
- (30) 우선권주장
61/929,795 2014년01월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
안센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자
클라인 브라이언 디.
미국 84108 유타 유티 솔트 레이크 시티 스위트 3111 와카라 웨이 417 뉴로에쥬번츠 인코포레이티드 내
라브레이젠 힐데
벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센 파마슈티카 엔브이내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한성

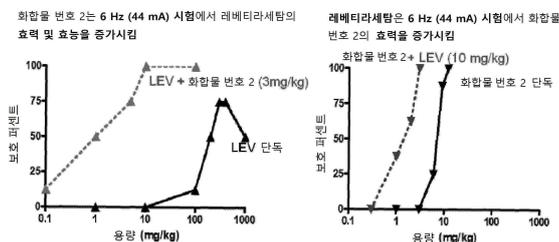
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형의 양성 알로스테릭 조절제 또는 오르토스테릭 작동제를 포함하는 조합 및 그 용도

(57) 요약

본 발명은 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형("mGluR2")의 양성 알로스테릭 조절제("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 시냅스 소포 단백질 2A("SV2A") 리간드를 포함하는 조합에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 25/02 (2018.01)
A61P 25/06 (2018.01)
A61P 25/08 (2018.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

피페 스테판 마리아 크리스티안

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센
 파마슈티카 엔브이내

트와이먼 로이 이.

미국 08869 뉴저지 뉴저지주 라리탄 피오 박스 300
 유에스 루트 202 920 안센 리서치 앤드 디벨로프먼
 트 엘엘씨내

반 오셀러 낭시 올랄리 실뱅

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센
 파마슈티카 엔브이내

화이트 에이취. 스티븐

미국 84108 유타 유티 솔트 레이크 시티 스위트
 3111 와카라 웨이 417 뉴로에쥬번츠 인코포레이티
 드내

세우스터스 마르크

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센
 파마슈티카 엔브이내

시드-누네스 호세 마리아

스페인 28042 마드리드 캄포 데 라스 나씨오네스 5
 빨란타 5-7 파세오 데 라스 도세 에스트렐라스 에
 디피시오 존슨 앤드 존스 안센-실락 에스.에이.내

트라반코-수아레즈 안드레스 아벨리노

스페인 28042 마드리드 캄포 데 라스 나씨오네스 5
 빨란타 5-7 파세오 데 라스 도세 에스트렐라스 에
 디피시오 존슨 앤드 존스 안센-실락 에스.에이.내

본 라쥬 프란시스

영국 더블유1쥬 디비쥬 런던 채플 플레이스 1 런던
 이노베이션 센터내

(30) 우선권주장

14153887.6 2014년02월04일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 14153880.1 2014년02월04일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 14183324.4 2014년09월03일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 14187429.7 2014년10월02일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 62/091,668 2014년12월15일 미국(US)

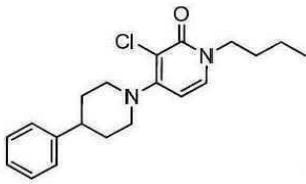
명세서

청구범위

청구항 1

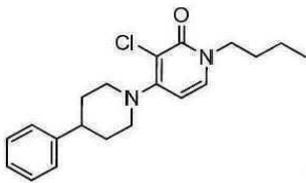
하기 구조를 가지는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형(metabotropic glutamatergic receptor subtype 2)의 양성 알로스테릭 조절제(positive allosteric modulator)("mGluR2 PAM") 화합물, 또는 이의 제약 상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하며,

레벤티라세탐 및 브리바라세탐으로 이루어지는 군에서 선택되는 시냅스 소포 단백질 2A(synaptic vesicle protein 2A; "SV2A") 리간드와의 조합 치료에서의 투여용 또는 투여 예정인, 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 및 조울증 및 관련 장애로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료용 약제:



청구항 2

제1항에 있어서, 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형(metabotropic glutamatergic receptor subtype 2)의 양성 알로스테릭 조절제(positive allosteric modulator)("mGluR2 PAM")가 하기 구조의 화합물인 것인, 약제:



청구항 3

제1항에 있어서, SV2A 리간드가 레벤티라세탐인 약제.

청구항 4

제1항에 있어서, SV2A 리간드가 브리바라세탐인 약제.

청구항 5

제1항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애의 치료를 위한 약제.

청구항 6

제5항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 양극성 장애 I형인 약제.

청구항 7

제5항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 양극성 장애 II형인 약제.

청구항 8

제5항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 순환기질성 장애인 약제.

청구항 9

제5항에 있어서, 약제가 조증 및 우울 단계로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 이상의 순환을 안정화하는 것인 약제.

청구항 10

제1항에 있어서, mGluR2 PAM 화합물이 대상체에 하루 당 0.01 mg 내지 2000 mg로 투여되기 위한 것인, 약제.

청구항 11

제1항에 있어서, mGluR2 PAM 화합물이 대상체에 하루에 1회 또는 2회 투여되기 위한 것인, 약제.

청구항 12

제1항에 있어서, mGluR2 PAM 화합물이 경구 제형으로 투여되기 위한 것인, 약제.

청구항 13

제12항에 있어서, 경구 제형이 정제 또는 캡슐인 것인, 약제.

청구항 14

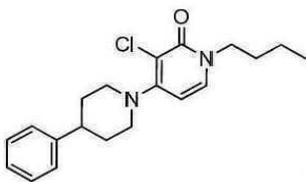
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 약제를 설명서와 함께 포함하며, 레벤티라세탐 및 브리바라세탐으로 이루어지는 군에서 선택되는 시냅스 소포 단백질 2A(synaptic vesicle protein 2A; "SV2A") 리간드와의 조합 치료에서의 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 것인, 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 및 조울증 및 관련 장애로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료용 제약 제품.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 약제를 설명서와 함께 포함하며, 레벤티라세탐 및 브리바라세탐으로 이루어지는 군에서 선택되는 시냅스 소포 단백질 2A(synaptic vesicle protein 2A; "SV2A") 리간드와의 조합 치료에서의 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 것인, 신경병증성 통증, 편두통 또는 저항성 두통, 및 조울증 및 관련 장애로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 상업적 패키지.

청구항 16

하기 구조를 가지는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형(metabotropic glutamatergic receptor subtype 2)의 양성 알로스테릭 조절제(positive allosteric modulator)("mGluR2 PAM") 화합물, 또는 이의 제약 상 허용가능한 염 또는 용매화물을, 레벤티라세탐 및 브리바라세탐으로 이루어지는 군에서 선택되는 시냅스 소포 단백질 2A(synaptic vesicle protein 2A; "SV2A") 리간드와의 조합 치료에서의 투여용 또는 투여 예정인, 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 및 조울증 및 관련 장애로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료용 약제의 제조에 사용하는 방법:



청구항 17

제16항에 있어서, 상기 약제가 양극성 장애 및 관련 장애의 치료를 위한 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 양극성 장애 I형인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 양극성 장애 II형인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 순환기질성 장애인 방법.

청구항 21

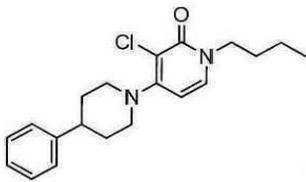
제17항에 있어서, 약제가 조증 및 우울 단계로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 이상의 순환을 안정화하는 것인 방법.

청구항 22

(a) 레베티라세탐 및 브리바라세탐으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 시냅스 소포 단백질 2A(synaptic vesicle protein 2A; "SV2A") 리간드; 및

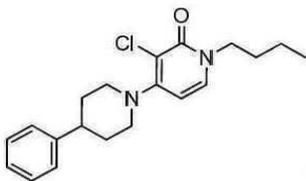
(b) 하기 구조를 가지는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형(metabotropic glutamatergic receptor subtype 2)의 양성 알로스테릭 조절제(positive allosteric modulator)("mGluR2 PAM") 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물;을 포함하며,

신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 및 조울증 및 관련 장애로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료에 있어서 상기 SV2A 리간드와의 부가 요법으로서 상기 mGluR2 PAM 화합물을 사용하기 위한 조합:



청구항 23

제22항에 있어서, 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형(metabotropic glutamatergic receptor subtype 2)의 양성 알로스테릭 조절제(positive allosteric modulator)("mGluR2 PAM")가 하기 구조의 화합물인 것인 조합:



청구항 24

제22항에 있어서, SV2A 리간드가 레베티라세탐인 조합.

청구항 25

제22항에 있어서, SV2A 리간드가 브리바라세탐인 조합.

청구항 26

제22항에 있어서, 개별적 투여에 사용하기 위한 조합.

청구항 27

제22항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애의 치료를 위한 조합.

청구항 28

제27항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 양극성 장애 I형인 조합.

청구항 29

제27항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 양극성 장애 II형인 조합.

청구항 30

제27항에 있어서, 양극성 장애 및 관련 장애가 순환기질성 장애인 조합.

청구항 31

제27항에 있어서, 조합이 조증 및 우울 단계로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 이상의 순환을 안정화하는 것인 조합.

청구항 32

제22항에 있어서, mGluR2 PAM 화합물이 대상체에 하루 당 0.01 mg 내지 2000 mg로 투여되기 위한 것인, 조합.

청구항 33

제22항에 있어서, mGluR2 PAM 화합물이 대상체에 하루에 1회 또는 2회 투여되기 위한 것인, 조합.

청구항 34

제22항에 있어서, mGluR2 PAM 화합물이 경구 제형으로 투여되기 위한 것인, 조합.

청구항 35

제34항에 있어서, 경구 제형이 정제 또는 캡슐인 것인, 조합.

청구항 36

제22항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 조합을 설명서와 함께 포함하며, 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 것인, 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 및 조울증 및 관련 장애로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료용 제약 제품.

청구항 37

제22항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 조합을 설명서와 함께 포함하며, 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 것인, 신경병증성 통증, 편두통 또는 저항성 두통, 및 조울증 및 관련 장애로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료용 상업적 패키지.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형(metabotropic glutamatergic receptor subtype 2; "mGluR2")의 양성 알로스테릭(allosteric) 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭(orthosteric) 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 시냅스 소포 단백질 2A("SV2A") 리간드를 포함하는 조합에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 간질은 사람이 만성적 기저 과정으로 인해 재발성 발작을 일으키는 질환을 말한다. 간질은 많은 형태와 원인이 있기 때문에, 한 가지 질환이라기 보다는 임상적인 현상으로 불린다. 두 번 이상의 자발적 경련으로서의 간질의 정의를 이용할 경우, 간질의 발생은 전 세계적으로 상이한 집단에서 대략 0.3 내지 0.5%로 추정되며, 간질의 유병률은 1000명 당 5 내지 10명으로 추정된다.

[0003] 발작 환자의 평가와 관리에서 필수적인 단계는 발생한 발작의 유형을 결정하는 것이다. 발작의 상이한 카테고리들을 구별하는 주요 특징은 발작 활동이 부분적인지(국소적과 동의어) 전신적인지 여부이다.

[0004] 부분 발작은 발작 활동이 대뇌피질의 구별되는 영역에 제한되는 것이다. 만일 발작 동안 의식이 완전히 보존된

다면, 임상적 징후는 상대적으로 간단한 것으로 간주되며 발작은 단순-부분 발작으로 불린다. 만일 의식이 손상된다면, 발작은 복합-부분 발작으로 불린다. 중요한 추가적인 하위군은 부분 발작으로 시작한 후 피질 전체에 걸쳐 널리 퍼지며 부분 발작에서 기인하는 2차성 전신발작으로 알려진 발작들을 포함한다.

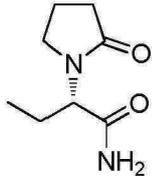
[0005] 전신 발작은 양측이 대칭적인 방식으로 동시에 뇌의 영역에 확산되는 것에 관련된다. 결여 발작 또는 소발작은 자세 조절의 소실없이 갑자기 잠깐 의식을 상실하는 것을 특징으로 한다. 비전형적인 결여발작은 일반적으로 더 오랜 의식 상실, 덜 갑작스러운 개시와 중단, 그리고 국소 또는 한쪽 뇌가 지배하는 특징을 포함할 수 있는 보다 명백한 운동 신호를 포함한다. 전신 발작의 주요 유형인 전신 긴장간대 발작 또는 대발작은 경고없는 갑작스러운 시작을 특징으로 한다. 상기 발작의 초기 단계는 보통 근육의 강직 수축, 호흡 손상, 심박수, 혈압 및 동공크기 증가를 야기하는 교감신경 활성도의 눈에 띄는 증가이다. 10 내지 20초 후, 발작의 긴장 단계는 전형적으로 강직 근육 수축에의 근육 이완 기간의 중첩에 의해 생산된, 간대성 단계로 발달한다. 이완 기간은 발작 단계의 마지막까지 점진적으로 증가하며, 보통 1분 이하로 지속된다. 후발작 단계는 비반응성, 근육 무기력 및 천명성 호흡과 부분 기도 폐색을 야기할 수 있는 과도한 타액분비를 특징으로 한다. 무긴장성 발작은 1-2초 동안 지속되는 갑작스러운 자세 근육 긴장 소실을 특징으로 한다. 의식은 잠깐 손상되지만, 보통 발작후 혼동상태는 없다. 근육간대경련 발작은 신체의 한 부분 또는 전신에 관련될 수 있는 갑작스럽고 짧은 근육 수축을 특징으로 한다.

[0006] 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A")는 부분 및 전신 간질 모델에서 광범위한 약효의 항경련제 표적으로서 확인되었다. 동물 모델과 사람 조직에서 실시된 연구는 SV2A 발현의 변화가 간질에 관련됨을 제안한다 (개관을 위해 예를 들어 (a) Mendoza-Torreblanca et al. "Synaptic vesicle protein 2A: basic facts and role in synaptic function" European Journal of Neuroscience 2013, pp. 1-11; (b) Kaminski RM, et al. "Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs". In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98183/>를 참고한다).

[0007] SV2A의 정확한 역할은 밝혀지지 않았지만 연구들은 SV2A 발현 변화가 시냅스 기능에 영향을 준다는 것을 제안한다 (문헌[Nowack et al. "Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A" PLoS One 2011, Volume 6 (12), e29560]). 또한 SV2A가 외포작용에서 핵심 작용자이고 신경전달에 관여함이 제안되었으며 (문헌[Crowder et al. "Abnormal neurotransmission in mice lacking Synaptic vesicle protein 2A (SV2A)" Proc Nat Acad Sci USA 1999, 96, pp. 15268-15273]) 녹아웃 마우스에서의 연구는 SV2A 결핍이 글루탐산작용성 및 가바작용성 신경전달 사이의 불균형을 야기함을 제안한다 (문헌[Venkatesan et al. "Altered balance between excitatory and inhibitory inputs onto CA pyramidal neurons from SV2A-deficient but not SV2B-deficient mice" J Neurosci Res 2012, 90, pp. 2317-2327]). SV2A 발현 감소는 발작 활동의 결과일 수 있으며 간질의 진행과 (문헌[van Vliet et al. "Decreased expression of Synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy" Epilepsia 2009, 50, pp. 422-433; Feng et al. "Down-regulation of Synaptic vesicle protein 2A in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy" J Mol Neurosci 2009, 39, pp. 354-359]; 문헌[Toering et al. "Expression patterns of Synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers" Epilepsia 2009, 50, pp. 1409-1418]) 뇌종양을 가진 환자에서 간질 발생에 관련될 수 있다 (문헌[de Groot et al. "Expression of Synaptic vesicle protein 2A in epilepsy-associated brain tumors and in the peritumoral cortex" Neuro-Oncology 2010, 12, pp. 265-273]).

[0008] SV2A 리간드는 레벤티라세탐(levetiracetam) (문헌[Lynch et al. "The Synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, Vol. 101, pp. 9861-9866), 브리바라세탐 및 세레트라세탐 (문헌[Kaminski RM, et al. "Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs". In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98183/>; Nowack et al. "Levetiracetam reverses synaptic deficits produced by overexpression of SV2A" PLoSone December 2011, Vol. 6(12), e29560])을 포함한다.

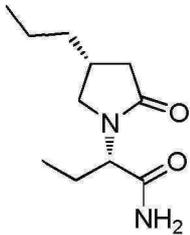
[0009] 레벤티라세탐, (-)-(S)- α -에틸-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드 또는 (S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드,



[0010]

[0011] 는 항간질약이다. 이 약물은 전통적인 급성 모델(최대 전기충격 및 펜틸렌테트라졸 발작 시험)에서는 활성을 나타내지 않았지만 만성 간질 모델 및 전신 간질의 유전적 모델에서 강력한 것으로 확인되었다. 이 약물은 다른 항간질약에 비하여 높은 안전역을 나타냈다 (Klitgaard "Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs" *Epilepsia* 2001, 42 (Supplement 4), pp. 13-18). 이 약물은 상표 케프라 (Keppra)®로 시판되며, 정제, 경구액, 주입액으로 만들어진 농축물로서 입수가 가능하다. 케프라®는 유럽에서 새롭게 간질로 진단된 16세 이상의 환자들에서 단일요법으로서, 이차성 전신화가 있거나 없는 부분-개시 발작 (fits)의 치료에서 그리고 1개월 연령 이상의 환자에서 전신화가 있거나 없는 부분-개시 발작; 청소년 근육간대 간질을 가진 12세 이상 환자에서 근육간대 발작; 및 특발성 전신 간질을 가진 12세 이상 환자에서 일차 전신 강직간대발작의 치료에서 다른 항간질약과 사용하기 위한 부가적 치료로서 승인되었다(www.ema.europa.eu). 케프라®는 또한 미국에서 1개월 연령 이상의 환자에서 부분 개시 발작; 청소년 근육간대경련 발작을 가진 12세 이상 환자에서 근육간대경련 발작; 및 특발성 전신 간질을 가진 6세 이상 환자에서 일차 전신 강직간대발작의 치료를 위한 부가적 치료로서 승인되었다. 서방성 정제로 입수가 가능한 케프라 XR®은 미국에서 16세 이상 간질 환자에서 부분 개시 발작의 부가적 치료에 대해 승인되었다 (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>).

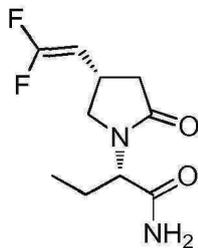
[0012] 브리바라세탐, 레벤티라세탐의 4-n-프로필 유사체, (2S)-2-[(4R)-옥소-4-프로필-피롤리딘-1-일]부탄아미드,



[0013]

[0014] 는 임상 시험중이며 부분 개시 발작 및 포진후신경통에서 단일치료로서 그리고 난치성 부분 개시 발작, 사춘기 및 성인의 운베리히트-룬드보그 병 및 광민감성 간질에서 부가적 치료로서 조사되고 있다 (www.clinicaltrials.gov).

[0015] 세레트라세탐, (2S)-2-[(4S)-4-(2,2,-디플루오로비닐)-2-옥소-피롤리딘-1-일]부탄아미드,



[0016]

[0017] 는 임상 시험에서 시험되었다.

[0018] 상기 세가지 화합물의 제조 방법은 문헌에 공지되어 있다. 예를 들어, 레벤티라세탐의 제조 방법은 예를 들어, 유럽 특허 제0 162 036호 및 영국 특허 제2 225 322호에 개시되어 있다. 브리바라세탐의 제조 방법은 예를 들어 국제 공개 제01/62726호에 개시되어 있다. 세레트라세탐의 제조 방법은 예를 들어 국제 공개 제2005/121082호에 개시되어 있다. 세 가지 화합물의 다른 제조 방법은 EP1806339호에 개시되어 있다.

[0019] 항간질약은 신경병증성 통증, 편두통, 수전증 및 불안, 조현병 및 조울증을 비롯한 신경학적 및 정신의학 질환에 유용하다 (문헌[Landmarck "Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. Relations between

mechanisms of action and clinical efficacy" *CNS Drugs* 2008, Vol. 22(1), pp. 27-47]; 문헌[Calabresi et al. "Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms" *Trends in Pharmacological Sciences* 2007, Vol. 28(4), pp. 188-195]; 문헌[Rogawski and Loescher "The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions" *Nat Med* 2004, Vol. 10, pp. 685-692]).

[0020] 레베티라세탐은 기분 장애 (문헌[Muralidharan and Bhagwagar "Potential of levetiracetam in mood disorders: a preliminary review" *CNS Drugs* 2006,

[0021] Vol. 20, pp. 969-979]; 문헌[Mula et al. "The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence" *J Clin Psychopharmacol* 2007, Vol. 27, pp. 263-272]), 불안 장애 (문헌 [Kinrys et al. "Levetiracetam as adjunctive therapy for refractory anxiety disorders" *J Clin Psychiatry* 2007, Vol. 68, pp. 1010-1013]; 문헌[Zhang et al. "Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study" *J Psychopharmacol* 2005, Vol. 19, pp. 551-553]; 문헌[Kinrys et al. "Levetiracetam for treatment-refractory posttraumatic stress disorder" *J Clin Psychiatry* 2006, Vol. 67, pp. 211-214]), 통증 (문헌[Enggaard et al. "Specific effect of Levetiracetam in experimental human pain models" *Eur J Pain* 2006, Vol. 10, pp. 193-198]; 문헌[Dunteman "Levetiracetam as an adjunctive analgesic in neoplastic plexopathies: case series and commentary" *J Pain Palliative Care Pharmacother* 2005, Vol. 19, pp. 35-43]; 문헌[Price "Levetiracetam in the treatment of neuropathic pain: three case studies" *Clin J Pain* 2004, Vol. 20, pp. 33-36]), 운동 장애 (문헌[Bushara et al. "The effect of Levetiracetam on essential tremor" *Neurology* 2005, Vol. 64, pp. 1078-1080]; 문헌[McGavin et al. "Levetiracetam as a treatment for tardive dyskinesia: a case report" *Neurology* 2003, Vol. 61, pp. 419]; 문헌[Woods et al. "Effects of Levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study" *J Clin Psychiatry* 2008, Vol. 69, pp. 546-554]; 문헌[Zivkovic et al. "Treatment of tardive dyskinesia with levetiracetam in a transplant patient" *Acta Neurol Scand* 2008, Vol. 117, pp. 351-353]; 문헌[Striano et al. "Dramatic response to levetiracetam in post-ischaemic Holmes' tremor" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, Vol. 78, pp. 438-439])를 비롯한 광범위한 신경정신 질환에서 효과적이거나 잠재적으로 효과적인 것으로 밝혀졌으며, 인식 기능 (문헌[Piazzini et al. "Levetiracetam: An improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy" *Epilepsy Research* 2006, Vol. 68, pp. 181-188]; 문헌[de Groot et al. "Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients" *Neuro-oncology* 2013, Vol. 15(2), pp. 216-223]; 문헌[Bakker et al. "Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment" *Neuron* 2012, Vol. 74, pp. 467-474]; 개관을 위해서는 문헌[Eddy et al. "The cognitive impact of antiepileptic drugs" *Ther Adv Neurol Disord* 2011, Vol. 4(6), pp. 385-407] 및 그안에 인용된 문헌들; 문헌 [Wheless "Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy" *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007, Vol. 3(4), pp. 409-421]), 및 치매에서의 행동 증상들 (문헌[Dolder and Nealy "The efficacy and safety of newer anticonvulsants in patients with dementia" *Drugs Aging* 2012, Vol. 29(8), pp. 627-637])에서 잠재적으로 유의한 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 동물 데이터와 일부 임상 시험은 레베티라세탐이 간질증첩증, 외상 뇌손상 및 허혈성 뇌졸중에 의해 야기되는 것들과 같은, 외상후 간질을 억제하는 능력을 가질 수 있음을 제안하며 이 약물은 신경보호 효과를 갖는 것으로 나타난다. 레베티라세탐이 마우스와 래트에서 킨들링 모델(kindling model)에서 항-간질 발생 활성을 나타냈으므로, 간질 발생 또는 인지기능장애를 완화하는 능력은 결론적인 동물 및 임상 연구에 의해 확인되어야 한다 (개관을 위해서는 문헌[Loescher and Brandt "Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research" *Pharmacol Rev* 2010, Vol. 62, 668-700]; 문헌[Shetty "Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury and stroke" *Front. Neur.* 2013, 4:172. Doi: 10.3389/fneur.2013.00172]). 또한 레베티라세탐이 글루타메이트 방출을 억제함이 제안되었다 (문헌[Lee et al. "Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus" *British Journal of Pharmacology* 2009, Vol. 158, pp. 1753-1762]).

[0022] 세레트라세탐과 브리바라세탐은 dt^{SZ} 돌연변이 햄스터 모델에서 근육긴장이상의 심각도를 감소시키는 것으로 밝혀졌으며 운동장애성 및 근육긴장이상성 이동 장애를 앓고 있는 일부 환자에서 도움이 될 수 있다 (문헌[Hamann

et al. "Brivaracetam and seletracetam, two new SV2A ligands, improve paroxysmal dystonia in the dt^{sz} mutant hamster" European Journal of Pharmacology 2008, Vol. 601, pp. 99-102)).

[0023] mGluR2의 양성 알로스테릭 조절제는 최근에 간질을 비롯한 몇몇 CNS 장애의 치료에 대한 새로운 유망한 치료적 접근으로 나타났으며, 일부 mGluR2 PAM은 현재 조현병 및 불안-우울증의 치료를 위한 임상 시험을 진행중이다 (www.clinicaltrials.gov, 예를 들어, 아텍스 서라퓨틱스(Addex Therapeutics) 및 얀센 파마슈티칼스, 인크.(Janssen Pharmaceuticals, Inc.)에 의한 JNJ-40411813/ADX71149를 참조). 글루탐산 작동성 전달을 약화시키는 약물이 간질 치료에서 효과적인 수도 있다는 처음의 제안은 혼합 mGlu2/3 수용체 작동제를 이용한 급성 비 임상 연구에서 왔다 (문헌[Moldrich et al. "Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy" Eur J Pharmacol. 2003, Vol. 476, pp. 3-16]). 두 가지 mGlu2/3 수용체 작동제인 LY379268과 LY389795는 운동기능 손상을 생성하는 용량까지도 MES 발작을 차단하는데 효과가 없었지만, 용량-의존 방식으로 6 Hz 모델에서 효과적인 것으로 밝혀졌다 (문헌[Barton et al. "Comparison of the effect of glutamate receptor modulators in the 6 Hz and maximal electroshock seizure models" Epilepsy Research 2003, Vol. 56, pp. 17-26]). mGlu2/3 작동제의 지속적인 투여는 역설적으로 장기 독성 연구에서 발작 활동을 유도하였다 (문헌[Dunayevich et al. "Efficacy and tolerability of an mGlu2/3 agonist in the treatment of generalized anxiety disorder" Neuropsychopharmacology. 2008, Vol. 33(7), pp. 1603-10]). 이러한 역설적인 효과는 수용체 시스템의 민감성에서의 작동제-유도 변화에 관련될 수 있으나 (속성 내성), 간질의 전임상 모델에서는 보고되지 않았다. 대조적으로, 양성 알로스테릭 조절제는 진행중인 신경전달을 조절하지만 직접적으로 자극성이 아니어서, 속성 내성의 위험을 감소시킨다.

[0024] 발작 활동 전에, 세포외 글루타메이트의 증가가 인간 해마에서 측정되며 간질 발생 활성 동안 증가가 지속되어 (문헌[During and Spencer "Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain" Lancet 1993, Vol. 341(8861), pp. 1607-10]), 글루타메이트 농도의 감소가 간질 치료에서 유익할 수 있다는 생각을 지지한다. 사실상, 발작 활동 동안 글루타메이트 수준은 잠재적으로 신경독성 수준까지 증가한다. 발작 활동은 사람 뇌에서 점진적인 구조적 손상을 야기하여 나아가 글루타메이트 대사에서 비정상성을 유도한다 (문헌[Petroff et al. "Glutamate-glutamine cycling in the epileptic human hippocampus" Epilepsia 2002, Vol. 43(7), pp. 703-10]). 따라서, mGluR2 양성 알로스테릭 조절제 또는 mGluR2 오르토스테릭 작동제는 발작-유도된 신경 손상에 대해 보호할 것으로 예상될 수 있다.

[0025] 국제 공개 제2009/033704호 및 국제 공개 제2010/130424호는 mGluR2 양성 알로스테릭 조절제, 그 용도 및 상기 화합물의 합성 방법을 개시한다. 국제 공개 제1997/18199호 및 국제 공개 제2003/104217호는 이후에 mGlu2/3 오르토스테릭 작동제 활성을 갖는 것으로 나타난 흥분성 아미노산 수용체 조절제 화합물을 개시하며 (예를 들어, 문헌[Rorick-Kehn et al. (2007) The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics Vol. 321, No. 1, pp. 308-317] 참조), 다른 과학 및 특허 문헌들은 mGlu2/3 오르토스테릭 작동제 활성을 가진 화합물들의 추가적인 예를 개시하며, 국제 공개 제2008/150233호는 mGluR2 알로스테릭 활성화제 활성을 가진 화합물을 개시한다.

[0026] 현재 이용가능한 항간질약은 단독으로 글루탐산 작동성 전달에 영향을 주지 못한다. 그들의 작용 기전은 일반적으로 흥분성 (글루타메이트-매개) 및 억제성(가바-매개) 전달 사이의 균형을 변화시키는 것으로 개념화된다 (문헌[Johannessen Landmark "Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy" CNS Drugs 2008, Vol. 22(1), pp. 27-47]).

[0027] SV2A 리간드의 사용에서 중요한 제한 인자는 내용성(tolerability) 및 부작용 프로파일이다. 예를 들어, 부분 개시 발작을 위한 레벤티라세탐의 유효 투여량은 하루에 두 번 주어질 때, 1000 mg, 2000 mg, 및 3000 mg으로 투여된다. 레벤티라세탐에 대해 보고된 부작용은 공격적이거나 화난 행동, 불안, 성격 변화, 오한, 기침 또는 목이 썩, 울음, 이인증, 설사, 구갈, 회열, 열, 불편감 또는 아픈 느낌, 두통, 과다호흡, 불규칙적 심장박동, 자극감수성, 관절 통증, 식욕부진, 등 아래 또는 측면 통증, 정신 우울증, 근육통, 구토, 통증이 있거나 힘든 배뇨, 편집증, 빠른 반응 또는 감정적 과반응, 빠른 기분 변화, 동요, 떨림, 전율, 숨참, 졸림 또는 비정상적인 졸음, 인후염, 코막힘 또는 콧물, 발한, 수면 트러블, 비정상적인 피로 또는 허약 및 구토를 포함한다. 따라서, 성인 뿐만 아니라 소아 집단에서, 간질 및 관련 장애의 치료를 위해 더 낮은 유효량의 레벤티라세탐으로 더 유리한 부작용 프로파일을 가진 효과적인 치료를 제공하는 것이 여전히 필요하다.

도면의 간단한 설명

[0028]

도 1: 화합물 번호 2 및 LEV 단독 및 조합에 대한 6 Hz 44 mA ED₅₀ 결정을 위한 투여량 반응.

도 2: 6 Hz (44 mA) 분석에서 화합물 번호 1과 레베티라세탐 (LEV)의 조합에 대한 이소볼로그래프 분석. 초기 ED₅₀ 값(하기에 나타남)을 화합물 번호 1 및 LEV 둘 모두에 대해 결정하였다 (x- 및 y-축 상의 데이터 점; 흑색 다이아몬드). 가성성의 이론선은 두 화합물에 대한 계산된 ED₅₀ 값을 연결한다(진한 흑색 선). 세 가지 고정 투여량 비 조합(LEV: 화합물 번호 1)에 대한 이론적 ED₅₀ (+ SEM)이 그려진다: 1:3 - 흑색 사각형/흑색 진한 선, 1:1 - 흑색 상방 삼각형/진한 흑색선, 및 3:1 - 흑색 하방 삼각형/진한 흑색 선. 실험적 처리 투여량은 처음에는 이론값으로부터 유도되었으며 관찰된 효과에 따라 조정하였다. 각각의 고정 투여량-비 조합에 대한 실험적으로 결정된 ED₅₀ (+ SEM) 값이 또한 나타난다: 1:3' - 백색 사각형/점선, 1:1' - 백색 상방 삼각형/점선, 및 3:1' - 백색 하방 삼각형/점선. 이론 및 실험적으로 결정된 ED₅₀ 값을 t-테스트를 이용하여 (**P<0.001) 비교하였다. N=8/그룹. 도 2에서, LEV 대 화합물 번호 1의 비는 하기와 같이 도시된다:

LEV : 화합물 번호 1의 비	
■ 1:3	ED ₅₀ (LEV) = 345 mg/kg (211-485) (복강내, i.p.) ED ₅₀ (화합물 번호 1) = 10.2 mg/kg (3.1-12.4) (피하)
▲ 1:1	
▼ 3:1	
--□-- 1:3'	
--△-- 1:1'	
--▽-- 3:1'	

도 3: 6 Hz 분석 (44 mA)에서 화합물 번호 25-a와 레베티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구. 10 mg/kg s.c. 투여량에서, 화합물 번호 25-a는 LEV의 효능을 증가시켜, ED₅₀에서 대략 70배 이동을 야기한다. 이것은 양성의 약물동력학적 관계를 제안한다.

도 4: 6 Hz 분석 (44 mA)에서 화합물 번호 2-a와 레베티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구. 10 mg/kg s.c. 투여량에서, 화합물 번호 2-a는 LEV의 효능을 증가시켜, ED₅₀에서 대략 35배 이동을 야기한다. 이것은 양성의 약물동력학적 관계를 제안한다.

도 5: 6 Hz 분석 (44 mA)에서 화합물 번호 6-b와 레베티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구. 10 mg/kg p.o. 투여량에서, 화합물 번호 6-b는 LEV의 효능을 증가시켜, ED₅₀에서 대략 100배 이동을 야기한다. 이것은 양성의 약물동력학적 관계를 제안한다.

도 6: 6 Hz 분석 (44 mA)에서 LY-404039와 레베티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구. 5 mg/kg s.c. 투여량에서, LY-404039는 LEV의 효능을 증가시켜, ED₅₀에서 대략 27배 이동을 야기한다. 이것은 양성의 약물동력학적 관계를 제안한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029]

본 발명은

[0030]

(a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및

[0031]

(b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 조합에 관한 것이다.

[0032]

구체적인 실시 양태에서, 본 명세서에 개시된 발명은

[0033]

(a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드;

[0034]

(b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토

스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물; 및

- [0035] (c) 적어도 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약상 조합, 특히 제약상 조합 생성물에 관한 것이다.
- [0036] 추가의 실시 양태에서, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 조합에 관한 것이다.
- [0037] 본 발명의 추가 실시 양태는 간질 및 관련 장애; 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통(resistant headache) 및 조울증 및 관련 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약 또는 제약상 생성물의 제조를 위한 본 명세서에 개시된 조합의 용도에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명의 추가 실시 양태는 신경보호를 위한 의약 또는 제약 생성물의 제조를 위한 본 명세서에 개시된 조합의 용도에 관한 것이다.
- [0039] 본 발명의 추가 실시 양태는 간질 발생의 예방을 위한 의약 또는 제약 생성물의 제조를 위한 본 명세서에 개시된 조합의 용도에 관한 것이다.
- [0040] 추가 실시 양태는 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을, 이를 필요로 하는 대상체에게, SV2A 리간드와 mGluR2 화합물이 함께 투여될 경우 치료적 유효량으로 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하는, 간질 및 관련 장애; 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 및 조울증 및 관련 장애의 치료 또는 예방에 관한 것이다.
- [0041] 추가 실시 양태는 신경보호를 위한 본 명세서에 개시된 조합; 또는 신경보호에 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 조합에 관한 것이다.
- [0042] 추가 실시 양태는 간질 발생의 예방을 위한 본 명세서에 개시된 조합; 또는 간질 발생의 예방에 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 조합에 관한 것이다.
- [0043] 추가 실시 양태에서, 본 발명은
- [0044] (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및
- [0045] (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 고정 투여량 조합을, SV2A 리간드와 mGluR2 화합물이 함께 투여될 경우 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 간질 및 관련 장애; 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 조울증 및 관련 장애를 환자에서 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0046] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 정의된 조합으로 신경보호하는 방법에 관한 것이다.
- [0047] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 정의된 조합으로 항-간질 발생하는 방법에 관한 것이다.
- [0048] 추가 실시 양태는
- [0049] (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및
- [0050] (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 조합 또는 조합 생성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 온혈 동물, 특히 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 간질 및 관련 장애; 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 조울증 및 관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0051] 추가 실시 양태는
- [0052] (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및
- [0053] (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 조합 또는 조합 생성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 온혈 동물, 특히 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 신경보호 방

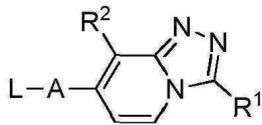
법에 관한 것이다.

- [0054] 추가 실시 양태는
- [0055] (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및
- [0056] (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 조합 또는 조합 생성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 온혈 동물, 특히 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 항-간질 발생 방법에 관한 것이다.
- [0057] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 간질 및 관련 장애; 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 조울증 및 관련 장애의 치료 또는 예방에서 그들의 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한, 본 명세서에 개시된 본 발명에 따른 조합을, 특히 설명서와 함께 포함하는 제약 생성물 또는 상업적 패키지에 관한 것이다.
- [0058] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 신경보호에서 그들의 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한, 본 명세서에 개시된 본 발명에 따른 조합을, 특히 설명서와 함께 포함하는 제약 생성물 또는 상업적 패키지에 관한 것이다.
- [0059] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 항-간질 발생에서 그들의 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한, 본 명세서에 개시된 본 발명에 따른 조합을, 특히 설명서와 함께 포함하는 제약 생성물 또는 상업적 패키지에 관한 것이다.
- [0060] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 간질 및 관련 장애; 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 조울증 및 관련 장애에 대해 공동으로 치료적 유효량으로,
- [0061] (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및
- [0062] (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물 및 적어도 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 조합에 관한 것이다.
- [0063] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 신경보호제로서 공동으로 치료적 유효량으로,
- [0064] (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및
- [0065] (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물 및 적어도 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 조합에 관한 것이다.
- [0066] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 간질 발생의 예방에서 공동으로 치료적 유효량으로,
- [0067] (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및
- [0068] (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물 및 적어도 하나의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 조합에 관한 것이다.
- [0069] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 조합 생성물의 제조를 위한,
- [0070] (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및
- [0071] (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 화합물의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.
- [0072] 본 발명의 조합의 성분 (b)는 일반적으로 "mGluR2 화합물" 또는 "mGluR2 PAM/작동제 화합물"로 불리거나, 또는 화합물이 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형에서 주로 활성을 가짐을 의미하는 "mGluR2/nmGluR2 오르토스테릭 작동제 화합물의 양성 알로스테릭 조절제"로 불리며, 특히 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형의 양성 알로스테릭 조절제(PAMs) 및 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형의 오르토스테릭 작동제로

부터 선택된다. 통상의 기술자는 mGluR2와 mGluR3의 큰 상동성에 익숙할 것이며, 이로 인하여 일부 mGluR2 오르토스테릭 작동제 또한 mGluR3 오르토스테릭 작동제로서 활성을 나타낸다. 이것은 예를 들어, $K_i = 149 \text{ nM}$ (mGlu2 수용체) 및 $K_i = 92 \text{ nM}$ (mGlu3 수용체)이고, mGlu4a, -6, -7a, 및 -8a에 비하여 mGlu2 및 mGlu3에 대한 100-배 선택성을 가지며, mGlu1a 및 mGlu5a에서 활성이 없는 (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-아미노-2-술포닐바이시클로 [3.1.0]-헥산-4,6-디카르복실산(LY-404,039 [CAS 635318-11-5]로도 알려짐)의 경우이다(Rorick-Kehn et al. (2007) The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 321, No. 1, pp. 308-317). 따라서, 용어 "mGluR2 화합물" 또는 "mGluR2 PAM/작동제 화합물", 또는 "mGluR2/mGluR2 오르토스테릭 작동제 화합물"의 양성 알로스테릭 조절제"는 시험관 내에서 또는 생체 내에서 일부 다른 추가적인 적은 활성을 나타내는 화합물을 배제하지 않는다.

[0073] 본 발명의 조합의 mGluR2 PAM 화합물은 특히 국제 공개 제2010/130424호에 개시된 것으로부터 선택된다. 국제 공개 제2010/130424호에 개시된 상기 화합물의 특정한 하위군은 하기 화학식 I에 의해 정의될 수 있거나, 이의 입체이성질체 형태; 또는 이들의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물일 수 있다:

[0074] [화학식 I]



[0075]

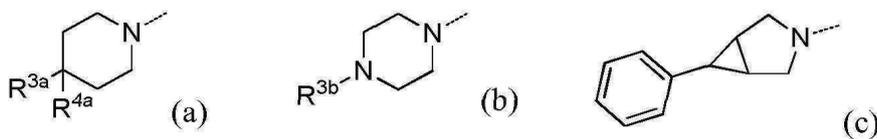
[0076] 여기서,

[0077] R^1 은 $(C_{3-7}$ 시클로알킬) C_{1-3} 알킬-, 모노- 또는 폴리할로 C_{1-4} 알킬, 및 $(C_{1-4}$ 알킬)-O-(C_{1-4} 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0078] R^2 는 할로 또는 폴리할로 C_{1-4} 알킬이고;

[0079] A는 공유 결합 또는 $-CH_2-$ 이며;

[0080] L은 하기 라디칼 (a), (b) 및 (c):



[0081]

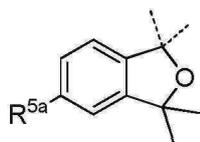
[0082] 로부터 선택되고;

[0083] R^{3a} 는 비치환된 페닐이거나 1 또는 2개의 할로 치환체로 치환된 페닐로부터 선택되며;

[0084] R^{4a} 는 수소, C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0085] $R^{3a}-C-R^{4a}$ 는 함께 하기 화학식 a-1:

[0086] [화학식 a-1]



[0087]

[0088] (여기서, R^{5a} 는 수소 또는 할로임)의 라디칼을 나타내고;

[0089] R^{3b} 는 1 또는 2개의 할로 치환체로 치환된 페닐, 1 또는 2개의 할로 치환체로 치환된 피리디닐, 비치환된 피리미

디닐 및 1 또는 2개의 C₁₋₃알킬옥시 치환체로 치환된 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0090] 따라서, 본 발명의 특정한 실시 양태에 따르면, 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형("mGluR2")의 양성 알로스테릭 조절제("PAM") 화합물은 본원에 정의된 화학식 I의 화합물이다.

[0091] 특정한 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,

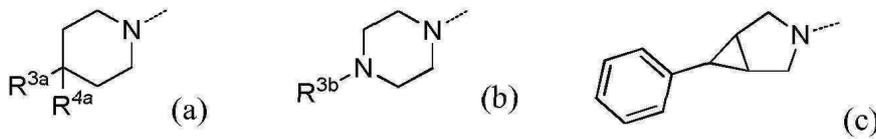
[0092] 여기서,

[0093] R¹은 시클로프로필메틸-, 2,2,2-트리플루오로에틸, 및 CH₃-O-CH₂-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0094] R²는 클로로 또는 CF₃이고;

[0095] A는 공유 결합 또는 -CH₂-이며;

[0096] L은 하기 라디칼 (a), (b) 및 (c):



[0097]

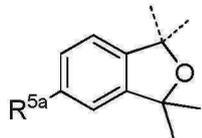
[0098] 로부터 선택되고;

[0099] R^{3a}는 비치환된 페닐이거나 1 또는 2개의 플루오로 치환체로 치환된 페닐로부터 선택되며;

[0100] R^{4a}는 수소, 메틸 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0101] R^{3a}-C-R^{4a}는 함께 하기 화학식 a-1:

[0102] [화학식 a-1]



[0103]

[0104] (여기서, R^{5a}는 수소 또는 플루오로임)의 라디칼을 나타내고;

[0105] R^{3b}는 1 또는 2개의 플루오로 치환체로 치환된 페닐, 1 또는 2개의 플루오로치환체로 치환된 피리디닐, 비치환된 피리미디닐 및 1 또는 2개의 메톡시 치환체로 치환된 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

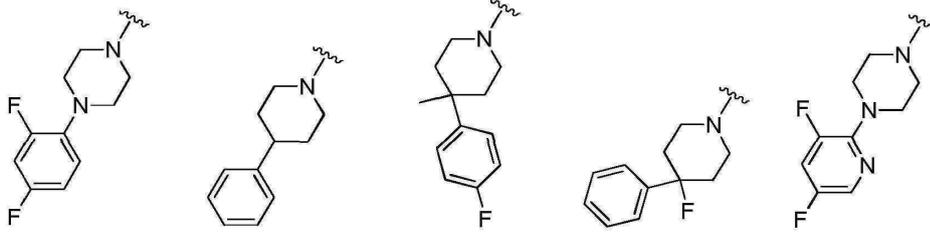
[0106] 특정한 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,

[0107] 여기서,

[0108] (i) A가 CH₂이고 R²가 트리플루오로메틸이면,

[0109] R¹은 시클로프로필메틸-이고,

[0110] L은



[0111] (L-a); (L-b); (L-c); (L-d); 및 (L-e)

[0112] 로부터 선택되며;

[0113] (ii) A가 CH₂이고, R₂가 클로로이면,

[0114] R¹은 시클로프로필메틸-이고,

[0115] L은

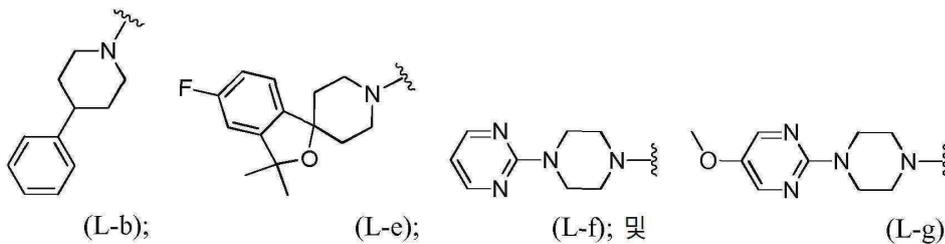


[0116] (L-a) 이며;

[0117] (iii) A가 공유 결합이고, R²가 트리플루오로메틸이면,

[0118] R¹은 시클로프로필메틸이고,

[0119] L은



[0120] (L-b); (L-e); (L-f); 및 (L-g)

[0121] 로부터 선택되며;

[0122] (iv) A가 공유 결합이고, R²가 Cl이면,

[0123] (iv-a) R¹은 시클로프로필메틸이고, L은

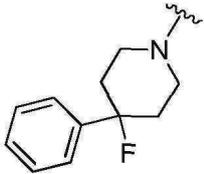


(L-a) 이거나;

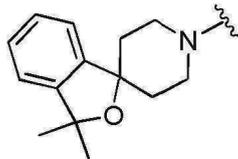
[0124]

[0125]

(iv-b) R¹은 2,2,2-트리플루오로에틸이고, L은



(L-d); 및



(L-h)

[0126]

[0127]

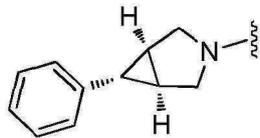
로부터 선택되며;

[0128]

(v) A가 CH₂이고, R¹이 -CH₂-O-CH₃이면,

[0129]

R²은 -CF₃이고, L은



rac-(2α, 3α, 3α)

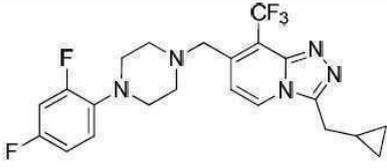
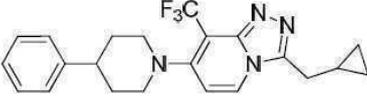
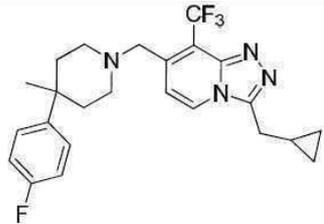
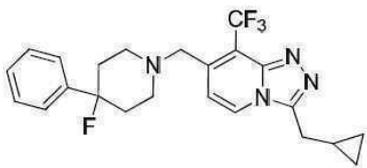
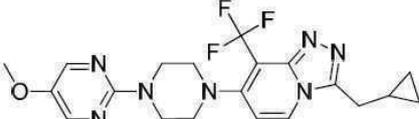
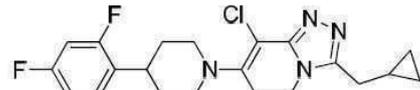
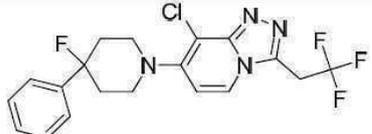
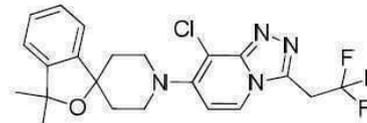
(L-i) 이다.

[0130]

[0131]

화학식 I의 화합물은 국제 공개 제2010/130424호에 개시되어 있으며, 본원에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있는데, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

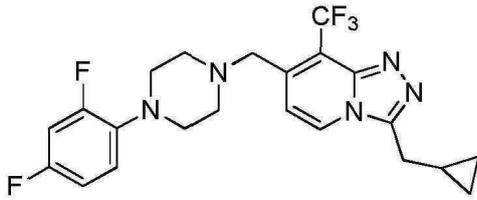
[0132] 화학식 I의 특정한 화합물은 하기를 포함한다:

 <p>화합물 번호 1; 또는 이의 히드록로라이드염 (화합물 번호 1a)</p>	 <p>화합물 번호 2; 또는 이의 히드록로라이드염 (.HCl) (화합물 번호 2a)</p>
 <p>화합물 번호 3</p>	 <p>화합물 번호 4</p>
 <p>화합물 번호 5</p>	 <p>화합물 번호 6; 또는 이의 히드록로라이드염 (화합물 번호 6a)</p>
 <p>화합물 번호 7</p>	 <p>화합물 번호 8</p>
 <p>화합물 번호 9</p>	 <p>화합물 번호 10</p>
 <p>화합물 번호 11</p>	 <p>화합물 번호 12</p>
 <p>화합물 번호 13</p>	 <p>rac-(2α, 3α, 3α) 화합물 번호 14</p>

[0133]

[0134]

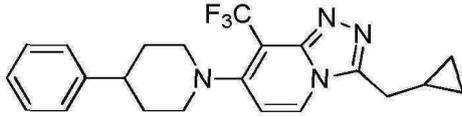
[0135] 본 발명의 소정 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물은



[0136]

[0137] 화합물 번호 1; 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 바람직하게는 이의 히드로클로라이드염이다.

[0138] 본 발명의 추가의 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물은

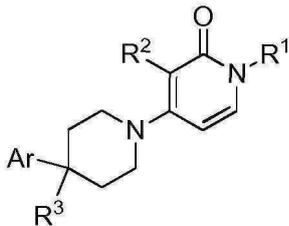


[0139]

[0140] 화합물 번호 2; 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 바람직하게는 이의 히드로클로라이드염 (.HCl)이다.

[0141] 또한 본 발명의 조합의 mGluR2 PAM 화합물은 특히 국제 공개 제2009/033704호에 개시된 것으로부터 선택된다. 국제 공개 제2009/033704호에 개시된 상기 화합물, 및 이의 입체화학적 이성질체 형태와, 이들의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 하기 화학식 I-A로 정의될 수 있다:

[0142] [화학식 I-A]



[0143]

[0144] 여기서,

[0145] R¹은 C₁₋₆알킬, 또는 C₃₋₇시클로알킬로 치환된 C₁₋₃알킬, 페닐, 또는 할로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시로 치환된 페닐이며;

[0146] R²는 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₃알킬 또는 시클로프로필이고;

[0147] R³은 수소, 플루오로, 히드록실, 히드록시C₁₋₃알킬, 히드록시C₁₋₃알킬옥시,

[0148] 플루오로C₁₋₃알킬, 플루오로C₁₋₃알킬옥시 또는 시아노이며;

[0149] Ar은 비치환된 페닐; 또는 n개의 라디칼 R⁴로 치환된 페닐 (여기서, n은 1, 2 또는 3임)이고;

[0150] R⁴는 수소, 할로, C₁₋₃알킬, 히드록시C₁₋₃알킬, 폴리할로C₁₋₃알킬, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복실, C₁₋₃알킬옥시C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬옥시, 폴리할로C₁₋₃알킬옥시, C₁₋₃알킬카르보닐, 모노- 및 디(C₁₋₃알킬)아미노 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0151] 2개의 인접한 R⁴ 라디칼은 함께 취해져서 하기 화학식:

[0152] -N=CH-NH- (i),

[0153] -CH=CH-NH- (ii), 또는

[0154] -O-CH₂-CH₂-NH- (iii)의 2가 라디칼을 형성하거나;

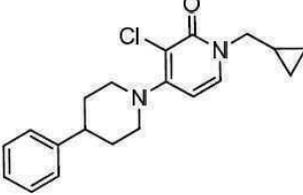
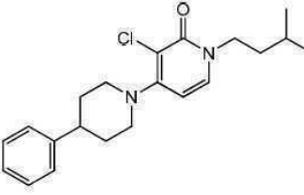
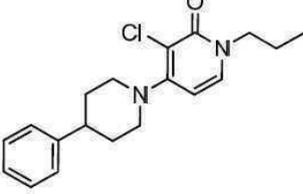
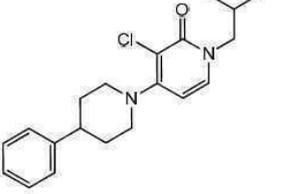
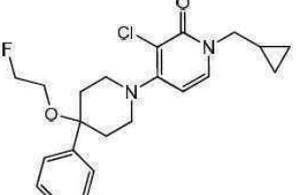
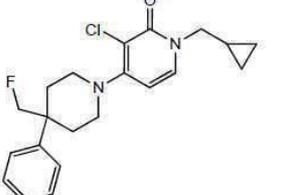
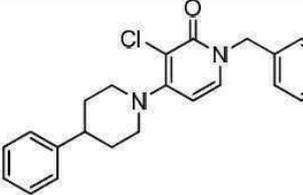
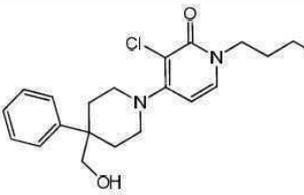
- [0155] R^3 및 R^4 라디칼 (오르토 위치)은 함께 취해져서 하기 화학식:
- [0156] $-CH_2-O-$ (iv), 또는
- [0157] $-O-CH_2-$ (v)의 2가 라디칼을 형성한다.
- [0158] 특정한 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,
- [0159] 여기서,
- [0160] R^1 은 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-7} 시클로알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬, 페닐, 또는 할로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시로 치환된 페닐이며;
- [0161] R^2 는 할로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필이고;
- [0162] R^3 은 수소, 플루오로, 히드록실, 히드록시 C_{1-3} 알킬, 히드록시 C_{1-3} 알킬옥시, 플루오로 C_{1-3} 알킬, 플루오로 C_{1-3} 알킬옥시 또는 시아노이며;
- [0163] Ar은 비치환된 페닐, 또는 n개의 라디칼 R^4 로 치환된 페닐 (여기서, n은 1, 2 또는 3임)이고;
- [0164] R^4 는 수소, 할로, C_{1-3} 알킬, 히드록시 C_{1-3} 알킬, 폴리할로 C_{1-3} 알킬, 시아노, 히드록실, 아미노, 카르복실, C_{1-3} 알킬옥시 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬옥시, 폴리할로 C_{1-3} 알킬옥시; C_{1-3} 알킬카르보닐, 모노- 및 디(C_{1-3} 알킬)아미노, 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0165] 2개의 인접한 R^4 라디칼은 함께 취해져서 하기 화학식:
- [0166] $-N=CH-NH-$ (i),
- [0167] $-CH=CH-NH-$ (ii), 또는
- [0168] $-O-CH_2-CH_2-NH-$ (iii)의 2가 라디칼을 형성한다.
- [0169] 특정한 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,
- [0170] 여기서,
- [0171] R^1 은 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-7} 시클로알킬로 치환된 C_{1-3} 알킬, 페닐 또는 할로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시로 치환된 페닐이며;
- [0172] R^2 는 할로, 트리플루오로메틸, C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필이고;
- [0173] R^3 은 수소, 플루오로, 히드록실, 히드록시 C_{1-3} 알킬, 히드록시 C_{1-3} 알킬옥시, 플루오로 C_{1-3} 알킬, 플루오로 C_{1-3} 알킬옥시 또는 시아노이며;
- [0174] Ar은 비치환된 페닐이다.
- [0175] 추가의 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,
- [0176] 여기서,
- [0177] R^1 은 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 3-메틸-1-부틸, (시클로프로필)메틸 또는 2-(시클로프로필)-3-에틸이며;
- [0178] R^3 은 수소, 플루오로 또는 시아노이고;

- [0179] Ar은 비치환된 페닐이다.
- [0180] 추가의 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,
- [0181] 여기서,
- [0182] R¹은 1-부틸, 3-메틸-1-부틸, (시클로프로필)메틸 또는 2-(시클로프로필)-1-에틸이며;
- [0183] R²는 클로로이고;
- [0184] R³은 수소 또는 플루오로이며;
- [0185] Ar은 비치환된 페닐이다.
- [0186] 추가의 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,
- [0187] 여기서,
- [0188] R¹은 C₁₋₆알킬, 또는 C₃₋₇시클로알킬로 치환된 C₁₋₃알킬, 페닐, 또는 할로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시로 치환된 페닐이며;
- [0189] R²는 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₃알킬 또는 시클로프로필이고;
- [0190] R³은 수소, 플루오로, 히드록실, 히드록시C₁₋₃알킬, 히드록시C₁₋₃알킬옥시, 플루오로C₁₋₃알킬, 플루오로C₁₋₃알킬옥시 또는 시아노이며;
- [0191] Ar은 n개의 라디칼 R⁴로 치환된 페닐 (여기서, n은 1, 2 또는 3임)이고;
- [0192] R⁴는 할로, C₁₋₃알킬, 히드록시C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬옥시, 폴리할로C₁₋₃알킬옥시, C₁₋₃알킬카르보닐, 모노- 및 디(C₁₋₃알킬)아미노, 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0193] 2개의 인접한 R⁴ 라디칼은 함께 취해져서 하기 화학식:
- [0194] -N=CH-NH- (i),
- [0195] -CH=CH-NH- (ii), 또는
- [0196] -O-CH₂-CH₂-NH- (iii)의 2가 라디칼을 형성하거나;
- [0197] R³ 및 R⁴ 라디칼 (오르토 위치)은 함께 취해져서 하기 화학식:
- [0198] -CH₂-O- (iv),
- [0199] -O-CH₂- (v)의 2가 라디칼을 형성한다.
- [0200] 추가의 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,
- [0201] 여기서,
- [0202] R¹은 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 3-메틸-1-부틸, (시클로프로필)메틸 또는 2-(시클로프로필)-1-에틸이며;
- [0203] R³은 수소, 플루오로 또는 시아노이고;
- [0204] Ar은 할로, 트리플루오로메틸, 모르폴리닐 또는 히드록시C₁₋₃알킬로 치환된 페닐이다.
- [0205] 추가의 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와

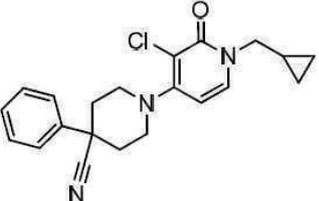
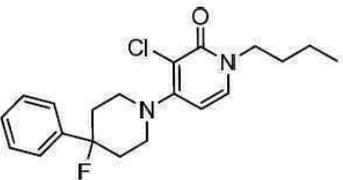
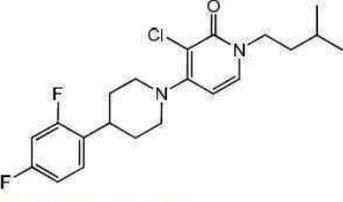
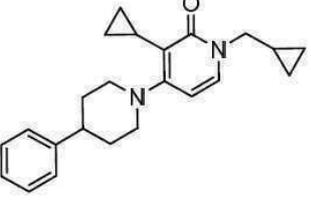
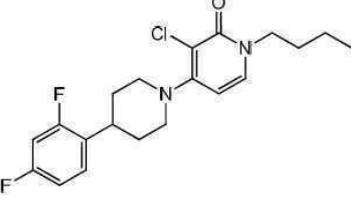
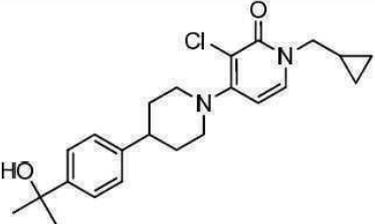
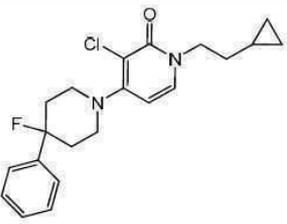
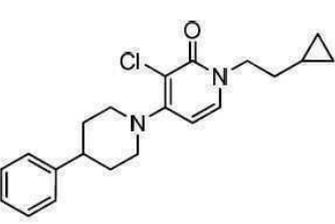
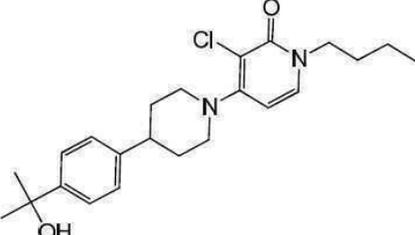
같으며,

- [0206] 여기서,
- [0207] R^1 은 1-부틸, 3-메틸-1-부틸, (시클로프로필)메틸 또는 2-(시클로프로필)-1-에틸이며;
- [0208] R^2 는 클로로이고;
- [0209] R^3 은 수소 또는 플루오로이며;
- [0210] Ar은 1개 이상의 할로 기로 치환된 페닐이다.
- [0211] 추가의 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,
- [0212] 여기서,
- [0213] R^1 은 1-부틸, 3-메틸-1-부틸, (시클로프로필)메틸 또는 2-(시클로프로필)-1-에틸이며;
- [0214] R^2 는 클로로이고;
- [0215] R^3 은 수소 또는 플루오로이며;
- [0216] Ar은 2개 이상의 플루오로 기로 치환된 페닐이다.
- [0217] 화학식 I-A의 화합물은 국제 공개 제2009/033704호에 개시되어 있으며, 본원에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있는데, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

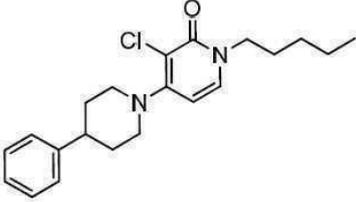
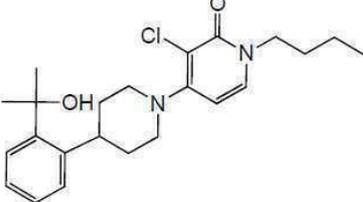
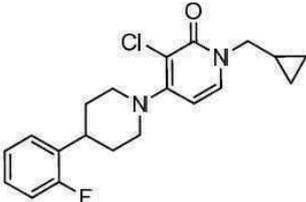
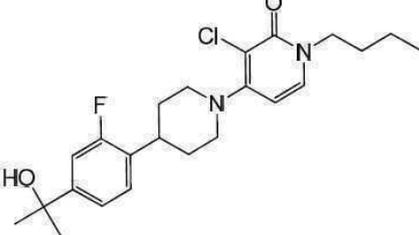
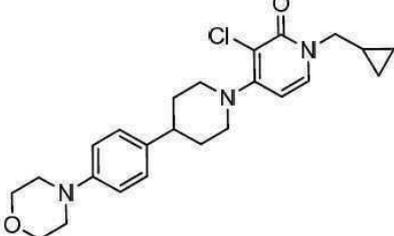
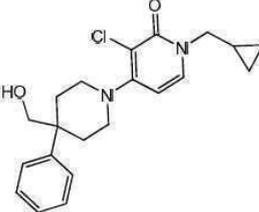
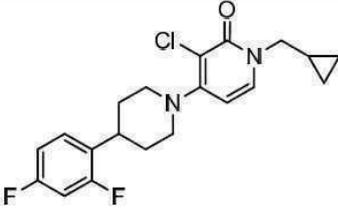
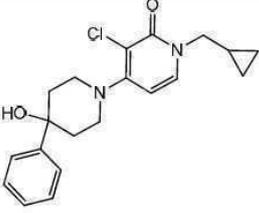
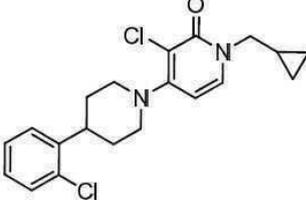
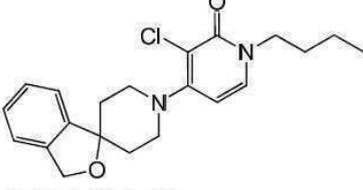
[0218] 특정한 화학식 I-A의 화합물은 하기를 포함한다:

 <p>화합물 번호 1-a</p>	 <p>화합물 번호 18-a</p>
 <p>화합물 번호 2-a</p>	 <p>화합물 번호 19-a</p>
 <p>화합물 번호 3-a</p>	 <p>화합물 번호 20-a</p>
 <p>화합물 번호 4-a</p>	 <p>화합물 번호 21-a</p>
 <p>화합물 번호 5-a</p>	 <p>화합물 번호 22-a</p>

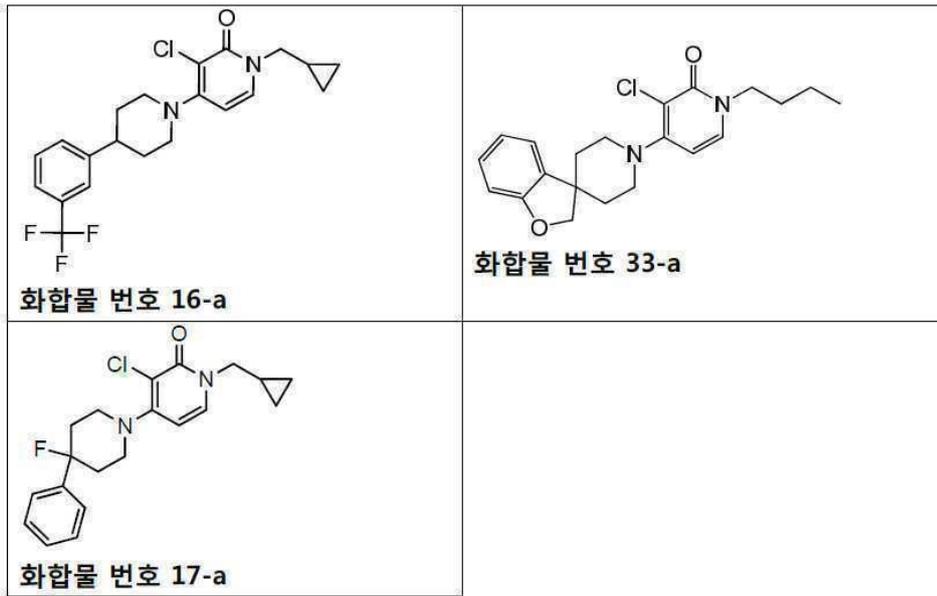
[0219]

 <p>화합물 번호 6-a</p>	 <p>화합물 번호 23-a</p>
 <p>화합물 번호 7-a</p>	 <p>화합물 번호 24-a</p>
 <p>화합물 번호 8-a</p>	 <p>화합물 번호 25-a</p>
 <p>화합물 번호 9-a</p>	 <p>화합물 번호 26-a</p>
 <p>화합물 번호 10-a</p>	 <p>화합물 번호 27-a</p>

[0220]

 <p>화합물 번호 11-a</p>	 <p>화합물 번호 28-a</p>
 <p>화합물 번호 12-a</p>	 <p>화합물 번호 29-a</p>
 <p>화합물 번호 13-a</p>	 <p>화합물 번호 30-a</p>
 <p>화합물 번호 14-a</p>	 <p>화합물 번호 31-a</p>
 <p>화합물 번호 15-a</p>	 <p>화합물 번호 32-a</p>

[0221]



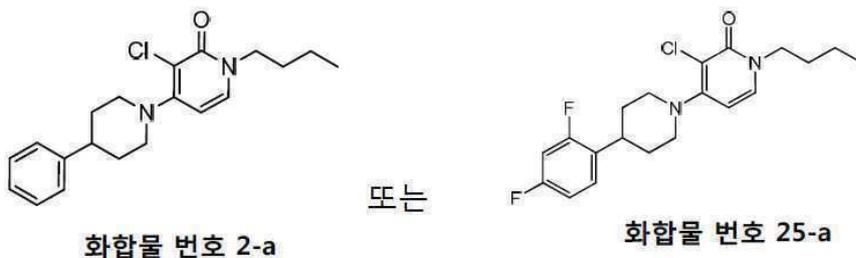
[0222]

[0223]

[0224]

및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물.

본 발명의 소정 실시 양태에서, 화학식 I-A의 화합물은



[0225]

또는 용매화물이다.

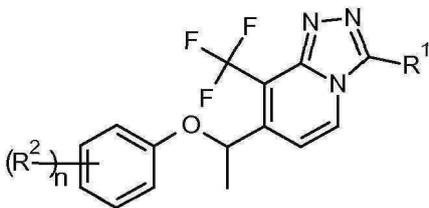
, 또는 이의 제약상 허용가능한

[0226]

또한 본 발명의 조합의 mGluR2 PAM 화합물은 특히 국제 특허 제PCT/EP2014/068676호에 개시된 것으로부터 선택된다. 국제 특허 제PCT/EP2014/068676호에 개시된 상기 화합물은 하기 화학식 I-B 및 이의 입체화학적 이성질체 형태와, 이들의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물에 의해 정의될 수 있다:

[0227]

[화학식 I-B]



[0228]

[0229]

여기서,

[0230]

R¹은 C₁₋₆알킬, (C₃₋₈시클로알킬)C₁₋₃알킬, 및 (C₁₋₃알킬옥시)C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0231]

각각의 R²는 F, Cl, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬옥시, 모노- 또는 폴리할로C₁₋₃알킬, 및 모노- 또는 폴리할로C₁₋₃알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

[0232]

n은 1, 2, 및 3으로부터 선택되는 정수이다.

[0233]

본 발명의 조합의 mGluR2 PAM 화합물은 특히 이상에 정의된 화학식 I-B의 화합물, 및 이의 입체이성질체 형태와, 이들의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물로부터 선택되며, 여기서, R¹은 CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (시클로프

로필)메틸, (시클로부틸)메틸, 에틸옥시메틸 및 메틸옥시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고; 나머지 변수는 본원에 정의된 바와 같다.

[0234] 추가의 실시 양태에서, 본 발명의 조합의 mGluR2 PAM 화합물은 특히 이상에 정의된 화학식 I-B의 화합물, 및 이의 입체이성질체 형태와, 이들의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물로부터 선택되며, 여기서, R¹은 CH₃CH₂, (시클로프로필)메틸, (시클로부틸)메틸 및 메틸옥시메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고; 나머지 변수는 본원에 정의된 바와 같다.

[0235] 추가의 실시 양태에서, 본 발명의 조합의 mGluR2 PAM 화합물은 특히 이상에 정의된 화학식 I-B의 화합물, 및 이의 입체이성질체 형태와, 이들의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물로부터 선택되며; 나머지 변수는 본원에 정의된 바와 같다.

[0236] 따라서, 본 발명의 특정한 실시 양태에 따르면, 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2") 화합물의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM")는 본원에 정의된 바와 같이 화학식 I-B의 화합물이다.

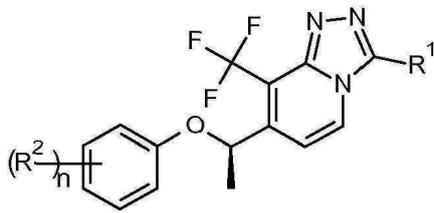
[0237] 추가의 실시 양태에서, 화학식 I-B의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물은 본원에 정의된 바와 같으며,

[0238] 여기서,

[0239] 각각의 R²는 F, Cl, CH₃, CH₃O 및 CF₃으로부터 독립적으로 선택된다.

[0240] 추가의 실시 양태에서, 하기 화학식 I-Ba를 갖는 화학식 I-B의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매 화물은 본원에 정의된 바와 같다:

[0241] [화학식 I-Ba]

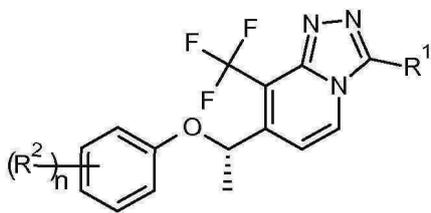


[0242]

[0243] 여기서, 변수는 본원에서 화학식 I-B에서 정의된 바와 같다.

[0244] 추가의 실시 양태에서, 하기 화학식 I-Bb를 갖는 화학식 I-B의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염 및 용매 화물은 본원에 정의된 바와 같다:

[0245] [화학식 I-Bb]



[0246]

[0247] 여기서, 변수는 본원에서 화학식 I-B에서 정의된 바와 같다.

[0248] 화학식 I-B의 특정한 화합물은 하기를 포함한다:

[0249] 3-(시클로프로필메틸)-7-[1-(4-플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]피리딘;

[0250] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1*R)-1-(4-플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;

[0251] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1*S)-1-(4-플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;

리딘;

- [0252] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0253] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1R)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0254] 3-(시클로프로필메틸)-7-[1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]피리딘;
- [0255] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(3,5-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0256] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(3,4-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0257] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(2,3-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0258] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(2,5-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0259] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(2,6-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0260] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0261] 3-(시클로부틸메틸)-7-[1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]피리딘;
- [0262] 7-[(1S)-1-(2-클로로-4-메틸페녹시)에틸]-3-(시클로프로필메틸)-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0263] 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(4-플루오로-2-메틸페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0264] 3-(시클로프로필메틸)-8-(트리플루오로메틸)-7-[(1S)-1-(2,4,6-트리플루오로페녹시)에틸][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0265] 7-[1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-(에톡시메틸)-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]피리딘;
- [0266] 3-에틸-8-(트리플루오로메틸)-7-[1-(2,4,6-트리플루오로페녹시)에틸][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0267] 7-[1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-에틸-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0268] 3-(시클로부틸메틸)-7-[(1*R)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0269] 3-(시클로부틸메틸)-7-[(1*S)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0270] 3-(에톡시메틸)-8-(트리플루오로메틸)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-트리플루오로페녹시)에틸][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0271] 3-(에톡시메틸)-8-(트리플루오로메틸)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-트리플루오로페녹시)에틸][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0272] 7-[(1*S)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-(에톡시메틸)-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;
- [0273] 7-[(1*R)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-(에톡시메틸)-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;

[0274] 7-[(1*R)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-에틸-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]피리딘;

[0275] 7-[(1*S)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-에틸-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]피리딘;

[0276] 7-[1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-프로필-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘;

[0277] 3-에틸-8-(트리플루오로메틸)-7-[(1*R)-1-(2,4,6-트리플루오로페녹시)에틸]-[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]피리딘;

[0278] 3-에틸-8-(트리플루오로메틸)-7-[(1*S)-1-(2,4,6-트리플루오로페녹시)에틸]-[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]피리딘;

[0279] 7-[(1*R)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-프로필-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘; 및

[0280] 7-[(1*S)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-3-프로필-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘.

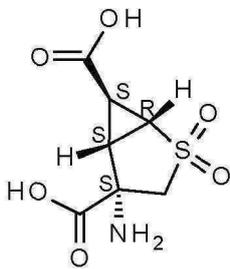
[0281] 이 목록의 범주 내에 포함되는 것은 이들의 입체이성질체 형태, 제약상 허용가능한 염 및 용매화물이다.

[0282] 추가의 실시 양태에서, 화합물은 3-(시클로프로필메틸)-7-[(1S)-1-(2,4-디플루오로페녹시)에틸]-8-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 히드로클로라이드염으로부터 선택될 수 있다.

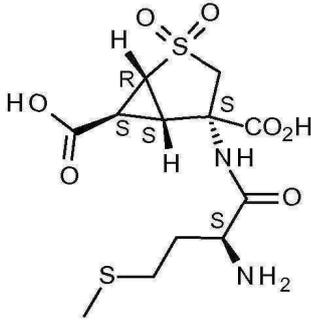
[0283] 본 발명의 조합의 mGluR2/mGluR2/3의 오르토스테릭 작동제는 예를 들어 LY-404039; LY-2969822; LY-2934747; LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-314582; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; LY-395756; LY-566332; LY-541850; LY-2300559; LY-404040; LY-281223; LY-2979165; 탈라글루메타드; MGS008; MGS0022; MGS0028; MGS0039; (-)-2-옥사-4-아미노비시클로[3.1.0]헥산-4,6-디카르복실레이트; (+)-4-아미노-2-술폰닐비시클로[3.1.0]헥산-4,6-디카르복실산; (+)-2-아미노-4-플루오로비시클로-[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; 1S,2R,5S,6S-2-아미노-6-플루오로-4-옥소비시클로-[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; 1S,2R,4S,5S,6S-2-아미노-6-플루오로-4-히드록시비시클로[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; 1S,2R,3R,5S,6S-2-아미노-3-플루오로비시클로[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; 1S,2R,3S,5S,6S-2-아미노-6-플루오로-3-히드록시비시클로[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; (+)-4-아미노-2-술폰닐비시클로-[3.1.0]헥산-4,6-디카르복실산; (+)-2-아미노-4-플루오로비시클로[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; 1S,2R,5S,6S-2-아미노-6-플루오로-4-옥소비시클로[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; 1S,2R,4S,5S,6S-2-아미노-6-플루오로-4-히드록시비시클로[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; 1S,2R,3R,5S,6S-2-아미노-3-플루오로비시클로[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산; 또는 1S,2R,3S,5S,6S-2-아미노-6-플루오로-3-히드록시비시클로-[3.1.0]헥산-2,6-디카르복실산을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0284] mGluR2 작동제의 특정한 균은 LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-2969822; LY-2934747; LY-544344; 및 LY-2140023을 포함한다.

[0285] 특히 본 발명의 조합의 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형의 오르토스테릭 작동제는 본원에 그 전체가 포함된 국제 공개 제1997/18199호 및 국제 공개 제2003/104217호에 개시된 것으로부터 또한 선택된다. 그 안에 개시된 특정한 화합물로는 (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-아미노-2-술폰닐비시클로[3.1.0]헥산-4,6-디카르복실산 (LY-404039로도 공지됨)



[0286] 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 (1R,4S,5S,6S)-4-[[2-(2-아미노-4-(메틸티오)-1-옥소부틸)아미노]-2-티아비시클로[3.1.0]헥산-4,6-디카르복실산 2,2-디옥시드 (LY-2140023 [CAS 635318-55-7]으로도 공지됨)

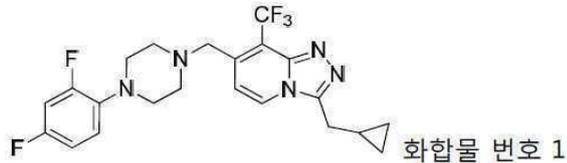


- [0287] 또는 이의 염 또는 용매화물, 예를 들어 이의 일수화물이 있다.
- [0288] 본 발명의 화합물의 명칭은 어드밴스드 케미칼 디벨롭먼트, 인크.(Advanced Chemical Development, Inc.)의 소프트웨어(ACD/네임(Name) 제품 버전(version) 10.01.0.14105, 2006년 10월)를 사용하여 케미칼 앱스트랙츠 서비스(Chemical Abstracts Service; C.A.S.)에 의해 합의된 명명 규칙에 따라 생성되었다. 호변이성질체 형태의 경우, 그 구조의 도시된 호변이성질체 형태의 명칭이 생성되었다. 그러나, 다른 도시되지 않은 호변이성질체 형태가 본 발명의 범주 내에 또한 포함됨이 명백함에 틀림없다.
- [0289] 본원에서 사용될 때, 기 또는 기의 일부로서의 "C₁₋₃알킬", "C₁₋₄알킬" 또는 "C₁₋₆알킬"이라는 표기는 1 내지 3개 또는 1 내지 4개 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, 1-프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸-1-프로필, 1,1-디메틸에틸, 3-메틸-1-부틸, 1-펜틸, 1-헥실 등을 정의한다.
- [0290] 기 또는 기의 일부로서의 "C₃₋₇시클로알킬" 또는 "C₃₋₈시클로알킬"이라는 표기는 3 내지 7개 또는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 포화, 환형 탄화수소 라디칼, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 정의한다.
- [0291] 본원에서 사용될 때, 기 또는 기의 일부로서의 "할로" 또는 "할로겐"이라는 표기는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 나타내며, 이때 플루오로 또는 클로로가 바람직하다.
- [0292] "모노- 및 폴리할로C₁₋₃알킬" 또는 "모노- 및 폴리할로C₁₋₄알킬"이라는 표기는 1개, 2개, 3개의 할로 원자, 또는 가능할 경우 더 많은 할로 원자로 치환된, 이전에 정의된 바와 같은 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₄알킬을 각각 나타낸다.
- [0293] 본 발명에서 "치환된"이라는 용어가 사용될 때는 언제든지, 이것은 달리 표시되지 않으면 또는 그 문맥으로부터 명백하지 않으면, "치환된"을 사용한 표현에서 표시된 원자 또는 라디칼 상의 1개 이상의 수소, 바람직하게는 1 내지 3개의 수소, 더 바람직하게는 1 내지 2개의 수소, 더 바람직하게는 1개의 수소가 상기 표시된 기로부터 선택적으로 대체됨을 나타냄을 의미하되, 단, 정상 원자가(normal valency)가 초과되지 않고, 치환에 의해 화학적으로 안정한 화합물, 즉, 반응 혼합물로부터의 유용한 정도의 순도로의 단리 및 치료제로의 제형화를 견뎌 내기에 충분히 강건한 화합물을 생성한다.
- [0294] 본원에서 사용될 때, 달리 나타내지 않으면, "항간질약"이라는 용어 및 "AED"라는 용어는 "항간질제"라는 용어와 상호교환가능하게 사용되며, 본원에서 사용될 때, 에이전트가 대상체 또는 환자에게 투여될 때 발작 활동 또는 발작 발생을 치료, 억제 또는 예방할 수 있는 에이전트를 나타낸다.
- [0295] 본원에서 사용될 때, 달리 나타내지 않으면, "시냅스 소포 단백질 2A 리간드"라는 용어 및 "SV2A 리간드"라는 약어는 상호교환가능하게 사용된다. SV2A 리간드의 예는 영국 특허 제1,039,113호; 영국 특허 제1,309,692호; 유럽 특허 제1 262 036호; 유럽 특허 제1 806 339호; 국제 공개 제2001/062726호; 미국 특허 출원 공개 제 2002/094787호; 국제 공개 제2004/087658호; 국제 공개 제2005/121082호; 국제 공개 제2005/054188호; 국제 공개 제2006/128692호; 국제 공개 제 2006/128693호; 국제 공개 제2007/065595호; 국제 공개 제 2008/132139호, 및 국제 공개 제2008/132142호; 국제 공개 제2011/047860호; 국제 공개 제2012/143116호; 및 국제 공개 제 2012/143117호의 간행물에 포함된 화합물을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. SV2A 리간드의 적합한 특별한 예는 레벤티라세탐, 브리바라세탐 및 셀레트라세탐을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0296] 따라서, 본 발명의 소정 실시 양태에서, SV2A 리간드는 레벤티라세탐, 브리바라세탐 및 셀레트라세탐으로부터 선택된다.
- [0297] 특정한 실시 양태에서, SV2A 리간드는 레벤티라세탐이다.

[0298] 특정한 실시 양태에서, SV2A 리간드는 브리바라세탐이다.

[0299] 상기 SV2A 리간드의 제조 방법은 문헌에 공지되어 있으며, 예를 들어 유럽 특허 제1 806 339호; 유럽 특허 제0 162 036호 및 영국 특허 제2 225 322호 (레베티라세탐); 국제 공개 제01/62726호 (브리바라세탐); 및 국제 공개 제2005/121082호 (셀레트라세탐)에 기술되어 있으며, 그러한 방법은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0300] 추가의 실시 양태에서, 본 발명에 따른 조합은 (a) 레베티라세탐 또는 브리바라세탐으로부터 선택되는 SV2A 리간드; 및 (b)



[0301]

[0302] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 바람직하게는 이의 히드록로라이드염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

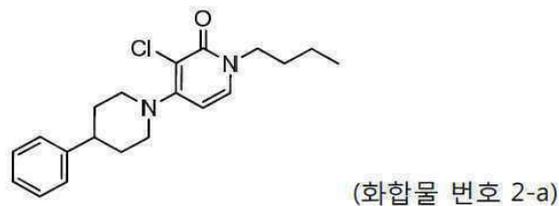
[0303] 추가의 실시 양태에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의



[0304]

[0305] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 바람직하게는 이의 히드록로라이드염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

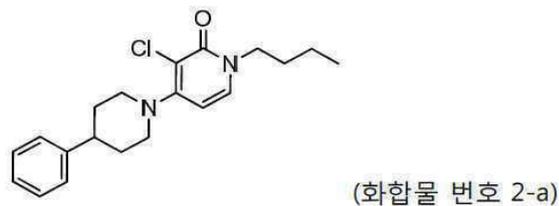
[0306] 추가의 실시 양태에서, 본 발명에 따른 조합은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의



[0307]

[0308] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

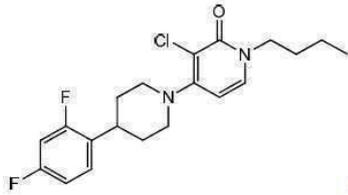
[0309] 추가의 실시 양태에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의



[0310]

[0311] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0312] 추가의 실시 양태에서, 본 발명에 따른 조합은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의



(화합물 번호 25-a)

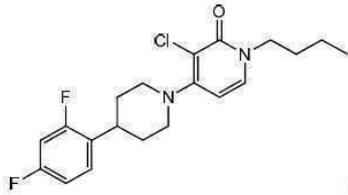
[0313]

[0314]

또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0315]

추가 실시 양태에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의



(화합물 번호 25-a)

[0316]

[0317]

또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0318]

추가 실시 양태에서, 본 발명에 따른 조합은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의



(화합물 번호 6-b)

[0319]

[0320]

또는 이의 제약상 허용가능한 염, 특히 이의 히드로클로라이드염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0321]

추가 실시 양태에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의



(화합물 번호 6-b)

[0322]

[0323]

또는 이의 제약상 허용가능한 염, 특히 이의 히드로클로라이드염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0324]

추가 실시 양태에서, 본 발명에 따른 조합은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의 LY-404039 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 특히 이의 히드로클로라이드염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0325]

추가 실시 양태에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의 LY-404039 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 특히 이의 히드로클로라이드염, 또는 이의 용매화물을 포함한다.

[0326]

추가 실시 양태에서, 본 발명에 따른 조합은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의 LY-2140023 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 특히 이의 일수화물을 포함한다.

- [0327] 추가의 실시 양태에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 (a) 제약적 유효량의 레베티라세탐 또는 브리바라세탐; 및 (b) 제약적 유효량의 LY-2140023 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 특히 이의 일수화물을 포함한다.
- [0328] 본 발명의 병용 제품, 특히 본 발명에 따른 제약 조성물은 간질 및 관련 장애의 치료에 특히 적절하다.
- [0329] 일부의 mGluR2 화합물, 특히 본 발명의 mGluR2 PAM/작동제 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 부가염 및 이들의 용매화물은 1개 이상의 키랄성 중심을 함유하고 입체이성질체 형태로서 존재할 수 있음이 인지된다.
- [0330] 본원에서 사용될 때, "본 발명의 화합물"이라는 용어는 mGluR2 PAM 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물 및 본원에 개시된 mGluR2 작동제 화합물과, 이들의 염 및 용매화물을 포함함을 의미한다.
- [0331] 본원에서 사용될 때, 단지 실선으로 예시되고 실선으로 된 웨지형의 결합 또는 해시드(hashed) 웨지형 결합으로 예시되지 않는, 또는 달리 1개 이상의 원자 주위에서 특정 배열(예를 들어, R, S)을 갖는 것으로 표시되는 결합을 갖는 임의의 화학식은 각각의 가능한 입체이성질체, 또는 2가지 이상의 입체이성질체의 혼합물을 고려한다.
- [0332] 이상에서 그리고 이하에서, "mGluR2 화합물" 및 "mGluR2 PAM/작동제 화합물"이라는 용어는 이의 입체이성질체 및 이의 호변이성질체 형태를 포함함을 의미한다. 이상에서 또는 이하에서 "입체이성질체", "입체이성질체 형태" 또는 "입체화학적 이성질체 형태"라는 용어는 상호교환가능하게 사용된다. 본 발명은 순수 입체이성질체로서의 또는 2가지 이상의 입체이성질체의 혼합물로서의 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체를 포함한다. 거울상 이성질체는 서로의 겹쳐질 수 없는 거울상인 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상 이성질체의 1:1 혼합물은 라세미체 또는 라세미 혼합물이다. 부분입체이성질체(또는 디아스테레오이소머(diastereoisomer)는 거울상 이성질체가 아닌 입체이성질체이며, 즉, 이것은 거울상으로서 연관되지 않는다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환체는 E 또는 Z 배열로 존재할 수 있다. 2가 환형(부분) 포화 라디칼 상의 치환체는 시스- 또는 트랜스-배열 중 어느 하나를 가질 수 있으며, 예를 들어, 화합물이 2치환(disubstituted) 시클로알킬기를 함유할 경우, 치환체는 시스 또는 트랜스 배열로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학적으로 가능할 때는 언제든지, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, E 이성질체, Z 이성질체, 시스 이성질체, 트랜스 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 모든 그러한 용어, 즉, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, E 이성질체, Z 이성질체, 시스 이성질체, 트랜스 이성질체 및 이들의 혼합물의 의미는 당업자에게 공지되어 있다. 절대 배열은 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 따라 특정된다. 비대칭 원자에서의 배열은 R 또는 S 중 어느 하나에 의해 특정된다. 절대 배열이 공지되어 있지 않은 분할(resolved) 입체이성질체는 상기 입체이성질체가 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)로 표기될 수 있다. 예를 들어, 절대 배열이 공지되어 있지 않은 분할 거울상 이성질체는 상기 거울상 이성질체가 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)로 표기될 수 있다.
- [0333] 특정 입체이성질체가 확인될 때, 이는 상기 입체이성질체에는 다른 이성질체가 실질적으로 부재함을 의미하며, 즉, 상기 입체이성질체가 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 5% 미만, 특히 2% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 1% 미만의 다른 이성질체와 연관됨을 의미한다. 따라서, mGluR2 화합물이 예를 들어 (R)로서 특정될 때, 이는 그 화합물에 (S) 이성질체가 실질적으로 부재함을 의미하며; mGluR2 화합물이 예를 들어 E로서 특정될 때, 이는 그 화합물에 Z 이성질체가 실질적으로 부재함을 의미하며; mGluR2 화합물이 예를 들어 시스로서 특정될 때, 이는 그 화합물에 트랜스 이성질체가 실질적으로 부재함을 의미한다.
- [0334] mGluR2 화합물 중 일부는 또한 그의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 상기 화학식에서 명백하게 표시되는 것은 아니지만, 그러한 형태가 존재할 수 있는 한은 그러한 형태는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0335] 단일 화합물이 입체이성질체 형태 및 호변이성질체 형태 둘 모두로 존재할 수 있다는 것이 뒤따른다.
- [0336] 의학에서의 사용에 있어서, 본 발명의 화합물의 염은 비독성인 "제약상 허용가능한 염" (반대 이온이 제약상 허용가능한 본 발명의 화합물의 염)을 나타낸다. 그러나, 다른 염이 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 제조 또는 정제에서 유용할 수 있으며, 이는 제약상 허용가능하지 않은 산 및 염기를 포함할 수 있다. 모든 염은, 제약상 허용가능하든지 그렇지 않든지 간에, 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0337] 이상에서 또는 이하에서 언급되는 제약상 허용가능한 산 및 염기 부가염은 본 발명의 화합물이 형성할 수 있는

치료적 활성 비독성 산 및 염기 부가염 형태를 포함함을 의미한다. 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 염은, 예를 들어 화합물의 용액을 제약상 허용가능한 산, 예를 들어 무기 산, 예컨대 할로겐화수소산, 예를 들어 염화수소산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 산; 또는 유기 산, 예를 들어 아세트산, 프로판산, 히드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄디옥산), 말론산, 숙신산(즉, 부탄디옥산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 판산 등의 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산 부가염을 포함한다. 역으로, 상기 염 형태는 적절한 염기를 이용한 처리에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티를 지닐 경우, 적합한 이의 제약상 허용가능한 염은 유기 및 무기 염기를 포함할 수 있다. 적절한 염기 염 형태는 예를 들어 암모늄염, 알칼리 금속염 및 알칼리 토금속염, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 염 등, 유기 염기, 예를 들어 일차, 이차 및 삼차 지방족 및 방향족 아민, 예컨대 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 4가지의 부틸아민 이성질체, 디메틸아민, 디에틸아민, 디에탄올아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 디-n-부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 퀴누클리딘, 피리딘, 퀴놀린 및 이소퀴놀린과의 염; 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 히드라바민 염, 및 아미노산, 예를 들어 아르기닌, 라이신 등과의 염을 포함한다. 역으로, 상기 염 형태는 산을 이용한 처리에 의해 유리 산 형태로 전환될 수 있다.

[0338] "용매화물"이라는 용어는 화학식 I의 화합물이 형성할 수 있는 이의 염 뿐만 아니라 용매 부가 형태도 포함한다. 그러한 용매 부가 형태의 예로는 예를 들어 수화물, 알코올레이트 등이 있다.

[0339] 화학식 I-B의 화합물의 제조

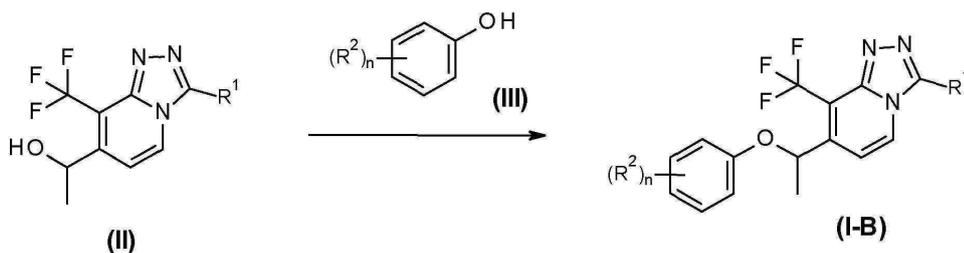
[0340] 일반적으로 본 발명에 따른 화학식 I-B의 화합물은 연속적인 단계들에 의해 제조될 수 있으며, 상기 단계 각각은 당업자에게 공지되어 있다. 특히, 본 화합물은 하기 합성 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0341] 화학식 I-B의 화합물은 당업계에 공지된 분할 절차에 따라 서로로부터 분리될 수 있는 거울상 이성질체의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있다. 화학식 I-B의 라세미 화합물은 적합한 키랄 산과의 반응에 의해 상응하는 부분입체이성질체 염 형태로 전환될 수 있다. 상기 부분입체이성질체 염 형태는 후속적으로 예를 들어 선택적 또는 분별적 결정화에 의해 분리되며, 거울상 이성질체는 알칼리에 의해 그로부터 유리된다. 화학식 I-B의 화합물의 거울상 이성질체 형태를 분리하는 대안적인 방식은 키랄 고정상을 이용한 초임계 유체 크로마토그래피 (supercritical fluid chromatography; SFC) 또는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기 순수한 입체화학적 이성질체 형태는 또한 적절한 출발 재료의 상응하는 순수 입체화학적 이성질체 형태로부터 유도될 수 있되, 단, 그 반응은 입체특이적으로 일어난다.

[0342] A. 최종적인 화학식 I-B의 화합물의 제조

[0343] 고전적인 미츠노부(Mitsunobu) 조건 하에서 수행되는 반응인 반응식 1에 따라 화학식 II의 중간체 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시킴으로써 화학식 I-B에 따른 최종 화합물을 제조할 수 있다. 상기 반응을 바람직한 것은 열적 가열 또는 마이크로웨이브(microwave) 조사 하에서 -30 내지 150°C에서 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸 에테르, 톨루엔, 벤젠, 디클로로메탄, 또는 이들의 혼합물 중 아미드 또는 아조디카르복실산 에스테르 및 포스핀을 이용하여 행한다. 흔히 사용되는 포스핀은 트리페닐포스핀 및 트리부틸포스핀이며, 이는 일반적으로 디메틸 아조디카르복실레이트, 디에틸 아조디카르복실레이트, 디이소프로필아조디카르복실레이트, 디-(4-클로로벤질) 아조디카르복실레이트, 디벤질아조디카르복실레이트, 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트, 아조디카르복실산 비스-(디메틸일아미드), 아조디카르복실산 디피페리다이드, 또는 아조디카르복실산 디모르폴리드와 조합된다. 반응식 1에서, 모든 변수는 화학식 I-B에서와 같이 정의된다.

[0344] [반응식 1]



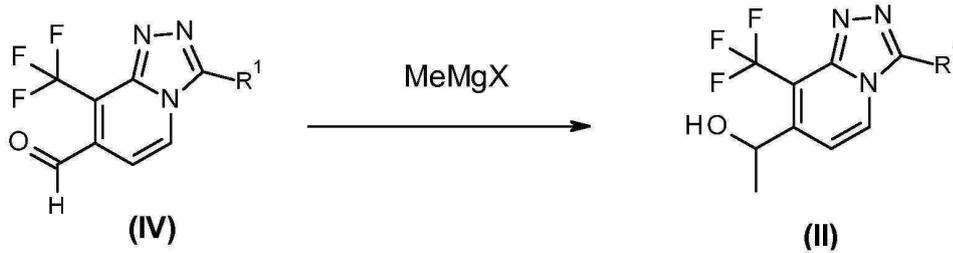
[0345]

[0346] B. 중간체의 제조

[0347] 실험 절차 2

[0348] 화학식 IV의 중간체에 당업자에게 공지된 조건을 가함으로써 화학식 II에 따른 중간체 화합물을 제조할 수 있다. 이는 반응식 2에 예시되어 있으며, 여기서, 모든 변수는 이상에서 언급된 바와 같이 정의된다. 이러한 변환을 성취하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 화학식 IV의 알데히드를 유기금속 물질, 예컨대 메틸 리튬 또는 메틸 마그네슘 브로마이드로 처리하여 화학식 II의 화합물을 제공한다. 이 반응에 적합한 용매는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란이며, 상기 반응을 일반적으로 -78°C 내지 40°C의 온도에서 실시한다. 반응식 2에서, 모든 변수는 화학식 I-B에서와 같이 정의된다.

[0349] [반응식 2]

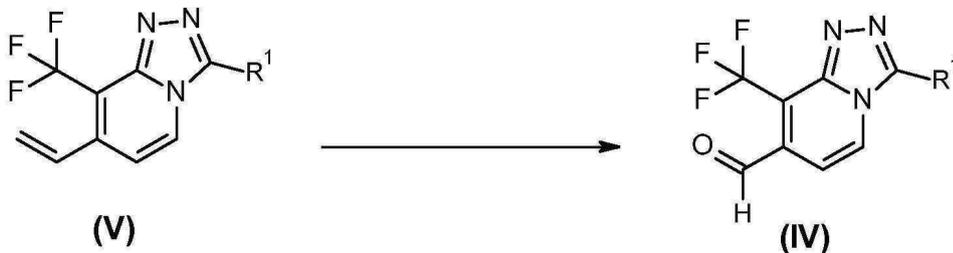


[0350]

[0351] 실험 절차 3

[0352] 당업자에게 공지되고 예를 들어 옥손, 사산화오스튬을 이용하여 실현될 수 있는 디히드록실화 및 산화적 절단 조건 하에서 화학식 V의 중간체를 반응시킴으로써 화학식 IV에 따른 중간체 화합물을 제조할 수 있다. 이 공정은 임의로 용매, 예컨대 1,4-디옥산, 물에서, 그리고 일반적으로 약 -100°C 내지 약 100°C의 온도에서 실시될 수 있다. 그러한 방법의 요약은 문헌["Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C.Larock, pp.595-596]에서 발견된다. 이는 반응식 3에 예시되어 있으며, 여기서, 모든 변수는 이상에서 언급된 바와 같이 정의된다.

[0353] [반응식 3]

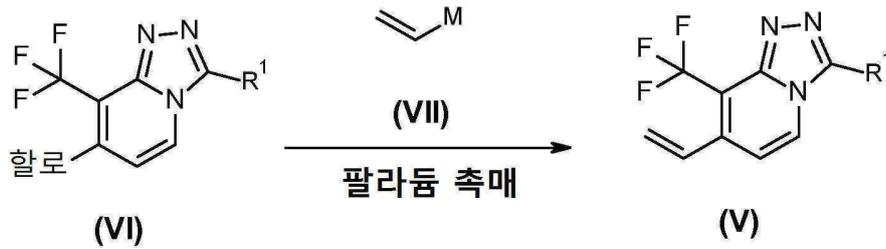


[0354]

[0355] 실험 절차 4

[0356] 당업자에게 공지된 조건 하에서 화학식 VI의 중간체와 화학식 VII의 화합물의 스틸리(Stille) 또는 스즈키(Suzuki) 반응과 같은 커플링 반응에 의해 화학식 V에 따른 중간체 화합물을 제조할 수 있다. 이 공정은 임의로 용매, 예컨대 1,4-디옥산, 물에서, 그리고 일반적으로 대략 실온 내지 약 200°C의 온도에서 염기의 존재 하에 실시될 수 있다. 이는 반응식 4에 예시되어 있으며, 여기서, 모든 변수는 이상에서 언급된 바와 같이 정의되며, M은 트리알킬주석, 보론산 또는 보로네이트 에스테르, 및 팔라듐 촉매이며, 할로는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0357] [반응식 4]

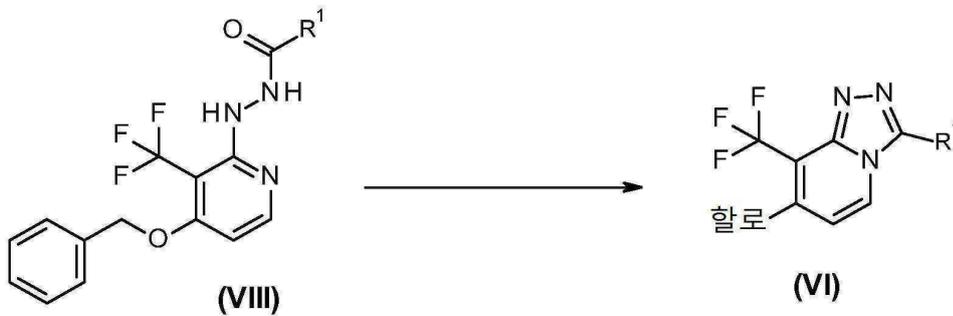


[0358]

[0359] 실험 절차 5

[0360] 140 내지 200℃의 온도에서 예를 들어 5분과 같은, 반응의 완료를 허용하는 적합한 시간 기간 동안, 마이크로웨이브 조사 하에 교반되는, 예를 들어 디클로로에탄과 같은 적합한 용매에서 옥시염화인 (V)(POCl₃)과 같은 할로젠화제의 존재 하에 화학식 VIII의 중간체 화합물의 환화에 의해 본 기술 분야에 공지된 절차에 따라 화합물 VI에 따른 중간체 화합물을 제조할 수 있다. 반응식 5에서, R¹은 화학식 I-B에서와 같이 정의되며, 할로는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0361] [반응식 5]

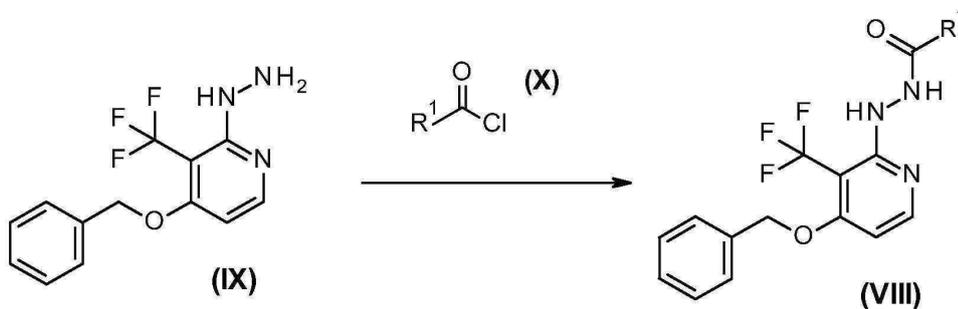


[0362]

[0363] 실험 절차 6

[0364] 화학식 IX의 히드라진 중간체와 화학식 X의 산 할라이드의 반응에 의해 본 기술 분야에 공지된 절차에 의해 화학식 VIII에 따른 중간체 화합물을 제조할 수 있다. 반응의 완료를 허용하는 적합한 시간 기간, 예를 들어 20분 동안, 예를 들어 실온에서, 예를 들어 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 예를 들어 DCM과 같은 불활성 용매를 사용하여 상기 반응을 실시할 수 있다. 반응식 6에서, R¹은 화학식 I-B에서와 같이 정의된다.

[0365] [반응식 6]

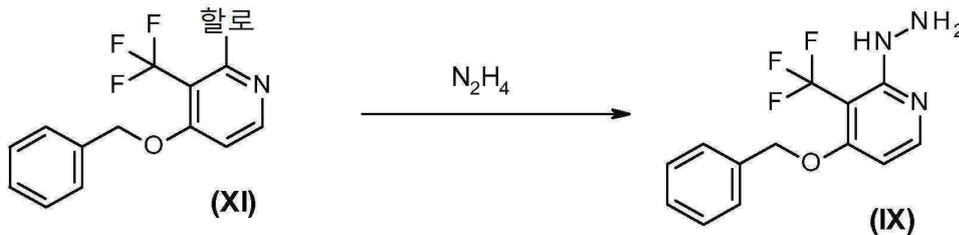


[0366]

[0367] 실험 절차 7

[0368] 열적 조건, 예를 들어 반응 혼합물을 예를 들어 30분 동안 마이크로웨이브 조사 하에 160℃에서 가열하는 것 또는 16시간 동안의 70℃에서의 고전적인 열적 가열 하에 예를 들어 에탄올, THF 또는 1,4-디옥산과 같은 적합한 반응-불활성 용매에서 수행하는 반응인 반응식 7에 따라 화학식 XI의 중간체 화합물을 히드라진과 반응시킴으로써 화학식 IX에 따른 중간체 화합물을 제조할 수 있다. 반응식 7에서, 할로는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0369] [반응식 7]

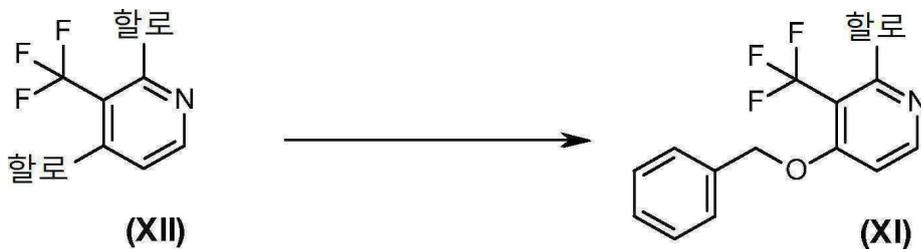


[0370]

[0371] 실험 절차 8

[0372] 반응의 완료를 허용하는 적합한 시간 기간, 예를 들어 1시간 동안 실온에서 예를 들어 수소화나트륨과 같은 적합한 염기의 존재 하에 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적합한 반응-불활성 용매에서 수행되는 반응인 반응식 8에 따라 화학식 XII의 중간체 화합물을 벤질 알코올과 반응시킴으로써 화학식 XI에 따른 중간체 화합물을 제조할 수 있다. 반응식 8에서, 할로는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0373] [반응식 8]

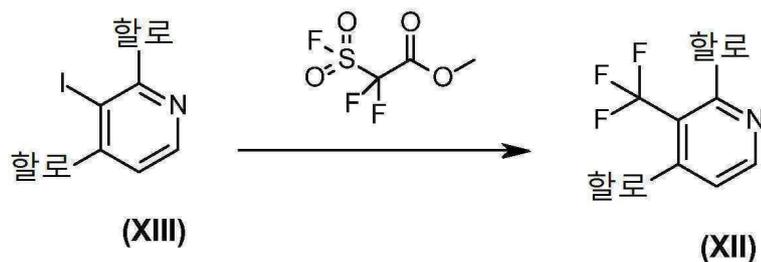


[0374]

[0375] 실험 절차 9

[0376] 반응식 9에 따라, 화학식 XIII의 중간체를 예를 들어 플루오로술포닐(디플루오로)아세트산 메틸 에스테르와 같은 적합한 트리플루오로메틸화제와 반응시킴으로써 화학식 XII의 중간체 화합물을 제조할 수 있다. 이 반응을 예를 들어 반응 혼합물을 예를 들어 45분 동안 마이크로웨이브 조사 하에 160°C에서 가열하는 것과 같은 열적 조건 하에서 예를 들어 요오드화구리(I)와 같은 적합한 커플링제의 존재 하에 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적합한 반응-불활성 용매에서 수행한다. 반응식 9에서, 할로는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0377] [반응식 9]



[0378]

[0379] 화학식 II, 화학식 VII, 화학식 X 또는 화학식 XIII에 따른 출발 재료는 구매가능한 또는 당업자에게 일반적으로 공지된 통상적인 반응 절차에 따라 제조될 수 있는 화합물이다.

[0380] 본원에서 사용될 때, 용어 "조성물"은 특정된 양의 특정된 성분을 포함하는 생성물과, 직접적으로 또는 간접적으로, 특정된 양의 특정된 성분의 조합에서 생기는 임의의 생성물을 포함하는 것이다.

[0381] 본원에서 사용될 때, 용어 "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이거나 대상이었던, 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 인간 성인, 아동 또는 유아를 말한다.

[0382] 본원에서 사용될 때, 용어 "치료적 유효량"은 치료 중인 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 완화; 및/또는 치료 중인 질병의 하나 이상의 증상의 심각도의 감소를 포함하는, 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상외가 추구하는, 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 제약상 체제의 양을 의미한다.

- [0383] 화합물 (a) SV2A 리간드 및 (b) 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 ("mGluR2")의 양성 알로스테릭 조절제 ("PAM") 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형의 오르토스테릭 작동제 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합은 화합물 (a)와 (b)가 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 주어지든 간에, 단독으로 투여된 화합물 (a)와 (b)의 효과에 비하여 유익할 수 있다. 특히, 적어도 하나의 유익한 효과, 예를 들어, 화합물 (a)와 (b)의 효과의 상호 향상, 부가 이상의 효과, 특히 상승적 효과가 있을 수 있으며; 추가적인 유익한 효과는 예를 들어, (a)와 (b)의 조합을 위한 상당히 감소된 유효 투여량; 화합물 (a) 또는 (b) 단독에서는 관찰되지 않는 추가의 치료 효과, 보다 유익한 부작용 프로파일, 또는 (a)와 (b) 중 하나 또는 둘 모두의 비유효 투여량에서의 조합된 치료 효과를 포함한다.
- [0384] 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 용어 "개별 화합물 (a)와 (b)의 ED₅₀ 값에서 계산된, 1:1의 (a) 시냅스 소포 단백질 2A 리간드 대 (b) 화학식 (I)의 화합물의 고정-투여량 비"는 개별 화합물 (a)와 (b)의 각각의 ED₅₀ 투여량의 50%에 해당하는 투여량으로 또는 이 고정-투여량 비의 배수로 화합물 (a)와 (b)를 포함하는 조성물을 말한다. 용어 "개별 화합물 (a)와 (b)의 ED₅₀ 값에서 계산된, 3:1의 (a) 시냅스 소포 단백질 2A 리간드: (b) 화학식 (I)의 화합물의 고정-투여량 비"는 (b) 화학식 (I)의 화합물을 각 ED₅₀ 투여량의 75%에 해당하는 투여량으로 그리고 화합물 (a)를 화합물 (a)의 각 ED₅₀ 투여량의 25%에 해당하는 투여량으로 포함하거나 또는 이 고정-투여량 비의 배수로 포함하거나 기타 등등을 말한다.
- [0385] 따라서, 본 발명의 다른 실시 양태에서, (a) SV2A 리간드 및 (b) 화학식 (I)의 화합물은 약 1:10 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:5 내지 약 5:1, 더욱 바람직하게는 약 1:3 내지 약 3:1, 다른 실시 양태에서는 약 1:1 내지 약 3:1; 다른 실시 양태에서는 1:3; 또 다른 실시 양태에서는 1:1; 추가 실시 양태에서는 3:1의 (a):(b)의 고정-투여량 비로 제약 조성물에 존재하며; 여기서 고정-투여량 비는 개별 화합물 (a)와 (b)의 ED₅₀ 값에서 계산된다.
- [0386] 본 발명이 (a) 시냅스 소포 단백질 2A ("SV2A") 리간드; 및 (b) mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 본 명세서에서 정의된 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물의 투여를 포함하는 공동-치료 또는 조합 치료에 관한 것일 경우, 제약상 또는 치료적 유효량은 함께 조합된 제제의 양이 함께 섭취될 경우 조합된 효과가 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유발함을 의미한다. 예를 들어, (a) 본 명세서에서 정의된 SV2A 리간드 및 (b) mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 본 명세서에서 정의된 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물의 투여를 포함하는 공동-치료의 치료적 유효량은, 함께 또는 순차적으로 섭취될 경우 치료적으로 효과적인 조합된 효과를 갖는, (a) 본 명세서에서 정의된 SV2A 리간드의 양과 (b) mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물의 양일 것이다. 또한, 상기 예에서처럼, 치료적 유효량을 이용한 공동-치료의 경우에, mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물의 양 및/또는 적합한 SV2A 리간드의 양은 개별적으로 치료적으로 효과적이거나 효과적이지 않을 수 있음을 통상의 기술자가 인지할 것이다.
- [0387] 본 발명은 SV2A 리간드의 치료적 유효량과 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 본 명세서에 개시된 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물의 치료적 유효량을 이용한 공동-치료를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 이러한 목적을 이루기 위하여, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 후술하는 바와 같이, 정확한 치료적 유효량 또는 투여량으로 사용되어야 한다.
- [0388] 적절한 용량과 투여 스케줄은 통상의 기술자가 쉽게 결정할 수 있으며, 사용되는 구체적인 화합물, 투여 방식, 제제의 강도, 투여 방식 및 질병 상태의 진행에 따라 변할 것이다. 또한, 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯한 치료되는 구체적인 환자와 관련된 인자들은 용량 조절을 필요하게 할 것이다.
- [0389] 통상의 기술자는 본 발명의 화합물의 치료적 유효 용량이 임상적으로 유의한 결과를 생성할 지속적인 치료 요법 내의 반복적인 투여량을 포함할 수 있음을 인식할 것이다.
- [0390] 매일마다 투여되는 본 발명의 조합에서 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 2000 mg으로 변할 수 있다. 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 일일 양의 예는 치료될 환자의 용량의 증상에 따른 조절을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 750 및 1000 밀리그램이다. 약물의 유효량은 보통 하루 당 약 0.01 mg/kg 체중 내지 약 150.0 mg/kg체중 또는 그 안의 임의의 범위의 용량 수준으로 공급된다. 바람직하게는, 범위는 하루 당 약 0.1 내지 약 100.0 mg/kg체중, 더욱 바람직하게는 하루 당 약 0.5 mg/kg체중 내지 약 50 mg/kg체중, 더욱 바람직하게는 하루 당 약 1.0 내지 약 25.0 mg/kg체중이다. 화합물은 하루에 1, 2, 3, 또는 4회의 요법으

로 투여될 수 있다. 매일 투여되는 SV2A 리간드의 양은 약 0.01 내지 약 7000 mg으로 변할 수 있으며, 바람직하게는 250 내지 5000 mg일 것이며 더욱 바람직하게는 500 내지 3000 mg일 것이다. SV2A 리간드의 일일 양의 예는 치료될 환자의 용량의 증상에 따른 조절을 위해 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250, 500, 750, 1000, 1500 및 3000 밀리그램이다. 약물의 유효량은 보통 하루 당 약 0.01 mg/kg체중 내지 약 150.0 mg/kg체중 또는 그 안의 임의의 범위의 용량 수준으로 공급된다. 바람직하게는, 범위는 하루 당 약 0.1 내지 약 100.0 mg/kg체중, 더욱 바람직하게는 하루 당 약 0.5 mg/kg체중 내지 약 50 mg/kg체중, 더욱 바람직하게는 하루 당 약 1.0 내지 약 25.0 mg/kg체중이다. 화합물은 하루에 1, 2, 3, 또는 4회의 요법으로 투여될 수 있다. 이 문단 및 이후 문단에서 언급되는 모든 양은 유리 형태(즉, 비-염 형태)를 말한다. 상기 값은 유리-형태 당량, 즉, 유리 형태가 투여되는 경우의 양을 나타낸다. 만일 염이 투여된다면, 그 양은 염과 유리 형태 사이의 분자량 비의 함수로 계산되어야 한다.

[0391] 상기 언급된 일일 투여량은 약 70 kg의 평균 체중에 대해 계산되며 소아에 적용할 경우, 또는 상당히 벗어나는 체중을 가진 환자에게 사용될 경우, 재계산되어야 한다.

[0392] 용량은 그날에 걸쳐 적절한 간격으로 투여되는 1, 2, 3, 또는 4 이상의 서브-투여량으로서 제공될 수 있다. 사용되는 용량은 바람직하게는 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 또는 상기에서 언급된 SV2A 리간드의 일일 양, 또는 그 서브-투여량, 예를 들어, 그의 1/2, 1/3, 1/4에 해당한다. 제형은 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화합물 (I)/(I-A)/(I-B), 또는 SV2A 리간드 또는 둘 모두를 함께, 이전 문단에서 언급된 범위 또는 양과 동일한 양으로 함유할 수 있으며, 예를 들어, 제형은 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 또는 200 mg의 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화합물 (I)/(I-A)/(I-B), 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg 또는 250 mg의 SV2A 리간드를, 별도의 제제로 또는 조합된 제제로 함유할 수 있다. 일 실시 양태에서, mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물은 하루 한번(q.d.), 특히 하루 한번 투여량으로 투여되며, SV2A 리간드는 하루 한번 또는 두번(q.d. 또는 b.i.d.), 특히 하루에 한번 투여량으로 또는 두번 투여량으로 투여된다. 두 화합물 모두가 하루 한번 투여되는 경우에, 이것은 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물을 가진 하나의 투여량과 SV2A 리간드를 가진 하나의 투여량인 두 개의 별도의 투여량을 투여함으로써, 또는 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물과 SV2A 리간드를 함유한 조합된 투여량을 투여함으로써 이루어질 수 있다.

[0393] 본 발명의 조합은 하루에 한 번, 두 번, 세 번, 네 번, 또는 필요하면 여러번 투여될 수 있다. 일 실시 양태에서, 조합은 하루 한번 투여된다. 다른 실시 양태에서, 조합은 하루 두 번, 또는 하루 세 번 투여된다. 용량의 투여는 별도의 제형, 즉, mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물만을, 또는 SV2A 리간드만을 함유한 제형에 의해서일 수 있으며; 또는 활성 성분 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물과 SV2A 리간드를 함유한 조합 제형에 의해서일 수 있다. 또한, 조합 제형과 별도 제형의 이용을 섞어서 이용할 수 있다. 투여될 수 있는 제형은 이후에 설명되며, 경구 제형, 특히 정제 또는 캡슐이 바람직하다.

[0394] 활성 성분은 별도의 또는 조합된 제약 조성물로서 제약 조성물에 제제화될 수 있다. 후자의 경우, 치료적 유효량의 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 또는 그 제약상 허용가능한 염, 및 본 명세서에서 특정된 SV2A 리간드 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0395] 추가 양태에서, 본 발명은 본 명세서에서 개시된 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 이 방법은 제약상 허용가능한 담체를 치료적 유효량의 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 SV2A 리간드와 잘 혼합하는 단계를 포함한다.

[0396] 본 명세서에서 제공되는 조합은 또한 간질 및 관련 장애; 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 조울증 및 관련 장애의 예방 또는 치료에서; 신경보호에서; 또는 간질 발생의 예방에서 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 제제화될 수 있다. 그러한 경우에, mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물은 다른 제약상 허용가능한 부형제를 함유한 제약 조성물로 제제화되며, SV2A 리간드는 별도로 다른 제약상 허용가능한 부형제를 함유한 제약 조성물에 제제화된다. 편리하게, 이들 별도의 제약 조성물은 동시, 별도, 또는 순차적 사용을 위한 키트의 일부일 수 있다.

[0397] 본 발명의 조합의 개별 성분은 치료 과정 동안 동시에 또는 상이한 시간에 별도로 또는 분할되거나 단일 조합 형태로 동시에 투여될 수 있다.

- [0398] 따라서, mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 및 SV2A 리간드는 개별적으로 또는 조합되어 투여 목적에 적합한 다양한 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 이들에서, 특정 화합물의 또는 두 화합물 모두의 치료적 유효량은 투여에 필요한 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 가질 수 있는 제약상 허용가능한 담체와 조합된다. 제약 조성물은 경구로, 비경구로(피하로(s.c.), 근육내로(i.m.) 그리고 정맥내로(i.v.)), 직장으로, 경피로, 볼내로, 또는 비강으로 투여될 의약으로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 또한 두개강내 또는 척추내 바늘 및/또는 펌프 장치가 있거나 없는 카테터를 통한 전달에 의한, 뇌내, 뇌실내, 뇌혈관내, 척추강내, 낭내, 척수내, 및/또는 척수주변 경로를 포함하며 이에 제한되지 않는 경로에 의해 신경계에 직접적으로 투여되도록 제조될 수 있다. 경구 투여에 적합한 조성물은 분말, 과립, 응집물, 정제, 압축 또는 코팅 알약, 드라지, 봉지(sachet), 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 및 현탁액을 포함한다. 비경구 투여를 위해 적합한 조성물은 수성 또는 비수성 용액 또는 에멀전을 포함하는 한편, 직장 투여를 위해 적합한 조성물은 친수성 또는 소수성 비히클을 가진 좌약을 포함한다. 국소 투여의 경우, 적합한 경피 전달 시스템이 이용될 수 있으며 비강 전달의 경우, 적합한 에어로졸 전달 시스템이 이용될 수 있다.
- [0399] 예를 들어, 경구 투여용 조성물의 제조에서, 현탁액, 시럽, 엘릭시르(elixir), 에멀전 및 용액과 같은 경구 액상 조성물의 경우에는 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 고형 조성물의 경우에는 전분, 당, 카올린(kaolin), 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고형 담체와 같은 임의의 통상의 제약상 매질이 이용될 수 있다. 비경구 조성물의 경우, 담체는 가용화제, 유화제 또는 추가 보조제가 거기에 첨가될 수 있지만, 적어도 대부분 살균수를 포함할 것이다. 담체가 염수 용액, 글루코스 용액 또는 이들 둘의 혼합물을 포함하는 주사용 용액이 제조될 수 있다. 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용될 수 있는 주사용 현탁액 또한 제조될 수 있다. 또한 제구성을 위한 분말과 같이, 사용 직전에 액체 형태 제제로 전환될 고체 형태 제제가 포함된다. 경피 투여를 위해 적합한 조성물에서, 담체는 선택적으로 적은 비율의 적절한 피부-양립성 첨가제와 조합된, 피부 침투 향상제 및/또는 습윤제를 선택적으로 포함한다. mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물 또는 SV2A 리간드, 또는 그 조합은 또한 용액, 현탁액 또는 건조 분말과 같은 이러한 투여 유형에 적합한 제제에 의한 경구 흡입 또는 흡입제를 통해 투여될 수 있다. 에어로졸 또는 스프레이 형태의 투여를 위한 적합한 제약 조성물은 예를 들어, 에탄올 또는 물, 또는 그 혼합물과 같은 제약상 허용 액체 담체 내의, mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 또는 SV2A 리간드, 또는 둘 모두의 현탁액이다. 필요하다면, 제제는 또한 추가적으로 계면활성제, 유화제 및 안정화제 뿐만 아니라 추진제와 같은 다른 제약상 보조제를 함유할 수 있다. 그러한 제제는 관례적으로 대략 중량 기준으로 0.1 내지 50%, 특히 대략 0.3 내지 3%의 농도로 활성 화합물을 함유한다.
- [0400] 제약 조성물은 약 0.1% 내지 약 50%, 또는 약 1% 내지 약 30%, 또는 약 3% 내지 약 20%, 또는 약 5% 내지 약 20%의 농도로 활성 성분 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물 또는 SV2A 리간드, 또는 조합된 둘 모두를 포함할 수 있으며, 모든 백분율은 중량 기준이며, 상기 제약 조성물 내의 모든 성분의 전체는 100%를 초과하지 않는다. mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 및 SV2A 리간드의 두가지 화합물을 모두 함유하는 조성물에서, mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물은 약 0.1% 내지 약 50%, 또는 약 1% 내지 약 30%, 또는 약 3% 내지 약 20%, 또는 약 5% 내지 약 20%의 농도로 존재하며; SV2A 리간드는 약 3% 내지 약 50%, 또는 약 5% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 40%, 또는 약 10% 내지 약 30%의 농도로 존재하며, 상기 제약 조성물 내의 모든 성분 전체는 100%를 초과하지 않는다.
- [0401] 제약 조성물은 투여 용이성과 용량의 균일성을 위하여 단일 제형으로 편리하게 제공될 수 있다. 예로는 정제(할선 정제(scored tablet) 또는 코팅 정제 포함), 캡슐, 알약, 좌제, 분말 팩킷(powder packet), 웨이퍼(wafer), 주사용 용액 또는 현탁액 등, 및 그들의 분리형 복수 단위를 포함한다. 정제 또는 캡슐과 같은 경구 투여용 고체 제형이 관심 대상이다.
- [0402] 단위 투여량 형태의 고체 제형은 임의의 공지의 패키지로 포장될 수 있으며, 특히 정제 및 캡슐의 경우, 블리스터 팩이 바람직하다. mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 및 SV2A 리간드가 별도로 제제화되는 경우, 그들은 별도의 블리스터에 포장될 수 있으나, 하나의 블리스터는 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 및 SV2A 리간드의 단위 투여량 형태를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 일 열에는 mGluR2 PAM/작동제 화합물, 특히 화학식 I/화학식 I-A/화학식 I-B의 화합물, 그리고 다른 열에는 SV2A 리간드를 포함할 수 있다. 다른 가능성 또한 가능하다.
- [0403] 본 발명의 조합은 간질 및 관련 장애; 신경병증성 통증; 편두통 또는 저항성 두통; 조울증 및 관련 장애의 치료 또는 예방을 위해 이용될 수 있으며, 또는 그들은 신경보호제로서 또는 간질 발생을 예방하기 위해 사용될 수

있다.

- [0404] 본원에서 사용될 때, 용어 "치료"는 질환의 진행 또는 증상의 완화의 둔화, 차단, 정지 또는 중단이 있을 수 있는 모든 과정을 말하고자 하는 것이나, 반드시 모든 증상의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.
- [0405] 본원에서 사용될 때, 달리 표시되지 않으면, 용어 "간질 및 관련 장애" 또는 "간질 또는 관련 장애"는 대상체 (바람직하게는 인간 성인, 아동 또는 유아)가 한번 이상의 발작 및/또는 떨림을 경험하는 임의의 장애를 의미한다. 적합한 예로는 간질(국소 관련 간질, 전신 간질, 전신 및 국소 발작을 가진 간질 등을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 전신화가 있거나 없는 부분-개시 발작, 근간대 발작, 특히 특발성 전신 간질을 가진 환자에서의 일차 전신 강직간대발작, 레녹스-가스타우트 증후군과 관련된 발작, 질환 또는 상태의 합병증으로서의 발작(예를 들어, 뇌증, 페닐케톤뇨증, 청소년 가우셔 질병(Gaucher's disease), 룬드보그 진행성 근육간대 간질, 뇌졸중, 머리 외상, 스트레스, 호르몬 변화, 약물 사용 또는 약물 금단증상, 알코올 사용 또는 알코올 금단증상, 수면 부족, 열, 감염 등), 간질중첩증(급격한 또는 비경련), 수전증, 하지 불안 증후군 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 바람직하게는, 장애는 간질(유형, 기저 원인 또는 기원에 무관), 수전증 또는 하지 불안 증후군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 장애는 간질(유형, 기저 원인 또는 기원에 무관), 또는 수전증이다. 간질의 구체적인 예는 치료 또는 요법 저항성 간질로도 불리는 내화성 간질이다. 이 용어는 종종 환자가 세 가지 이상의 항간질약(AED)을 실패한 경우에 사용된다. 내화성 간질은 또한 내화성 부분 간질 및 내화성 전신 간질(특발성 또는 증상을 보이는 경우 포함)을 포함한다.
- [0406] 본원에서 사용될 때, 용어 "신경병증성 통증"은 만성 또는 쇠약하게 하는 상태 또는 장애로 인한 통증을 포함한다. 신경병증성 통증을 야기할 수 있는 만성 또는 쇠약하게 하는 상태 또는 장애는 고통스러운 당뇨병 말초 신경병증, 포진후신경통, 삼차신경병증, 뇌졸중후 통증, 다발성경화증-관련 통증, 특발성 또는 외상후 신경병증 및 단신경염에서와 같은 신경병증-관련 통증, HIV-관련 신경병증성 통증, 암-관련 신경병증성 통증, 수근관-관련 신경병증성 통증, 척수손상-관련 통증, 복합부위통증증후군, 섬유근육통-관련 신경병증성 통증, 요추 및 경추 통증, 반사성 교감신경 영양 장애, 환각지 증후군 및 기타 만성 및 쇠약하게 하는 상태-관련 통증 증후군을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0407] 본원에서 사용될 때, 용어 "편두통"은 4 내지 72시간 지속되는 중등도 내지 심각한 맥동성 일측 두통의 존재에 의해 진단되는 만성적, 단편적인 그리고 쇠약하게 하는 임상 상태를 의미하며, 조짐 편두통과 무조짐 편두통을 포함한다. 본원에서 사용될 때, "무조짐 편두통"은 하기 기준을 충족하는 적어도 5회 공격을 의미한다: (a) 두통 공격이 4 내지 72시간 지속되며 두통은 하기 특징 중 적어도 두 가지를 가짐: 일측성, 맥동성, 일상생활의 활동에 영향을 직접 미치는 중등도 또는 심각한 강도, 및 계단오르기 또는 유사한 일상에 의한 악화; 및 (b) 두통 동안 하기 중 적어도 한가지가 발생함: 오심 및/또는 구토, 및 빛공포증 및 소리공포증. 본원에서 사용될 때, "조짐 편두통"은 하기 4가지 특징 중 적어도 3가지를 수반하는 적어도 2회 공격을 의미한다: (a) 하나 이상의 완전히 가역적인 조짐 증상; (b) 4분 초과에 걸쳐 점진적으로 발생하는 적어도 하나의 조짐 증상 또는 연속하여 발생하는 둘 이상의 증상; (c) 60분 초과하여 지속되는 조짐 증상이 없음; (d) 두통이 조짐 전에, 조짐과 동시에 또는 조짐 후에 발생하며, 조짐과 두통 사이에 약 60분 미만의 자유 간격이 있음.
- [0408] 본원에서 사용될 때, 용어 "조울증 및 관련 장애"는 양극성 장애 I형(예를 들어, 단일 조증 에피소드, 가장 최근의 경조증 에피소드, 가장 최근의 조증 에피소드, 가장 최근의 혼합 에피소드, 가장 최근의 우울증 에피소드 및 가장 최근의 비특정 에피소드), 양극성 장애 II형, 순환기질성 장애 및 달리 특정되지 않는 양극성 장애를 포함한다(이들 용어는 문헌[the Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders 4th Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000 (DSM-IV-TR) or in the 5th Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, 2013 (DSM-5TM)]에서, 그들의 진단 기준에 의해 정의됨). 바람직하게는, 양극성 장애는 우울 및 조증(또는 경조증) 단계를 특징으로 하며, 상기 단계는 순환한다. 바람직하게는, 양극성 장애는 양극성 장애 I 또는 양극성 장애 II이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 "조증"은 기저 원인에 관계없이 조증 또는 조증 분위기 단계를 포함한다. 본원에서 사용될 때, 용어 "양극성 조증"은 양극성 장애의 특징 또는 증상과 관련된 조증을 의미하고자 한다. 따라서, 본 발명의 양극성 조증의 치료 방법은 양극성 장애의 조증 및/또는 조증 단계를 치료하는 방법에 대한 것이다. 본원에서 사용될 때, 용어 "양극성 우울증"은 양극성 장애의 특징 또는 증상과 관련된 우울증을 의미하고자 한다. 따라서, 본 발명의 양극성 우울증을 치료하는 방법은 양극성 장애의 우울증 및/또는 우울 단계를 치료하는 방법에 대한 것이다. 본원에서 사용될 때, 달리 나타내지 않으면, 용어 "순환" 또는 "양극성 순환"은 양극성 장애의 특징인 우울 단계와 조증 단계 사이의 기분 변화를 말한다. 따라서, 본 발명은 순환의 빈도 감소 및/또는 조증 및/또는 우울 단계의 정도 감소를 포함하며 이로 한

정되지 않는 상기 순환의 안정화 방법을 포함한다.

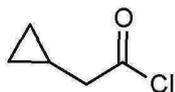
- [0409] 따라서, 일 실시 양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 기본 안정화를 위해, 특히 조증 우울증을 위한 기분 안정화를 위해 사용될 수 있다.
- [0410] 본원에서 사용될 때, 용어 "간질 발생"은 간질이 발생하는 점진적 과정을 말한다. 이 과정은 뇌 손상 또는 신경 퇴행성 질환, 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 뇌종양, 중추신경계 감염, 및 간질중첩증을 비롯한 다양한 상태 후에 발생할 수 있으며, 또는 유전자 돌연변이 후 발생할 수 있다.
- [0411] 본원에서 사용될 때, 용어 "불안"은 특히 일반적인 불안 장애를 말한다.
- [0412] 본원에서 사용될 때, 용어 "약"은 종래의 의미를 갖는다. 구체적 실시 양태에서, 수치값에 관한 경우, 약은 수치값 $\pm 10\%$, 또는 $\pm 5\%$, 또는 $\pm 2\%$, 또는 $\pm 1\%$, 또는 $\pm 0.5\%$, 또는 $\pm 0.1\%$ 를 의미하는 것으로 해석될 수 있다. 다른 실시 양태에서, 즉, 단어 "약"을 배제시킴으로써 정확한 값을 의미한다.
- [0413] "및/또는"은 목록의 구성요소 또는 특징 중 각각의 하나 또는 둘 모두 또는 전부가 가능한 변수이며 특히 교번 또는 축적 방식의 그들 중 둘 이상을 의미한다.
- [0414] 본원에서 사용될 때, 본 발명의 맥락에서 (특히 청구범위의 맥락에서) 사용되는 단수형 ("a", "an", "the") 및 유사 용어는 본원에서 달리 표시되지 않으면 또는 맥락상 명백하게 모순되지 않으면 단수형 및 복수형 둘 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0415] 실시예
- [0416] 하기 실시예를 본 발명의 이해를 돕기 위하여 개시하며, 이는 이하에 따라 오는 청구범위에 개시된 발명을 어떠한 방식으로든지 한정하는 것으로 의도되지 않으며 어떠한 방식으로든지 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0417] A) 화학식 I-B의 화합물 - 화학적 특성 및 시험관 내 시험
- [0418] 본 발명의 화학식 I-B의 화합물의 몇몇 제조 방법이 하기 실시예에 예시되어 있다. 달리 나타내지 않으면, 모든 출발 재료를 상업적 공급처로부터 획득하고 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [0419] 이하에서, "aq."는 수성을 의미하고; "DCE"는 1,2-디클로로에탄을 의미하고, "DCM"은 디클로로메탄을 의미하고; "DIPE"는 디이소프로필에테르를 의미하고; "DIPEA"는 N,N-디이소프로필에틸아민을 의미하고; "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드를 의미하고; "ES"는 전자분무(electrospray)를 의미하고; "Et₃N"은 트리에틸아민을 의미하고; "Et₂O"는 디에틸 에테르를 의미하고; "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미하고; "h"는 시간을 의미하고; "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고; "HRMS"는 고해상도 질량 스펙트럼/분광법(high-resolution mass spectra/spectrometry)을 의미하고; "l" 또는 "L"은 리터를 의미하고; "LRMS"는 저해상도 질량 스펙트럼/분광법(low-resolution mass spectrometry/spectra)을 의미하고; "MeOH"는 메탄올을 의미하고; "min"은 분을 의미하고; "mp"는 융점을 의미하고; "Pd(PPh₃)₄"는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 의미하고; "RP"는 역상을 의미하고; "r. t."는 실온을 의미하고; "s"는 초를 의미하고; "sat."는 포화됨을 의미하고; "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피를 의미하고; "sol."은 용액을 의미하고; "THF"는 테트라히드로푸란을 의미한다.
- [0420] 마이크로웨이브 보조된 반응을 단일-모드 반응기: 이니시에이터(Initiator)TM 식스티(Sixty) EXP 마이크로웨이브 반응기 (바이오테이지 에이비(Biotage AB))에서, 또는 다중모드 반응기: 마이크로싯 랩스테이션(MicroSYNTH Labstation) (마일스톤, 인크.(Milestone, Inc.))에서 수행하였다.
- [0421] 박층 크로마토그래피(TLC)를 시약 등급 용매를 이용하여 실리카 겔 60 F254 플레이트 (머크(Merck))에서 실시하였다. 오픈(open) 컬럼 크로마토그래피를 표준 기술을 이용하여 실리카 겔, 입자 크기 60 Å, 메시 = 230-400 (머크)에서 수행하였다. 자동화 플래시 컬럼 크로마토그래피를 아르멘 인스트루먼트(Armen Instrument)로부터의 스폿(SPOT) 또는 라플래시(LAFLASH) 시스템에서 불규칙형 실리카 겔, 입자 크기 15-40 μm (순상 일회용 플래시 컬럼)에서 머크로부터의 레디-투-커넥트(ready-to-connect) 카트리지를 이용하여 수행하였다.
- [0422] 화합물 중 일부의 절대 입체화학적 배열을 진동 원편광 이색성(vibrational circular dichroism; VCD)을 이용하여 결정하였다. 이를 용매로서 CD₂Cl₂를 사용하여 KBr 액체 셀에서 PMA 37을 갖춘 브루커 에퀴노스(Bruker Equinox) 55에서 측정하였다 (PEM: 1350 cm⁻¹, LIA: 1 mV, 해상도: 4 cm⁻¹). 절대 배열의 결정을 위한 VCD의 사

용에 대한 설명을 문헌[Dyatkin A.B. et. al, Chirality, 14:215-219 (2002)]에서 발견할 수 있다.

[0423] "RS"라는 표기를 본원에서 나타낼 때마다, 달리 지시되지 않으면 그 화합물이 라세미 혼합물임을 나타낸다. 일부 화합물의 입체화학적 배열은 그 혼합물이 분리되었을 때 "R" 또는 "S"로 표기되었으며; 일부 화합물의 경우, 화합물 그 자신이 단일 입체이성질체로서 분리되었고 거울상 이성질체로서 순수하지만 절대적인 입체 화학이 결정되어 있지 않을 때 입체화학적 배열을 "*R" 또는 "*S"로 표기하였다. 본원에 보고된 화합물의 거울상 이성질체 과잉률을 초임계 유체 크로마토그래피(SFC), 이어서 분리된 거울상 이성질체(들)의 SFC 비교에 의한 라세미 혼합물의 분석에 의해 결정하였다.

[0424] 중간체의 제조

[0425] 설명 1 - 중간체 1



[0426]

[0427] 시클로프로필아세트산 ([CAS 5239-82-7], 50 g, 500 mmol)을 CH₂Cl₂ (300 mL)에 용해시키고, 그 후 SOCl₂ (100 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반시키고, 그 후 용매를 증발시켜 중간체 1 (53 g, 90%)을 생성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0428] 설명 2 - 중간체 2

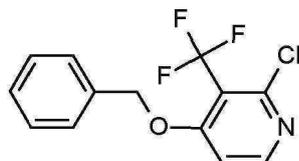


[0429]

[0430] DMF (1.7 L) 중 2,4-디클로로-3-요오도피리딘 ([CAS 343781-36-2], 290 g, 1058 mmol)의 용액에 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트 ([CAS 680-15-9], 403 g, 2098 mmol) 및 CuI (403 g, 2.13 mol)를 첨가하고, 그 후 상기 반응물을 100°C에서 5시간 동안 가열하였다.

[0431] 상기 반응물을 냉각시키고 여과시켰다. 여과액을 H₂O로 희석시키고, Et₂O로 추출하고, NH₃ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 중간체 2 (160 g)를 생성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

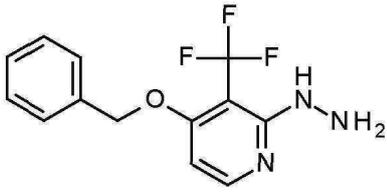
[0432] 설명 3 - 중간체 3



[0433]

[0434] 0°C에서 DMF (2 L) 중 NaH (오일 중 60%, 24 g, 600 mmol)의 용액에 벤질 알코올 (35 g, 325 mmol)을 첨가하고, 그 후 반응물을 2분 동안 교반시켰다. 중간체 2 (160 mg, 741 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 H₂O의 첨가에 의해 희석시키고, Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 석유 에테르/EtOAc = 20/1). 순수한 분획물을 수집하고, 용매를 증발시켜 중간체 3 (100 g, 38%)을 생성하였다.

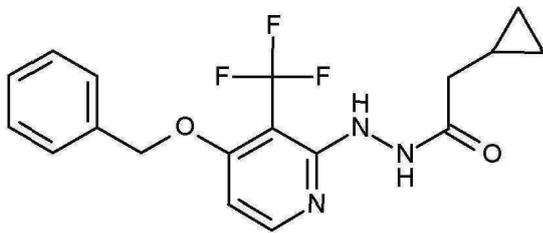
[0435] 설명 4 - 중간체 4



[0436]

[0437] 1,4-디옥산 (1.5 L) 중 중간체 3 (100 g, 277 mmol)의 용액에 NH_2NH_2 수화물 (물 중 85% 용액, 300 g, 9.11 mol)을 첨가하고, 그 후 반응물을 밀봉 튜브에서 160°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM에 용해시키고, NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 중간체 4 (90 g, 90%)를 생성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0438] 설명 5 - 중간체 5



[0439]

[0440] CH_2Cl_2 (1.5 L) 중 중간체 4 (90 g, 318 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (64.3 g, 636 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 그 후 CH_2Cl_2 중 중간체 1 (53 g, 449 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액으로 세척하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켜 중간체 5 (104.4 g, 90%)를 생성하였다.

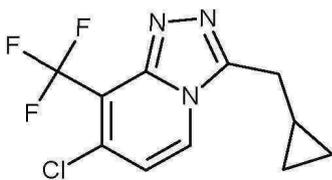
[0441] 설명 5 (D5)에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스(sequence)에 따라 하기 중간체를 합성하였다.

중간체	산 클로라이드	조건
 <p>중간체 6</p>	프로피오닐 클로라이드 ([CAS 79-03-8])	첨가를 실온에서 실행함.
 <p>중간체 7</p>	시클로부탄아세틸 클로라이드 ([CAS 59543-38-3])	D5에서와 같은 조건.
 <p>중간체 8</p>	2-에톡시-아세틸 클로라이드 ([CAS 14077-58-8])	D5에서와 같은 조건.
 <p>중간체 25</p>	부틸릴 클로라이드 ([CAS 141-75-3])	D5에서와 같은 조건.

[0442]

[0443] 설명 6

[0444] (a) 중간체 9



[0445]

[0446] CH_3CN (1.2 L) 중 중간체 5 (101 g, 277 mmol)의 용액에 옥시염화인(V) (84.7 g, 553 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (71.3 g, 553 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 38시간 동안 교반시켰다. 그 후 상기 반응물을 DCM으로 희석시키고, Na_2CO_3 용액으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: 석유 에테르/EtOAc = 4/1). 순수한 분획물을 수집하고, 용매를 증발시켜 중간체 9 (31.39 g, 41%)를 생성하였다.

[0447] (b) 중간체 10

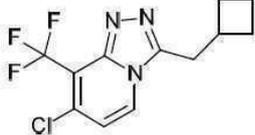
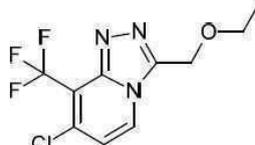
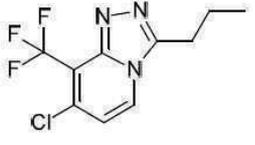


[0448]

[0449] 반응을 4개의 배치에서 수행하고, 그 후 이를 워크업(work up) 및 정제를 위하여 합하였다. DCE (50 mL) 중 중간체 6 (7 g, 20.6 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.96 mL, 22.69 mmol) 및 그 후 옥시염화인

(2.12 mL, 22.69 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 150℃에서 5분 동안 가열하였다. 그 후 DCM을 첨가하고, 유기 층을 NaHCO₃의 포화 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켜 요망되는 화합물을 수득하고, 컬럼 크로마토그래피 (구배 용출: DCM 100%에서 DCM 중 MeOH.NH₃ 2%까지)에 의해 정제하여 중간체 10 (2.5 g, 49%)을 생성하였다.

[0450] 설명 6(a) 또는 (b)에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 하기 중간체를 합성하였다.

중간체	출발 재료	조건
 중간체 11	중간체 7	반응을 CH ₃ CN에서라는 것을 제외하고는 (a)에서와 같이 수행함. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 얼음/물에 붓고, 그 후 NaHCO ₃ 포화 용액으로 세척함. 그리고 DCM으로 추출하고, 건조시키고 (Na ₂ SO ₄), 여과시키고, 농축시킴. 정제를 스폿 (Si 카트리지, 용출제: DCM/EtOAc, 10-20%까지)에서 수행함.
 중간체 12	중간체 8	반응을 (b)에서와 같이 수행함. 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 (실리카; DCM 중 EtOAc, 0/100에서 40/60까지).
 중간체 26	중간체 25	반응을 (a)에서와 같이 수행함. 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 (실리카; CH ₂ Cl ₂ 중 MeOH, 0/100으로부터 4/96까지).

[0451]

[0452] 설명 7 - 중간체 13

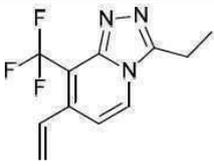
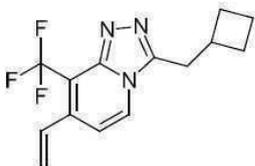
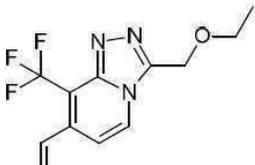


[0453]

[0454] 질소 하에서 탈산소화된 디옥산 (30 mL) 및 탈산소화된 NaHCO₃ 포화 용액 (30 mL) 중 중간체 9 (10 g, 36.28 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥소보롤란 ([CAS 75927-49-0], 7.77 mL, 43.53 mmol)의 교반 용액에 (Ph₃P)₄Pd (2.096 g, 1.81 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기

혼합물을 EtOAc/물로 희석시키고, 규조토 패드를 통하여 여과시켰다. 여과액을 염수로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; CH₂Cl₂ 중 EtOAc 0/100에서 5/95까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 중간체 13 (6.08, 63%)을 황색 고형물로서 생성하였다.

[0455] 설명 7에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 하기 중간체를 합성하였다.

중간체	출발 재료	조건
 <p>중간체 14</p>	중간체 10	반응을 150°C에서 수행함. 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 (실리카; DCM 중 메탄올 중 암모니아의 7 N 용액, 0/100에서 1/9까지).
 <p>중간체 15</p>	중간체 11	DCM을 이용한 추출, 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 (실리카; DCM 중 MeOH, 4/96).
 <p>중간체 16</p>	중간체 12	플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 (실리카; DCM 중 EtOAc, 0/100에서 10/90까지).
 <p>중간체 27</p>	중간체 26	반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 150°C에서 수행함. 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 (실리카; DCM 중 EtOAc, 0/100에서 10/90까지).

[0456]

[0457] 설명 8

[0458] (a) 중간체 17

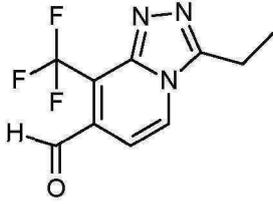


[0459]

[0460] 사산화오스뮴 (t-BuOH 중 2.5%, 10.103 mL, 0.781 mmol) 및 그 후 과요오드산나트륨 (12.53 g, 58.58 mmol) (물 (48.5 mL) 중)을 디옥산 (192 mL) 중 중간체 13 (6.08 g, 20.02 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다.

[0461] 상기 혼합물을 물 및 EtOAc로 처리하고, 이것을 규조토 패드를 통하여 여과 제거하였다. 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 Et₂O로 세척하고, 이것을 여과시키고, 건조시켜 중간체 17 (4.25 g, 79%)을 갈색 고형물로서 생성하였다.

[0462] (b) 중간체 18



[0463]

[0464] 증류수 (19 mL) 중 과요오드산나트륨 (5.04 g, 23.54 mmol)의 현탁액을 디옥산 (75 mL) 중 중간체 14 (2.08 g, 7.85 mmol) 및 사산화오스뮴 (t-BuOH 중 2.5%, 4.06 mL, 0.31 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 150분 동안 교반시키고, 그 후 혼합물을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 Et₂O로 미분화하고, 진공에서 여과시키고, 마지막으로 50°C의 건조기에 18시간 동안 넣어 두어 중간체 18 (1.6 g, 80%)을 갈색 고형물로서 생성하였다.

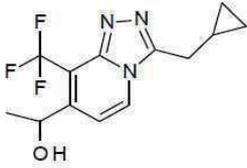
[0465] 설명 8에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 하기 중간체를 합성하였다.

중간체	출발 재료	조건
 중간체 19	중간체 15	(a)에서와 같은 절차.
 중간체 20	중간체 16	(a)에서와 같은 절차.
 중간체 28	중간체 27	(a)에서와 같은 절차, 첨가 순서: 사산화오스뮴을 1,4-디옥산 중 중간체 27의 교반 용액에 첨가하고, 그 후 물 중 과요오드산나트륨의 현탁액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킴. 규조토 패드를 통한 여과는 없음.

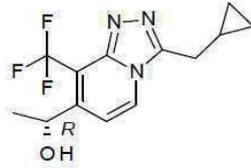
[0466]

[0467] 설명 9

[0468] (a) 중간체 21a, 21b 및 21c



중간체 21a



중간체 21b

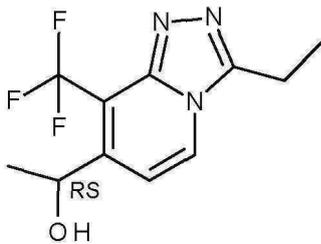


중간체 21c

[0469]

[0470] N₂ 분위기 하에서 -20℃에서 THF (281.07 mL) 중 중간체 17 (4.25 g, 15.79 mmol)의 교반 현탁액에 메틸마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.4 M, 12.40 mL, 17.37 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 -20℃에서 45분 동안 교반시켰다. 조 물질을 NH₄Cl의 포화 용액으로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 MeOH 0/100에서 4/96까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 중간체 21a (racemic 혼합물) (2.96 g, 66%)를 생성하였다. 중간체 21a (1.82 g)를 키랄 SFC: [고정상: 키랄팩(CHIRALPAK) AD-H (5 μm 250 x20 mm), 이동상: 80% CO₂, 20% EtOH]에 의해 정제하여 얻은 회색 고형물로서의 중간체 21b (R-거울상 이성질체) (0.453 g, 10%), 및 중간체 21c (S-거울상 이성질체) (0.439 g, 10%)를 생성하였다.

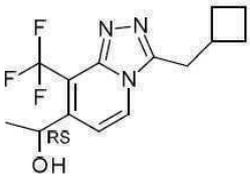
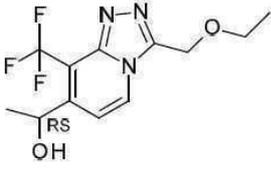
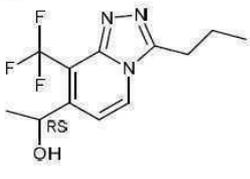
[0471] (b) 중간체 22



[0472]

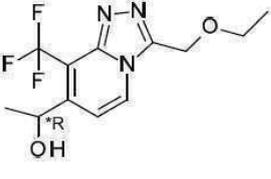
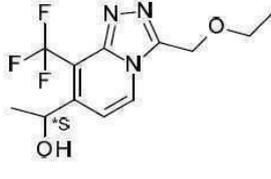
[0473] N₂ 분위기 하에 -20℃에서 THF (90 mL) 중 중간체 18 (1.23 g, 5.06 mmol)의 교반 현탁액에 메틸마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.4 M, 3.97 mL, 5.56 mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 -20℃에서 45분 동안 교반시켰다. 조 물질을 NH₄Cl의 포화 용액으로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 MeOH 0/100에서 4/96까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 그렇게 수득한 잔사를 Et₂O로 미분화하여 중간체 22 (620 mg, 35%)을 담황색 고형물로서 생성하였다.

[0474] 설명 9에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 하기 중간체를 합성하였다.

중간체	출발 재료	조건
 <p>중간체 23</p>	중간체 19	절차 (b).
 <p>중간체 24a</p>	중간체 20	절차 (b).
 <p>중간체 29</p>	중간체 28	절차 (b).

[0475]

[0476] 중간체 24a를 중간체 24b 및 중간체 24c로 추가로 분리하였다:

 <p>중간체 24b</p>	 <p>중간체 24c</p>
키랄 SFC 조건: 고정상 키랄팩 AD-H 5 μm 250*30 mm; 이동상: 80% CO ₂ , 15% EtOH	

[0477]

[0478] 최종적인 화학식 I-B의 화합물의 제조

[0479] 실시예 1

[0480] (a) 화합물 4-b, 6-b 및 5-b의 합성



[0481]

[0482] 0°C에서 그리고 질소 분위기 하에서 THF (74.18 mL) 중 중간체 21a (2 g, 7.01 mmol), 2,4-디플루오로페놀 (1.00 mL, 10.52 mmol) 및 트리페닐포스핀 (2.76 g, 10.52 mmol)의 교반 용액에 DIAD (2.07 mL, 10.52 mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100°C에서 10분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공

에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 MeOH 0/100에서 97/3까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DIPE로 미분화하여 화합물 4-b (1.46 g, 52%)를 백색 고형물로서 제공하고, 이를 키랄 SFC [고정상: 키랄팩 AD (5 μm 250*30 mm, 이동상: 85% CO₂, 15% iPrOH)]에 의해 정제하여 화합물 6-b (0.659 g, 24%) 및 화합물 5-b (0.693 g, 25%)를 생성하였다.

[0483] (b) 화합물 6-b의 대안적인 합성



화합물 번호 6-b

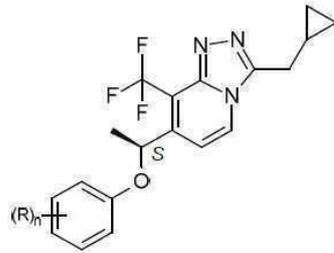
[0484]

[0485] 0℃에서 그리고 질소 분위기 하에서 THF (1.11 mL) 중 중간체 21b (30 mg, 0.11 mmol), 2,4-디플루오로페놀 (15.07 μL, 0.16 mmol) 및 트리페닐포스핀 (41.38 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에 DIAD (31.06 μL, 0.16 mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에서 100℃에서 10분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 MeOH 0/100에서 97/3까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DIPE로 미분화하여 화합물 6-b (40 mg, 96%)를 백색 고형물로서 생성하였다.

[0486] (c) 화합물 6-b 히드로클로라이드염 (.HCl)의 합성

[0487] 0℃에서 그리고 질소 분위기 하에서 THF (4 mL) 중 중간체 21b (200 mg, 0.70 mmol), 2,4-디플루오로페놀 (100.45 μL, 1.05 mmol) 및 트리페닐포스핀 (275.84 mg, 1.0516 mmol)의 교반 용액에 DIAD (207.06 μL, 1.05 mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100℃에서 15분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 RP HPLC (고정상: C18 엑스브리지(XBridge) 30 x 100 mm 5 μm, 이동상: 60%의, 물 중 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 용액, 40% CH₃CN에서 43%의, 물 중 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 용액, 57% CH₃CN까지의 구배)에 의해 정제하여, 백색 고체 잔사를 생성하고, 이를 Et₂O (8 mL) 및 1,4-디옥산 (0.5 mL)에 용해시켰다. 그렇게 수득한 용액에 HCl (디옥산 중 4 M, 200 μL)을 적가하였다. 백색 고체 침전물을 여과시키고, Et₂O로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 하에 증발시켰다. 그렇게 수득한 백색 잔사를 Et₂O로 미분화하여 화합물 6-b .HCl (110 mg, 36%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

[0488] 중간체 21b로부터 출발하여 실시예 1(b)에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 하기 화합물을 합성하였다.



화합물 번호	
9-b	
10-b	
11-b	

화합물 번호	
12-b	
13-b	
14-b	

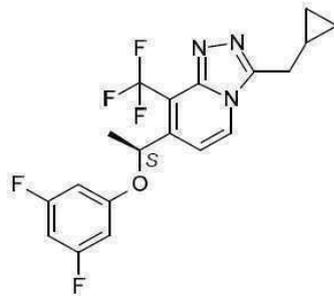
[0489]

[0490]

실시예 2

[0491]

화합물 7-b의 합성



[0492]

화합물 번호 7-b

[0493]

절차 (a): 0°C에서 그리고 질소 분위기 하에서 THF (1.113 mL) 중 중간체 21b (30 mg, 0.105 mmol), 3,5-디플루오로페놀 (20.52 mg, 0.158 mmol) 및 트리페닐포스핀 (41.38 mg, 0.158 mmol)의 교반 용액에 DIAD (31.06 μL, 0.158 mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에서 100°C에서 10분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 MeOH 0/100에서 96/4까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DIPE로 미분화하여 화합물 7-b (21 mg, 50%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

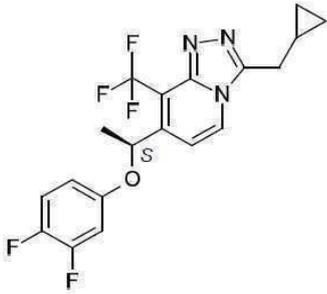
[0494]

절차 (b): 대안적으로, 화합물 7을 또한, 중간체 21b로부터 출발하여 실시예 1(b)에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 합성하였다.

[0495]

실시예 3

[0496] 화합물 8-b의 합성



[0497]

화합물 번호 8-b

[0498] 절차 (a): 0°C에서 그리고 질소 분위기 하에서 THF (1.11 mL) 중 중간체 21b (30 mg, 0.105 mmol), 3,4-디플루오로페놀 (20.52 mg, 0.158 mmol) 및 트리페닐포스핀 (41.38 mg, 0.158 mmol)의 교반 용액에 DIAD (31.06 μ L, 0.158 mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에서 100°C에서 10분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 MeOH 0/100에서 96/4까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DIPE로 미분화하여 화합물 8-b (10.6 mg, 25%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

[0499] 절차 (b): 대안적으로, 화합물 8-b를 또한, 중간체 21b로부터 출발하여 실시예 1(b)에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 합성하였다.

[0500] 실시예 4

[0501] 화합물 15-b의 합성



[0502]

화합물 번호 15-b

[0503] 절차 (a): 0°C에서 그리고 질소 분위기 하에서 THF (5.56 mL) 중 중간체 21b (150 mg, 0.526 mmol), 2,4,6-트리플루오로페놀 (116.8 mg, 0.789 mol) 및 트리페닐포스핀 (206.88 mg, 0.789 mmol)의 교반 용액에 DIAD (155.3 μ L, 0.789 mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 하에서 100°C에서 10분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석시키고, NaHCO₃의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시키고, 진공에서 농축시키고, 그 후 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 7 N MeOH/NH₃ 0/100에서 90/10까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 이를 RP HPLC (고정상: C18 엑스브리지 30 x 100 mm 5 μ m, 이동상: 54%의, 물 중 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 용액, 46% CH₃CN에서 64%의, 물 중 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 용액, 36% CH₃CN까지의 구배)에 의해 정제하여 무색 오일을 생성하였으며, 이는 정치시에 (2일) 결정화되었다. 상기 고형물을 헵탄으로 미분화하여 화합물 15-b (129.8 mg, 59%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

[0504] 절차 (b): 대안적으로, 화합물 15-b를 또한, 중간체 21b로부터 출발하여 실시예 1(b)에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 합성하였다.

[0505] 실시예 5

[0506] 화합물 1-b, 2-b 및 3-b의 합성

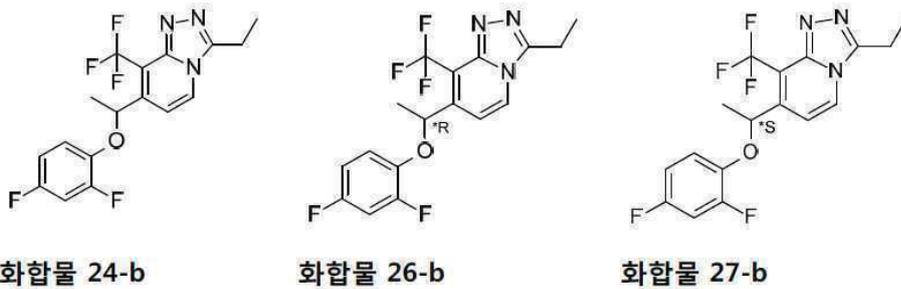


[0507]

[0508] 화합물 1-b, 2-b 및 3-b를 실시예 1(a)에서 설명한 절차에 따라 합성하였다. 따라서, 실시예 1(a)에서 설명한 바와 같이 THF (17.91 mL) 중에서의 DIAD (500.05 μ L, 2.54 mmol), 중간체 21a (483 mg, 1.69 mmol), 4-플루오로페놀 (227.77 mg, 2.03 mmol) 및 트리페닐포스핀 (666.14 mg, 2.54 mmol)의 반응에 의해 잔사를 생성하였으며, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 EtOAc 0/100에서 90/10까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 DIPE로 미분화하여 화합물 1-b (320 mg, 50%)를 백색 고형물로서 생성하고, 이를 키랄 SFC [고정상: 키랄팩 AD (5 μ m 250*30 mm, 이동상: 77% CO₂, 23% MeOH)]에 의해 정제하여 화합물 2-b (131mg, 20%) 및 화합물 3-b (129 mg, 20%)를 백색 고형물로서 생성하였다.

[0509] 실시예 6

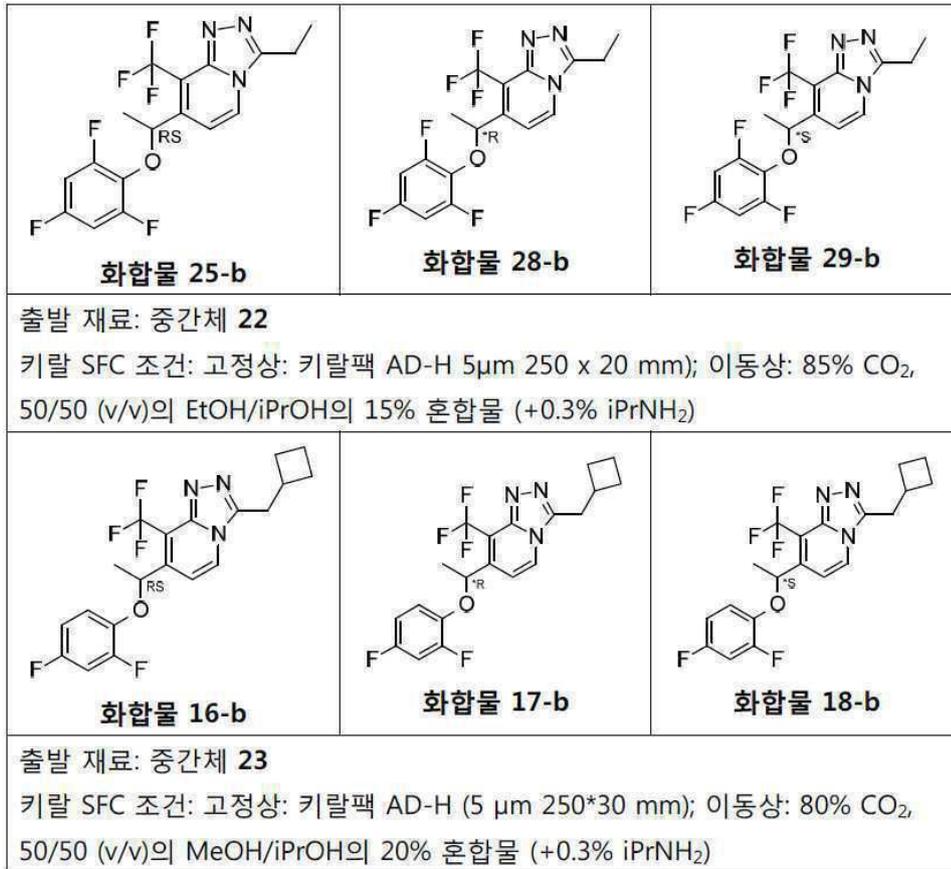
[0510] 화합물 24-b, 26-b, 및 27-b의 합성



[0511]

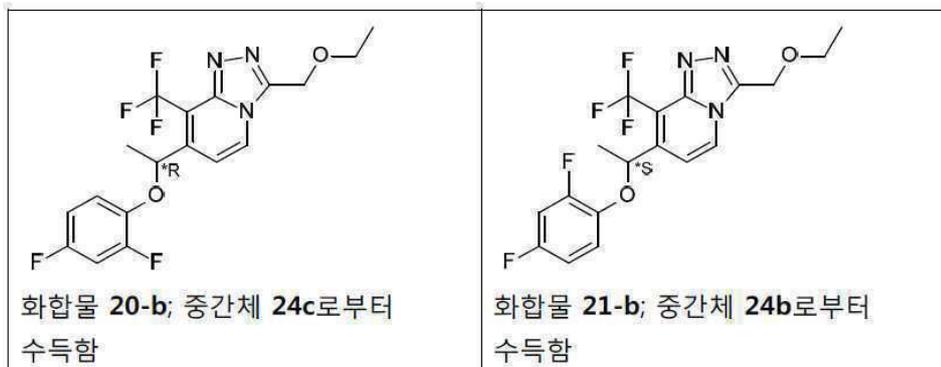
[0512] 화합물 24-b, 26-b 및 27-b를 실시예 1(a)에서 설명한 절차에 따라 합성하였다. 따라서, 실시예 1(a)에서 설명한 바와 같이 THF (13.06 mL) 중에서의 DIAD (364.57 μ L, 1.85 mmol), 중간체 22 (320 mg, 1.23 mmol), 2,4-디플루오로페놀 (176.86 μ L, 1.85 mmol) 및 트리페닐포스핀 (485.67 mg, 1.85 mmol)의 반응에 의해 잔사를 생성하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM 중 MeOH 0/100에서 96/4까지)에 의해 정제하였다. 요망되는 분획물을 수집하고, 진공에서 농축시켜 무색 오일을 생성하고, 이를 DIPE로 결정화하여 화합물 24를 백색 고형물로서 제공하고, 이를 RP HPLC (고정상: C18 엑스브리지 30 x 100 mm 5 μ m; 이동상: 54%의, 물 중 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 용액, 46% CH₃CN에서 64%의, 물 중 0.1% NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 용액, 36% CH₃CN까지의 구배)에 의해 정제하여 무색 오일을 생성하였으며, 이는 헵탄을 이용한 미분화시에 결정화되어 240 mg (52%)의 화합물 24-b를 백색 고형물로서 제공하였으며, 그 후 이것을 키랄 SFC (고정상: 키랄팩 AD-H 5 μ m 250x20 mm; 이동상: 85% CO₂, 15% iPOH (0.3% iPrNH₂))에 의해 정제하여, 화합물 26-b (103 mg, 22%) 및 화합물 27-b (107 mg, 23%)를 생성하였다.

[0513] 실시예 1(a)에서 보고한 것과 유사한 합성 시퀀스에 따라 하기 화합물을 수득하였다.

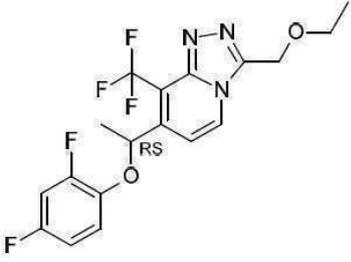
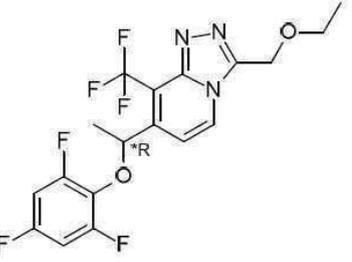
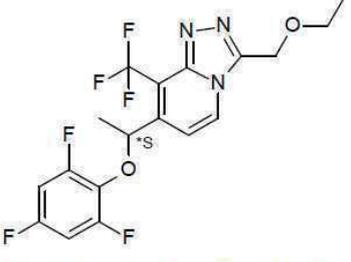
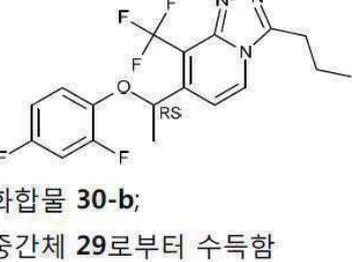


[0514]

[0515] 지시된 중간체로부터 출발하여 실시예 1(b)에서 보고한 합성 시퀀스에 따라 하기 화합물을 합성하였다.



[0516]

 <p>화합물 19-b; 중간체 24a로부터 수득함</p>	 <p>화합물 22-b; 중간체 24c로부터 수득함</p>
 <p>화합물 23-b; 중간체 24b로부터 수득함</p>	 <p>화합물 30-b; 중간체 29로부터 수득함</p>
 <p>화합물 31-b;</p>	 <p>화합물 32-b;</p>
<p>출발 재료: 중간체 30 키랄 SFC 조건: 고정상: 키랄팩 AD-H 5μm 250 x 20 mm); 이동상: 85% CO₂, 15% iPrOH.</p>	

[0517]

[0518]

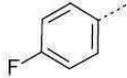
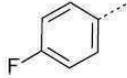
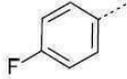
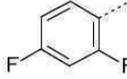
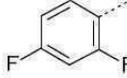
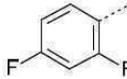
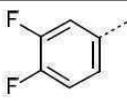
하기 표 A에는 상기 실시예와 유사하게 제조한 화학식 I-B의 추가의 화합물이 열거되어 있다 (실시예 번호).

[0519]

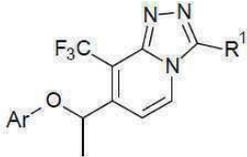
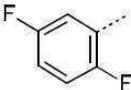
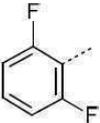
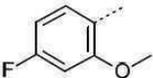
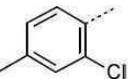
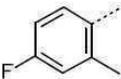
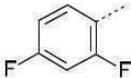
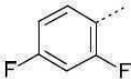
[표 A]

화학식 I-B 에 따른 예시적인 화합물.

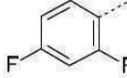
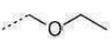
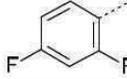
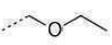
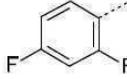
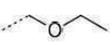
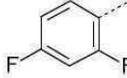
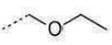
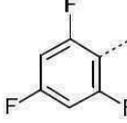
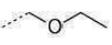
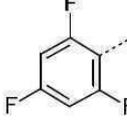
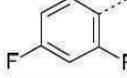
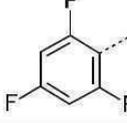
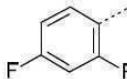
#는 실험 절차가 실시예에 설명되어 있음을 나타냄.

				
화합물 번호	실시예 번호	R ¹	Ar	입체화학적 특성
1-b	E5 [#]			RS
2-b	E5 [#]			*R
3-b	E5 [#]			*S
4-b	E1 [#]			RS
5-b	E1 [#]			R
6-b	E1(a) 및 (b) [#]			S
6-b.HCl	E1(c) [#]			
7-b	E2 [#]			S
8-b	E3 [#]			S

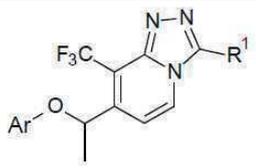
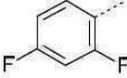
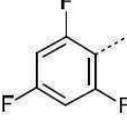
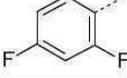
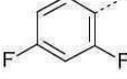
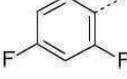
[0520]

				
화합물 번호	실시예 번호	R ¹	Ar	입체화학적 특성
9-b	E1(b)			S
10-b	E1(b)			S
11-b	E1(b)			S
12-b	E1(b)			S
13-b	E1(b)			S
14-b	E1(b)			S
15-b	E4 [#]			S
16-b	E1(a)			RS
17-b	E1(a)			*R

[0521]

				
화합물 번호	실시예 번호	R ¹	Ar	입체화학적 특성
18-b	E1(a)			*S
19-b	E1(b)			RS
20-b	E1(b)			*R
21-b	E1(b)			*S
22-b	E1(b)			*R
23-b	E1(b)			*S
24-b	E6 [#]			RS
25-b	E1(a)			RS
26-b	E6 [#]			*R

[0522]

				
화합물 번호	실시예 번호	R ¹	Ar	입체화학적 특성
27-b	E6 [#]			*S
28-b	E1(a)			*R
29-b	E1(a)			*S
30-b	E1(b)			RS
31-b	E1(b)			*R
32-b	E1(b)			*S

[0523]

[0524] 분석 파트

[0525] 선광도

[0526] 선광도를 나트륨 램프를 이용하여 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) 341 편광계에서 측정하고, 하기와 같이 보고하였다: $[\alpha]^\circ (\lambda, c \text{ g}/100 \text{ ml}, \text{용매}, T^\circ\text{C})$.

[0527] $\alpha_\lambda^T = (100 \alpha) / (\ell \times c)$: 여기서, ℓ 은 dm 단위의 경로 길이이며, c 는 온도 $T(^\circ\text{C})$ 및 파장 $\lambda(\text{nm}$ 단위)에서 샘플에 있어서의 $\text{g}/100 \text{ ml}$ 단위의 농도이다. 사용되는 광의 파장이 589 nm(나트륨 D 라인)라면, 부호 D가 대신 사용될 수 있다. 선광도 부호(+ 또는 -)를 항상 제공하여야 한다. 이러한 등식을 사용할 때, 농도 및 용매는 항상 선광도 후 괄호 안에 제공된다. 선광도를 $^\circ$ 를 이용하여 보고하며, 농도의 단위는 제공되어 있지 않다(이것은 $\text{g}/100 \text{ ml}$ 인 것으로 추정된다).

[0528] LCMS

[0529] 본 발명의 화합물의 (LC)MS-특성화에 있어서, 하기 방법을 이용하였다.

[0530] 일반 절차

[0531] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정을 LC 펌프, 다이오드-어레이(diode-array; DAD) 또는 UV 검출기 및 컬럼 - 각각의 방법에서 특정된 - 을 이용하여 수행하였다. 필요할 경우, 추가의 검출기를 포함시켰다(하기의 방법에 대한 표를 참조).

[0532] 컬럼으로부터의 유동물은 질량 분광계(MS)로 갔는데, 상기 분광계는 대기압 이온원으로 구성되었다. 화합물의 명목상 단일 동위 원소 분자량(MW)의 확인을 허용하는 이온을 얻기 위하여 조정 파라미터(예를 들어, 스캐닝 범위, 드웰(dwell) 시간...)을 설정하는 것은 당업자의 지식 이내이다. 데이터 획득을 적절한 소프트웨어를 이용하여 수행하였다. 화합물을 그의 실험적 체류 시간(R_t) 및 이온에 의해 설명한다. 데이터의 표에서 다르게 특정

되지 않으면, 보고된 분자 이온은 $[M+H]^+$ (양성자화된 분자) 및/또는 $[M-H]^-$ (탈양성자화된 분자)에 상응한다. 화합물이 직접적으로 이온화가능한 것이 아닐 경우, 부가물의 유형이 특정된다(즉, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ 등..). 다수의 동위 원소 패턴을 갖는 분자(Br, Cl..)에 있어서, 보고된 값은 최저 동위 원소 질량에 대하여 얻어진 것이다. 모든 결과는 사용한 방법과 일반적으로 연관되는 실험적 불확실성을 가지고서 얻어졌다.

[0533] 이하에서, "SQD"는 단일 사중극자 검출기(Single Quadrupole Detector)를 의미하며, "RT"는 실온을 의미하며, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드(bridged ethylsiloxane/silica hybrid)를 의미하며, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기를 의미한다.

[0534] [표 B]

LC-MS 방법 코드 (유량은 mL/분 단위로 표현되고; 컬럼 온도(T)는 °C 단위로 표현되고; 실행 시간은 분 단위로 표현됨).

기기	컬럼	이동상	구배	유량 ----- Col T	실행 시간	LCMS 방법
워터스(Waters): 어퀴티(Acquity) [®] UPLC [®] - DAD 및 SQD	애질런트(Agilent): 이클립스 플러스(Eclipse Plus) C18 RRHD (1.8 μm, 2.1x50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	95% A로부터 4.6 분 내에 5% A 까지, 0.4 분 동안 유지	1 ----- 50	5	1
워터스: 어퀴티 [®] UPLC [®] - DAD 및 SQD	워터스: CSH [™] C18 (1.7 μm, 2.1x50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	95% A로부터 4.6 분 내에 5% A 까지, 0.4 분 동안 유지	1 ----- 50	5	2

[0535]

워터스: 어퀴티 UPLC® - DAD 및 콰트로 마이크로(Quattro Micro)™	워터스: BEH C18 (1.7 μm, 2.1x100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	0.49 분 동안 84.2% A 에서 2.18 분 내에 10.5% A 까지, 1.94 분 동안 유지, 84.2% A 까지 0.73 분 내에 되돌아감, 0.73 분 동안 유지	0.343 ----- 40	6.2	3
워터스: 어퀴티® UPLC® - DAD 및 SQD	워터스: CSH™ C18 (1.7 μm, 2.1x50 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5 mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	95% A 로부터 7.8 분 내에 5% A 까지, 1.2 분 동안 유지	1 ----- 50	9	4

[0536]

용점

[0537]

[0538] 값은 피크 값이며, 일반적으로 이러한 분석 방법과 연관된 실험적 불확실성을 가지고서 얻어진다.

[0538]

[0539] 메틀러(Mettler) FP 81HT / FP90 장치

[0539]

[0540] 다수의 화합물에 있어서 용점을 FP 81HT / FP90 장치 (메틀러-톨레도(Mettler-Toledo))에서 개방 모세관에서 결정하였다. 용점을 1, 3, 5 또는 10°C/분의 온도 구배를 이용하여 측정하였다. 최대 온도는 300°C였다. 용점을 디지털 디스플레이로부터 관독하였다.

[0540]

[0541]

[표 C]

일부 화합물의 물리화학적 데이터, 분 단위의 체류 시간 (R_t), [M+H]⁺ 피크 (양성자화된 분자), LCMS 방법 및 mp (°C 단위의 용점). (n.d. = 결정되지 않음).

화합물 번호	Mp (°C)	R _t (분)	[MH ⁺]	LCMS 방법	선광도
1-b	156.3	2.32	380	1	
2-b	176.9	2.93	380	3	-58.5 ° (589 nm, c 0.53 w/v%, DMF, 20 °C)
3-b	177.3	2.93	380	3	+59.4 ° (589 nm, c 0.52 w/v%, DMF, 20 °C)
4-b	121.7	2.41	398	1	
5-b	142	2.99	398.3	3	+95.7 ° (589 nm, c 0.69 w/v%, DMF, 20 °C)
6-b	142.4	2.99	398.2	3	-95.4 ° (589 nm, c 0.7 w/v%, DMF, 20 °C)
7-b	170.08	2.37	398	2	-55.7 ° (589 nm, c 0.96 w/v %, DMF, 20 °C)
8-b	n.d.	2.32	398	2	n.d.
9-b	n.d.	2.32	398	2	n.d.
10-b	n.d.	2.25	398	2	n.d.
11-b	n.d.	2.28	398	2	n.d.

[0542]

화합물 번호	Mp (°C)	R _t (분)	[MH ⁺]	LCMS 방법	선광도
12-b	n.d.	2.16	410	2	n.d.
13-b	144.1	2.68	410	2	n.d.
14-b	161.7	2.51	394	2	n.d.
15-b	80.3	2.37	416	2	-167.0 ° (589 nm, c 0.55 w/v%, DMF, 20 °C)
16-b	n.d.	2.50	412	2	n.d.
17-b	n.d.	3.12	412	3	n.d.
18-b	n.d.	3.12	412	3	n.d.
19-b	n.d.	2.39	402	2	n.d.
20-b	n.d.	2.3	402	2	n.d.
21-b	n.d.	3.36	402		n.d.
22-b	n.d.	2.35	420	2	n.d.
23-b	n.d.	2.35	420	2	n.d.
24-b	135.7	2.05	372	2	n.d.
25-b	138.3	2.13	390	2	n.d.
26-b	n.d.	2.80	372	3	-83.9 ° (589 nm, c 0.52 w/v %, DMF, 25 °C)

[0543]

화합물 번호	Mp (°C)	R _t (분)	[MH ⁺]	LCMS 방법	선광도
27-b	n.d.	2.80	372	3	+92.1 ° (589 nm, c 0.55 w/v %, DMF, 25 °C)
28-b	n.d.	2.85	390	3	-129.2 ° (589 nm, c 0.5 w/v %, DMF, 25 °C)
29-b	n.d.	2.85	390	3	+137.3 ° (589 nm, c 0.51 w/v %, DMF, 25 °C)
30-b	130.6	2.29	386	2	n.d.
31-b	127.85	2.29	386	2	-67.5 ° (589 nm, c 0.83 w/v %, DMF, 20 °C)
32-b	127.69	2.29	386	2	+89.5 ° (589 nm, c 0.83 w/v %, DMF, 20 °C)

[0544]

[0545]

SFC-MS

[0546]

일반 절차

[0547]

실온으로부터 80°C까지 가열하는 컬럼용 TCM-20000 서멀 콘트롤 모듈(thermal control module), CTC 애널리틱스(CTC Analytics) 자동 액체 샘플러(sampler), 모디파이어(modifier) 및 이산화탄소(CO₂) 전달용의 FCM-1200 이중 펌프 유체 콘트롤 모듈을 포함하는 베르거 인스트루먼트(Berger instrument)로부터의 분석 시스템을 사용하여 SFC 측정을 수행하였다. 400 bar까지 견디는 고압 유동 셀을 갖춘 애질런트 1100 UV 포토다이오드 어레이 검출기를 사용하였다. 컬럼으로부터의 유동물을 MS 분광계로 분할하였다. MS 검출기를 대기압 이온화 소스로 구성시켰다. 워터스 ZQ 질량 분광광도계에 있어서 하기 이온화 파라미터가 있다: 코로나: 9 μa, 소스 온도: 140 °C, 콘(cone): 30 V, 프로브 온도: 450°C, 추출기(extractor): 3 V, 탈용매 가스: 400 L/시간, 콘 가스: 70 L/시간. 질소를 네블라이저(nebulizer) 가스로서 사용하였다. 데이터 획득을 워터스-마이크로매스 매스링스-오픈링스(Waters-Micromass MassLynx-Openlynx) 데이터 시스템을 이용하여 수행하였다.

[0548]

방법 1: 상기 일반 절차에 더하여: SFC-MS에 있어서의 분석적 키랄 분리, 유량을 3.0 ml/분으로 하여 35°C에서 키랄팩 AD 다이셀(DAICEL) 컬럼 (10 μm, 4.6 x 250 mm)에서 실시하였다. 이동상은 85% CO₂, 15% iPrOH (+ 0.3% iPrNH₂)이며, 이는 등용매 모드로 7분간 유지한다.

[0549]

방법 2: 상기 일반 절차에 더하여: SFC-MS에 있어서의 분석적 키랄 분리, 유량을 3.0 ml/분으로 하여 35°C에서 키랄팩 AD 다이셀 컬럼 (10 μm, 4.6 x 250 mm)에서 실시하였다. 이동상은 75% CO₂, 15% iPrOH (+ 0.3% iPrNH₂)이며, 이는 등용매 모드로 7분간 유지한다.

[0550]

방법 3: 상기 일반 절차에 더하여: SFC-MS에 있어서의 분석적 키랄 분리, 유량을 3.0 ml/분으로 하여 35°C에서 키랄팩 AD 다이셀 컬럼 (10 μm, 4.6 x 250 mm)에서 실시하였다. 이동상은 80% CO₂, 10% 메탄올 + 10% iPrOH (+ 0.3% iPrNH₂)이며, 이는 등용매 모드로 7분간 유지한다.

[0551] [표 D]

SFC 분석 데이터 - R_t 는 체류 시간 (분 단위)을 의미하며, $[M+H]^+$ 는 화합물의 양성자화된 것의 질량을 의미하며, 방법은 거울상 이성질체로서 순수한 화합물의 SFC/MS 분석에 사용되는 방법을 나타냄. 측정치를 그 혼합물과 비교함.

화합물 번호	R_t	$[M+H]^+$	UV 면적 (%)	방법	이성질체 용출 순서*
6-b	4.28	398	100	1	A
5-b	5.98	398	100	1	B
2-b	2.13	380	100	2	A
3-b	2.97	380	100	2	B
17-b	2.46	412	100	3	A
18-b	3.12	412	100	3	B
31-b	2.93	386	100	1	A
32-b	3.81	386	100	1	B

*A는 용출되는 첫 번째의 이성질체를 의미함. B는 용출되는 두 번째의 이성질체를 의미함

[0552]

[0553] 핵 자기 공명(NMR)

[0554] 다수의 화합물에 대해, 각각 400 MHz 및 500 MHz에서 작동하는, 표준 펄스 시퀀스를 갖는 브루커(Bruker) DPX-400, 또는 브루커 AV-500 분광계 중 어느 하나에서 1H NMR 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동 (δ)을, 내부 표준물로 사용된 테트라메틸실란(TMS)으로부터의 ppm(part per million) 다운필드로 기록하였다.

[0555] 화합물 번호 6-b: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.30 - 0.38 (m, 2 H), 0.59 - 0.68 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 1 H), 1.72 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 5.84 (q, J=6.3 Hz, 1 H), 6.67 - 6.73 (m, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 2 H), 7.30 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=7.4 Hz, 1 H)

[0556] 화합물 번호 7-b: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.30 - 0.39 (m, 2 H), 0.59 - 0.68 (m, 2 H), 1.11 - 1.23 (m, 1 H), 1.70 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 3.01 - 3.14 (m, 2 H), 5.83 (q, J=6.2 Hz, 1 H), 6.35 - 6.45 (m, 3 H), 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=7.4 Hz, 1 H)

[0557] 화합물 번호 8-b: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.30 - 0.38 (m, 2 H), 0.58 - 0.68 (m, 2 H), 1.11 - 1.22 (m, 1 H), 1.69 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 5.79 (q, J=6.2 Hz, 1 H), 6.53 (dtd, J=9.2, 3.1, 3.1, 1.7 Hz, 1 H), 6.72 (ddd, J=11.6, 6.5, 3.1 Hz, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.15 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=7.4 Hz, 1 H)

[0558] 화합물 번호 15-b: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.30 - 0.41 (m, 2 H), 0.59 - 0.71 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 1.70 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 5.80 (q, J=6.4 Hz, 1 H), 6.62 - 6.70 (m, 2 H), 7.45 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=7.2 Hz, 1 H)

[0559] 화합물 번호 13-b: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.27 - 0.39 (m, 2 H), 0.58 - 0.67 (m, 2 H), 1.12 - 1.21 (m, 1 H), 1.73 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.06 (qd, J=15.4, 6.6 Hz, 2 H), 5.92 (q, J=6.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=7.2 Hz, 1 H)

[0560] 화합물 번호 14-b: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.28 - 0.39 (m, 2 H), 0.57 - 0.69 (m, 2 H), 1.12 -

1.21 (m, 1 H), 1.70 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 5.79 (q, J=6.6 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J=9.0, 4.3 Hz, 1 H), 6.69 (td, J=8.5, 3.0 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=7.2 Hz, 1 H)

[0561] 화합물 번호 20-b: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.72 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 3.58 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 2 H), 5.84 (q, J=6.5 Hz, 1 H), 6.67 - 6.74 (m, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 2 H), 7.34 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=7.5 Hz, 1 H)

[0562] 화합물 번호 22-b: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.70 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 3.58 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 5.05 - 5.12 (m, 2 H), 5.81 (q, J=6.6 Hz, 1 H), 6.62 - 6.70 (m, 2 H), 7.48 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=7.2 Hz, 1 H)

[0563] 화합물 번호 31-b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.07 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.72 (d, J=6.24 Hz, 3 H) 1.92 (sxt, J=7.63 Hz, 2 H) 2.98 - 3.14 (m, 2 H) 5.84 (q, J=6.47 Hz, 1 H) 6.65 - 6.74 (m, 1 H) 6.78 - 6.89 (m, 2 H) 7.29 (d, J=7.40 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.40 Hz, 1 H).

[0564] 화학식 I-B의 화합물의 시험관 내 시험

[0565] 본 발명에서 제공된 화학식 I-B의 화합물은 mGluR2의 양성 알로스테릭 조절제이다. 이러한 화합물은 글루타메이트 결합 부위 이외의 알로스테릭 부위에 결합함으로써 글루타메이트 반응을 강화시키는 것으로 보인다. 글루타메이트의 농도에 대한 mGluR2의 반응은 화학식 I-B의 화합물이 존재할 때 증가한다. 화학식 I-B의 화합물은 수용체의 기능을 향상시키는 그의 능력 덕분에 mGluR2에서 실질적으로 그의 효과를 갖는 것으로 예상된다. 그러한 화합물, 및 더욱 특히 화학식 I-B에 따른 화합물의 확인에 적합하며 하기에 기술되어 있는 [³⁵S]GTPγS 결합 분석 방법을 사용하여 mGluR2에서 시험된 양성 알로스테릭 조절제의 효과가 표 E에 나타나 있다.

[0566] [³⁵S]GTPγS 결합 분석법

[0567] [³⁵S]GTPγS 결합 분석법은, 비-가수분해성 형태의 GTP, [³⁵S]GTPγS(감마-방출 ³⁵S로 표시된 구아노신-5'-트리포스페이트)의 혼입(incorporation)을 측정하여, G-단백질 커플링된 수용체(G-protein coupled receptor; GPCR) 기능을 연구하기 위해 사용되는 기능성 막-기반 분석법이다. G-단백질 α 서브유닛은 구아노신 트리포스페이트(GTP)에 의한 구아노신 5'-디포스페이트(GDP)의 교환을 촉매하고, 작동제에 의한 GPCR의 활성화시에 [³⁵S]GTPγS가 혼입되게 되고 이는 교환 사이클이 계속되게 하기 위하여 절단되는 것이 불가능하다 (문헌[Harper(1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.]). 방사성 [³⁵S]GTPγS 혼입의 양이 G-단백질의 활성의 직접적인 척도이고, 따라서, 작동제의 활성이 결정될 수 있다. mGluR2 수용체는 Gαi-단백질에 우선적으로 커플링되는 것으로 나타나며 (본 방법에 있어서 우선적 커플링), 따라서, 재조합 세포주 및 조직들 모두에서 mGluR2 수용체의 수용체 활성화를 연구하기 위해 널리 이용된다. 본 실시예에서, 본 발명자들은 인간 mGluR2 수용체에 의해 형질감염된 세포로부터의 막을 이용하고, 본 발명의 화합물의 양성 알로스테릭 조절(PAM) 특성의 검출을 위해 샤프하우저(Schaffhauser) 등 (문헌[Molecular Pharmacology, 2003, 4:798-810])으로부터 수정된 [³⁵S]GTPγS 결합 분석법의 이용을 기술한다.

[0568] 막 준비

[0569] CHO-세포를 컨플루언스 전(pre-confluence)까지 배양하고, 5 mM 부티레이트로 24시간 동안 자극하였다. 이어서, 세포를 PBS 중에서 스크래핑(scraping)에 의해 수집하고, 세포 현탁액을 원심분리하였다(벤치탑 원심분리기에서 4000 RPM에서 10분). 상청액을 폐기하고, 와동기를 이용하여 혼합하고 위아래로 피펫팅함으로써 50 mM 트리스-HCl, pH 7.4 중에 펠렛을 온건하게 재현탁하였다. 현탁액을 16,000 RPM으로(소발(Sorvall) RC-5C 플러스 로터 SS-34) 10분 동안 원심분리하고 상청액을 폐기하였다. 울트라 투락스(ultra-turrax) 균질화기를 사용하여 펠렛을 5 mM 트리스-HCl, pH 7.4 중에 균질화하고 다시 원심분리하였다(18,000 RPM, 20분, 4°C). 최종 펠렛을 50 mM 트리스-HCl, pH 7.4 중에 재현탁하고, 사용 전에 적절한 분취량으로 -80°C에서 보관하였다. 단백질 농도는 소 혈청 알부민을 표준물로 이용한 브래드포드(Bradford) 방법(미국 소재의 바이오-라드(Bio-Rad))에 의해 결정하였다.

- [0570] [³⁵S]GTP γ S 결합 분석
- [0571] 시험 화합물의 mGluR2 양성 알로스테릭 조절 활성의 측정을 다음과 같이 수행하였다. 시험 화합물 및 글루타메이트를 10 mM HEPES 산, 10 mM HEPES 염, pH 7.4, 100 mM NaCl, 3 mM MgCl₂ 및 10 μ M GDP를 함유하는 분석 완충제 중에 희석하였다. 인간 mGlu2 수용체-함유 막을 얼음 상에서 해동시키고 14 μ g/ml 사포닌이 보충된 분석 완충제에서 희석하였다. 막을 단독의 또는 미리 정의된(대략적인 EC₂₀) 농도의 글루타메이트와 함께인 화합물과 함께 (PAM 분석) 30°C에서 30분 동안 예비-인큐베이션시켰다. [³⁵S]GTP γ S (f.c. 0.1 nM)의 첨가 후에, 분석 혼합물을 잠시 진탕하고, 활성화시 [³⁵S]GTP γ S 혼입을 허용하도록 추가로 인큐베이션시켰다 (30분, 30°C). 최종 분석 혼합물은 10 mM HEPES 산, 10 mM HEPES 염, pH 7.4, 100 mM NaCl, 3 mM MgCl₂, 10 μ M GDP 및 2 μ g/ml 사포닌 중 7 μ g의 막 단백질을 함유하였다. 총 반응 부피는 200 μ l였다. 반응은 96-웰 필터메이트 유니버설 하비스터(filtermate universal harvester)를 이용하여 유니필터(Unifilter)-96 GF/B 플레이트(미국 메사추세츠주 소재의 퍼킨 엘머)를 통한 신속한 여과에 의해 종료시켰다. 필터를 빙냉(ice-cold) 10 mM NaH₂PO₄/10 mM Na₂HPO₄, pH 7.4로 6회 세척하였다. 이어서, 필터를 공기-건조시키고, 각 웰에 40 μ l의 액체 신틸레이션 콕테일(liquid scintillation cocktail)(마이크로신틸(Microscint)-0)을 첨가하였다. 막-결합 방사능을 퍼킨 엘머로부터의 마이크로플레이트 신틸레이션(Microplate Scintillation) 및 루미네스스 카운터(Luminescence Counter)에서 카운팅하였다.
- [0572] 데이터 분석
- [0573] 렉시스(Lexis) 소프트웨어 인터페이스(제이 앤드 제이(J&J)에서 개발됨)를 사용하여, - 양성 알로스테릭 조절 (PAM)을 결정하기 위하여 mGluR2 작동제 글루타메이트의 EC₂₀의 존재 하에 수득된- 본 발명의 대표적인 화합물의 농도-반응 곡선을 작성하였다. 데이터는 글루타메이트 단독의 첨가에 생성되는 최대 반응으로서 정의되는, 대조 글루타메이트 반응의 %로서 계산했다. 이러한 퍼센트 값 대 시험 화합물의 로그 농도를 도시하는 S자형(Sigmoid) 농도-반응 곡선을 비-선형 회귀 분석을 이용하여 분석하였다. 그 후, 최대 효과의 1/2을 산출하는 농도를 EC₅₀로서 계산한다. 하기 pEC₅₀ 값은, EC₅₀이 M으로 표시될 때, -log EC₅₀으로서 계산하였다. E_{max}는상대적 최대 효과(즉, 대조 글루타메이트 반응에 대비한 최대 % 효과)로서 정의된다.
- [0574] 하기 표 E는 화학식 I-B의 화합물에 대하여 수득된 약리학적 데이터 및 화학식 I 및 화학식 I-A의 화합물에 대하여 수득된 현재의 약리학적 데이터를 나타낸다.

[0575]

[표 E]

본 발명에 따른 화합물의 약리학적 데이터

화합물 번호	GTPγS - hmGluR2 PAM pEC ₅₀	GTPγS - hmGluR2 PAM E _{max}
1-b	6.59	296
2-b	6.84	228
3-b	5.79	187
6-b	7.39	256
5-b	6.06	141
4-b	7.04	329
7-b	7.31	292
8-b	7.04	244
9-b	7.3	260
10-b	7.47	218
11-b	8.25	239
12-b	6.99	178
16-b	7.54	284
13-b	7.75	280
14-b	7.53	281
15-b	8.16	293
19-b	6.71	297
25-b	6.9	233
24-b	6.42	193
17-b	7.73	317
18-b	6.24	213
22-b	7.61	325
23-b	5.94	167
21-b	6.32	102
20-b	7.07	332
26-b	6.78	214
27-b	n.c.	51

[0576]

화합물 번호	GTPyS - hmGluR2 PAM pEC ₅₀	GTPyS - hmGluR2 PAM E _{max}
30-b	6.9	227
28-b	7.19	234
29-b	5.85	77
31-b	7.05	251
32-b	5.71	116
1	7.11	258
1a	6.95	286
2	7.82	290
2a	7.61	484
3	7.55	212
4	6.88	260
5	6.26	231
6	7.79	263
6a	7.68	261
7	8.45	263
8	6.73	360
9	6.9	462
10	7.21	357
11	6.94	310
12	8.36	261
13	6.9	278
1-a	6.78	314
2-a	6.84	340
3-a	6.88	231
4-a	6.6	269
5-a	n.t.	
6-a	6.34	255
7-a	6.64	291

[0577]

화합물 번호	GTPyS - hmGluR2 PAM pEC ₅₀	GTPyS - hmGluR2 PAM E _{max}
8-a	6.04	157
9-a	6.59	222
10-a	6.88	290
11-a	7.11	249
12-a	7.03	242
13-a	6.67	212
14-a	6.92	259
15-a	7	253
16-a	7.12	223
17-a	6.54	261
18-a	n.t.	
19-a	6.71	240
20-a	6.91	243
21-a	6.25	207
22-a	6.05	259
23-a	6.58	203
24-a	6.91	258
25-a	7.07	261
26-a	6.5	248
27-a	6.48	284
28-a	6.96	297
29-a	6.97	317
30-a	n.t.	
31-a	n.t.	
32-a	6.66	347
33-a	6.58	362

n.c.는 pEC₅₀을 계산할 수 없었음을 의미함.

n.t.는 시험하지 않음을 의미함.

[0578]

[0579]

pEC₅₀ 값은 농도-반응 곡선이 평탄역 수준에 도달하지 않은 경우 계산하지 않았다.

[0580]

모든 화합물을 소정 EC₅₀ 농도에서 mGluR2 작동제 글루타메이트의 존재 하에 시험하여 양성 알로스테릭 조절을 결정하였다. pEC₅₀ 값을 8개 이상의 농도의 농도-반응 실험으로부터 계산하였다.

[0581]

B) mGluR2 화합물을 사용한 항경련 연구 (오르토스테릭 작동제 및 화학식 (I)/(I-A)/(I-B)의 화합물)

[0582]

일반

[0583]

시험 화합물 및 용액의 제조

[0584]

최적 유체 부피 대 체액 비로 시험 화합물을 투여하였다. 시험 화합물을 마우스에게 체중 1 g당 0.01 ml의 부피로 투여하였다 (문헌[White H.S., et al., General Principles: Experimental selection, quantification, and evaluation of antiepileptic drugs, in Antiepileptic Drugs, Fourth Edition, R. H. Levy, R.H. Mattson, and B. S. Meldrum, Editors. 1995, Raven Press, Ltd.: New York, pp. 99-110]). 경구 (p.o) 투여한 화합물 6-b를 제외하고, 피하 (s.c.) 투여를 위해, 동물의 등을 따라 피부의 느슨하게 접힌 부분에 시험 화

합물을 투여하였다. (화합물 6-b를 제외한) 시험 화합물에 대해 수행된 각각의 시험에 대해, 최종 화합물 농도를 20% Hp-β-CD 중의 수용액으로서 투여하였다. 화합물 6-b에 대해, 40% Hp-β-CD 스탁 용액을 우선 제조하고, 경구 경로를 통한 시험을 위해 요구되는 농도로 화합물 6-b를 제형화하는 데 이용하였고, 최종 화합물 농도를 20% Hp-β-CD 중의 현탁액으로서 투여하였다. 20% Hp-β-CD 용액을 비히클 그룹에 사용하였다.

[0585] LY-404039의 경우, 최종 화합물 농도를 염수 용액으로서 s.c. 투여하였다.

[0586] 화합물 CAS 1092453-15-0의 경우, 최종 화합물 농도를, 용해 후 10% Hp-β-CD (+NaCl) 비히클 중에서 투여하였다. 최종 레비티라세탐 농도를 복강내 (i.p.) 주사로 투여되는 0.5% 메틸셀룰로오스 (MC) 수용액 중에서 투여하였다.

[0587] 중요 시약

[0588] a) 비히클 용액

[0589] 0.5% 메틸셀룰로오스 (MC)

[0590] 40% 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 (Hp-β-CD) 스탁 용액

[0591] b) 기타 용액

[0592] 플라스틱 점적기 병으로부터 테트라카인 (0.5% 용액 w/v)을 모든 동물의 눈에 점적하였고, 동물은 후속하여 각막 전극을 통해 전기 자극을 받을 것이다.

[0593] 동물 및 동물 사육

[0594] 수컷 성체 CF No 1 알비노 마우스 (26 내지 35 g)를 미국 미시간주 포트리지 소재의 찰스 리버(Charles River)로부터 입수하였다. 동물을 적당한 식이 (프로랩(Prolab) RMH 3000)로 유지하고, 시험을 위하여 짧은 시간 동안 동물을 그의 케이지로부터 꺼낸 것을 제외하고는 음식 및 물에 자유롭게 접근하게 하였다. 실험실에서 새롭게 들어온 동물은 시험에 이용하기 전에 수송 동안 초래된 가능한 음식 및 물 제한을 바로잡기에 충분한 시간을 허용하였다. 모든 마우스를 제어된 습도, 환기 및 제어된 조명 (12시간 켜(on) - 12시간 끄(off))을 갖는 특수하게 제작된 룸에서 플라스틱 케이지 내에 수용하였다. 문헌[the National Council Publication, "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals"]의 권고와 일치하는 방식으로 동물을 수용하고, 급이하고, 취급하였다.

[0595] 최소 운동 장애(Minimal Motor Impairment; MMI)

[0596] 동물의 신경 또는 근육 기능의 명시적인 증상에 대한 동물의 직접적인 관찰의 조합에 의해 급성 MMI를 평가하였다. 마우스에서, 로타로드(rotarod) 방법을 이용하여 최소 근육 또는 신경 장애를 밝혔다. 마우스를 6 rpm의 속도로 회전하는 로드 상에 둘 때, 동물은 긴 기간 동안 그의 평형을 유지할 수 있다. 동물이 1분의 기간 동안 이러한 회전하는 로드에서 3회 떨어질 경우 동물을 중독된 것으로 간주하였다.

[0597] 중간 유효 및 독성 용량 (ED₅₀ 및 TD₅₀)의 결정

[0598] 각각의 시험 화합물에 대한 ED₅₀ 또는 TD₅₀의 결정에서, 투여되는 첫 번째 용량은 보통 성공적인 TPE 결정에 사용된 것과 동일한 용량이다. 사용된 최초 용량이 동물의 50% 초과에서 유효하거나 독성인 경우, 다음 용량은 최초 용량의 1/2일 것이고; 최초 용량이 동물의 50% 미만에서 유효하거나 독성인 경우, 그 후의 용량은 최초 용량의 2배일 것이다. 세 번째 및 네 번째 용량은 고르게 이격된 용량 반응선을 생성하도록 선택되었다. 최소 4개의 점이 0%와 100% 사이에 포함되거나 놓여 있어야 한다.

[0599] TPE 결정

[0600] 일반적으로 4마리 동물의 그룹 각각에 시험 화합물을 투여하고, 각각의 군을 하기 5가지의 시점 중 하나에서 시험하였다: 처리 후 0.25, 0.5, 1, 2, 또는 4h (문헌[White et al. 1995]). TPE를 6 Hz (32 mA) 분석을 이용하여 결정하였다. 최대 보호가 관찰되는 시점 (처리 후 0.25, 0.5, 1, 2, 또는 4h)을 관찰하였고 피크 효과 시간 (Time of Peak Effect; TPE)으로 간주하였다.

[0601] 이 연구에 있어서 결정되거나 이전에 결정된 TPE에서, 몇몇 용량에 걸쳐서 그리고 보호를 거의 또는 전혀 야기하지 않는 용량 내지 완전한 보호를 야기하는 용량을 포함하여, 화합물을 6 Hz 분석 (32 및/또는 44 mA)에서 시험하였다.

- [0602] ED₅₀ 및 95% 신뢰구간 (C.I.)을 실험실에 제공된 컴퓨터 프로그램에서 프로빗(Probit) 분석을 이용하여 계산하였다 (문헌[Finney"Probit Analysis" 34d Ed 1971, London: Cambridge University Press]).
- [0603] pK/pD 분석을 위한 혈청 수집
- [0604] 다양한 시험에서, 동물을 시험 후에 희생시켰으며, 대동맥혈 및/또는 뇌조직 (전체 뇌)을 약물 수준의 정량화용으로 수집하였다. 시험 직후, 동물을 참수하고, 대동맥혈을 K2EDTA를 함유하는 비디 배큐테이너(BD Vacutainer)[®] 내로 수집하고, 원심분리를 할 때까지 얼음 상에서 냉각시켰다. 원심분리 (13000 내지 18000 rpm, 5 내지 7분) 후에, 혈장을 제거하고, 표지된 마이크로센트리퓨지(microcentrifuge) 튜브로 옮기고, -80°C에서 보관하였다. 뇌조직 수집을 위하여, 참수 직후 뇌를 제거하고, 급속 냉동시켰다. 상기 냉동된 샘플을 표지된 원심분리 튜브 내에 넣고, -80°C에서 보관하였다.
- [0605] 마우스에서의 6 Hz 정신운동성 발작 시험
- [0606] 6 Hz 발작 시험을 약품내성(pharmacoresistant) 사지 발작의 모델로서 사용한다. 6 Hz 발작은 페니토인, 카르바아제핀, 라모트리진, 및 토피라메이트에 대한 내성을 나타낸다 (문헌[Barton et al. "Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy"Epilepsy Research 2001, Vol. 47, pp. 217-222]).
- [0607] 6 Hz 정신운동성 발작 시험 방법
- [0608] 마우스에서 각막 자극을 통하여 초점성 발작을 유발하였다 (6 Hz, 0.2 msec의 장방형 펄스, 3초의 지속 시간; 문헌[Barton et al. 2001]). 마우스를 32 mA 또는 44 mA 중 어느 하나에서 시험하였다. 자극 전에, 0.5% 테트라카인의 드롭을 각각의 눈에 적용하였다. 이 분석에서 각막 자극에서 생기는 발작은 최소 간대성 시기, 이어서 정형화된 자동 행동 (실신, 앞다리 간헐성 경련, 수염의 연축, 및 스트라우브 테일(Straub-tail)을 포함함)을 특징으로 한다. 이러한 행동을 나타내지 않는 동물을 보호된 것으로 간주하였다.
- [0609] 실시예 1 - 화합물 1 및 화합물 2를 사용한 연구
- [0610] 1.1. 화합물 번호 1, 화합물 번호 2 및 레비티라세탐을 사용한 병용 연구
- [0611] 우선, 각각의 화합물을, 각각의 화합물의 TPE에 6 Hz 44 mA 시험에서 최소 활성을 나타낸 용량에서 개별적으로 시험하였다. mGluR2 PAM 화합물 및 레비티라세탐이 (개별 시험과 동일한 용량 및 시점에) 조합 투여되었을 때 6 Hz 44 mA 시험에서 거의 완전한 보호가 관찰되었다 (표 2). 이들 화합물 단독 또는 조합에 대한 효능 및 독성 데이터를 기록하는 것에 더하여, 약동학/약동학 분석을 위해 각각의 그룹으로부터 혈장 및 뇌 샘플 둘 모두를 수집하였다. 혈장 및 뇌 샘플 내의 화합물 수준에 의거하면, 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다 (데이터는 도시하지 않음). 요약하면, 화합물 1 및 화합물 2는, 6 Hz 모델에서 레비티라세탐과 양성 약력학적 상호작용을 나타내었는데, 이는 약동학적 상호작용으로 인한 것으로 보이지 않으며, 운동 장애를 증가시키지 않는다 (표 2, 표 2a, 표 2b). LEV의 용량-반응에 대한 화합물 2의 1 용량의 효과를 또한 시험하였다. 표 3에 도시된 바와 같이, LEV를 단독 시험한 때와 비교하여 LEV의 ED₅₀의 약 200배의 변화가 있었다. LEV는 Co No.2의 효력을 다소 증가시키는 것으로 보였다 (표 3).
- [0612] 1.2. 6 Hz 발작 모델에서의 화합물 번호 1과 레비티라세탐 사이의 상호작용의 아이소볼로그래픽 (isobolographic) 분석
- [0613] 6 Hz (44 mA) 분석에서 화합물 번호 1과 LEV의 조합 투여에 대해 아이소볼로그래픽 연구를 행하였다. 연구는 앞서 기술된 방법에 따라 행하였다 (문헌[Madsen et al. 2011]). 초기 ED₅₀ 값을 화합물 번호 1 및 LEV 둘 모두에 대해 결정하고 3가지의 고정 용량 비 조합 (LEV: 화합물 번호 1): 1:3, 1:1, 및 3:1에 대한 이론적 ED₅₀ (±평균의 표준 오차, SEM) 값을 계산하는 데 사용하였다. 사용된 용량은 계산된 ED₅₀ 값에 비례하였다. 예를 들어, 1:1 패러다임을 위해 사용된 용량 비는 0.5 x LEV에 대한 ED₅₀ 및 0.5 x 화합물 번호 1에 대한 ED₅₀에 기초하였다. 유사하게, 1:3 패러다임은 0.25 x LEV에 대한 ED₅₀ 및 0.75 x 화합물 번호 1에 대한 ED₅₀을 사용하였다. 3:1 용량비는 0.75 x ED₅₀ LEV 및 0.25 x 화합물 번호 1에 대한 ED₅₀을 사용하였다. 실험 처리 용량 (표 4 참조)은 이론적 값에 기초하였고 관찰된 효과에 따라 조정하였다. 각각의 고정된 용량 비 조합에 대해 실험적으로 결정된 ED₅₀ (±SEM) 값을 통계적 목적상 이론적 값 (t-검정)과 비교하였다. 실험적으로 결정된 ED₅₀ 값이 이론적

ED₅₀보다 유의하게 더 낮은 경우 용량 비는 부가-초과(supra-additive) (상승작용적)인 것으로 결정되었다. 후속 하여, 6 Hz 발작 시험에서 동일한 페러다임에 대해 실험적 조합 용량을 결정하였다 (하기 표 4). 6 Hz 모델에서 화합물 1 및 레비티라세탐을 사용한 아이소볼로그래픽 연구는 평가된 모든 용량 비에서 유의한 상승작용적 약력학적 상호작용을 나타내며 화합물 1 혈장 수준과 밀접하게 일치한다. 게다가, 평가된 어떠한 용량 비에서도 운동 장애가 관찰되지 않았으며, 이는 상승작용적 약력학적 상호작용이 증가된 운동 중독성을 야기하지 않음을 시사한다.

[0614] 1.3. 화합물 1을 사용한 마우스 각막 킨들링(Corneal Kindling) 모델 및 연구

[0615] 라신(Racine) (문헌[Racine"Modification of seizure activity by electrical stimulation" II. motor seizure" Electroenceph Clin Neurophysiol 1972, 32, pp. 281-294])에 의해 정의된 바와 같이 5회의 연속된 스테이지 5 발작의 기준까지 각막 전극을 사용하여 마우스를 3초, 3 mA, 60 Hz 자극으로 매일 2회 전기적으로 킨들링하였다. 마우스가 안정한 킨들링된 상태에 도달한 후에, 시험 화합물 또는 비히클을 투여하고, 이전에 결정된 TPE에서, 각각의 동물에 상기에 나타낸 전기 자극을 주었다. 자극 후에, 라신 척도 (0 내지 5)로 점수가 매겨진 발작 활동의 존재 또는 부재에 대해 동물을 관찰하였는데, 5는 최고 스테이지의 일어섬(rearing) 및 넘어짐(falling)을 나타낸다. 1 용량의 LEV 및 2 용량의 화합물 번호 1을 각막 킨들링된 발작에 대해 개별적으로 그리고 조합하여 시험하였다. 이러한 모델에서 화합물 1과 레비티라세탐의 조합은 양성 약력학적 상호작용 (하기 표 5 참조)을 시사한다.

[0616] 단독 시험된 화합물에 대한 데이터의 개요가 표 1에 제시되어 있으며 실시예 1에 따라 수행된 연구의 추가적인 결과가 하기 표 2 내지 표 5에 열거되어 있다.

[0617] [표 1]

(p.o. 시험된 화합물 6-b를 제외하고) s.c. 투여 후 mGluR2 PAM 화합물 1, 2, 11, 2-a, 25-a, 6-b 및 LY-404039에 대한 32 mA 및 44 mA에서의 6 Hz 모델에서의 급성 항경련 데이터의 개요. TPE는 피크 효과 시간을 의미하고, CI는 신뢰 구간을 의미하고, s.c.는 피하를 의미하고, p.o.는 경구를 의미하고, n.t.는 시험하지 않았음을 의미한다. TPE는 32 mA 6 Hz 시험에서 결정한다. 효과는 로타로드 시험에서 장애를 야기하지 않는 용량에서 일반적으로 관찰된다. 화합물 11 및 화합물 2-a의 경우에는 반복 실험의 개개의 값이 제공되어 있다. 화합물 25a의 경우에는, 0.25 및 1h 시점 둘 모두를 6 Hz (44mA) 연구에 사용하였다.

화합물 번호	TPE (h)	ED ₅₀ (95% CI) mg/kg, s.c.		발작 점수 (용량)
		32 mA	44 mA	각막 킨들링
11	0.5	4.77 (3.54-6.76) 9.41 (1.53-15.1)	31.5 (15.1 - 47.3)	2.8 (100 mg/kg)
2	0.25	3.83 (1.62 - 6.71)	5.89 (3.89 - 8.45)	3.4 (40 mg/kg)
1	0.5	2.8 (1.3 - 4.3)	10.2 (3.1 - 12.4)	3.7 (20 mg/kg)
25-a	1	7.7 (2.3-18.4)	1 hr TPE: 25.9 (15.5-33.7) 0.25 hr TPE: 29.1 (21.6-39.6)	n.t.
2-a	0.5	44.7 (23.4-80.5) 20.8 (10.0-31.7) 12.2 (8.4-17.4)	100 mg/kg에서 50% 보호 21 (17.9-27.4)	4.4 (100 mg/kg)
6-b	0.5	7.2 (4.2-11.8)	16.1 (13.0-20.1)	n.t.
LY-404039	0.5	10.2 (3.62-12.4)	n.t.	3.1 (100 mg/kg)

[0618]

[0619] [표 1a]

화합물 번호 1에 대한 6 Hz 32 mA TPE 결정의 개요

용량 (mg/kg, s.c.)	시간 (h)	6 Hz 32 mA	운동 장애
10	4	0/4	0/0
	2	0/4	0/0
	1	3/4	0/0
	0.5	4/4	0/0
	0.25	4/4	0/0
5	0.5	8/12	0/0
	0.25	8/12	0/0
2.5	0.5	5/8	0/0
	0.25	1/8	0/0

(6 Hz에서 보호되거나 로타로드에서 중독된 마우스의 수/시험된 수)

[0620]

[0621] [표 1b]

화합물 번호 1에 대한 용량-반응 연구. 화합물 번호 1에 대한 TPE를 미리 결정하였고 0.5 h였다 (표 1a에서 상기에 나타낸 결과). 몇몇 용량의 화합물 번호 1을 이러한 TPE에 투여하고 32 및 44 mA 자극 강도 둘 모두를 사용하여 6 Hz 분석에서 시험하였다.

시험	용량 (mg/kg, s.c.)	보호된 수/시험된 수	로타로드 운동 장애의 수/시험된 수
6 Hz 32 mA	20	8/8	1/8
	10	7/8	0/8
	5	8/12	0/12
	2.5	7/16	0/16
	0.5	1/8	0/8
ED₅₀ (95% CI): 2.8 mg/kg (1.3 내지 4.3)			
6 Hz 44 mA	20	8/8	1/8
	15	7/8	0/8
	10	4/8	0/8
	2.5	0/8	0/8
ED₅₀ (95% CI): 10.2 mg/kg (3.1 내지 12.4)			

[0622]

[0623] [표 2]

마우스 6 Hz, 44 mA 발작 모델에서 화합물 번호 1 및 화합물 번호 2와 레비티라세탐(LEV)의 상호작용의 개요. 결과는 (명시된 시험 화합물 또는 조합 투여 수준에서) 각각의 투여군에서 완전한 보호를 나타내는 마우스의 수 / 시험된 마우스의 총 수로서 열거되어 있다.

	용량	시간 (h)	보호된 수 / 시험된 수	운동 중독 수 / 시험된 수
LEV	10 mg/kg i.p.	1	1/6	0/6
화합물 번호 2 + LEV	3 mg/kg s.c.	0.25	5/6	0/6
화합물 번호 2	3 mg/kg s.c.	0.25	1/6	0/6
LEV	10 mg/kg i.p.	1	1/8	0/8
화합물 번호 1 + LEV	2.5 mg/kg s.c.	0.5	6/8	0/8
화합물 번호 1	2.5 mg/kg s.c.	0.5	0/8	0/8

[0624]

[0625] [표 2a]

레비티라세탐 (LEV)과의 병용 연구에서의 화합물 번호 1의 혈장 및 뇌 수준.
BQL은 정량화 가능 한계 미만을 의미한다.

화합물 번호 1	LEV	혈장 (ng/ml)	화합물 번호 1	혈장 (ng/ml)	6 Hz 보호
6 Hz 44 mA	10 mg/kg	9350	2.5 mg/kg	BQL	예
		8580		244	아니오
		10900		314	예
		10300		382	예
		9780		416	예
		9780		377	예
		13700		2260*	아니오
		10100		607	예
평균혈장수준		10311		657.1 (390)	6/8
평균혈장수준 (비-조합)	1/8	8254	0/8	438	

괄호 () 안에 나타나 있는 평균혈장수준은 통계적 이상점*을 제거하여 계산된다.

[0626]

[0627] [표 2b]

레비티라세탐 (LEV)과의 병용 연구에서의 화합물 번호 2의 혈장 및 뇌 수준.
AQL은 정량화 가능 한계 초과를 의미한다.

화합물 번호 2	LEV	혈장 (ng/ml)	뇌 (ng/ml)	화합물 번호 2	혈장 (ng/ml)	뇌 (ng/ml)	6 Hz 보호
6 Hz 44 mA	10 mg/kg	6450	6290	3 mg/kg	1830	1540	예
		8200	7990		386	1020	예
		3540	4760		4700	1310	예
		3850	NA		467	NA	아니오
		7150	6380		AQL (>500)	1120	예
		3890	3960		2080	1140	예
평균혈장 / 뇌 수준		5513	5876		1893	1226	5/6
평균혈장 / 뇌 수준 (비-조합)	1/6	8750	5773	1/6	1295	1113	

NA -분석에 이용불가능한 샘플

[0628]

[0629] [표 3]

화합물 번호 2 및 레비티라세탐 (LEV) 단독 및 조합에 대한 6 Hz 발작 (44mA)

모델 ED₅₀ 결정. 10 mg/kg의 용량에서 LEV는 화합물 번호 2의 효력을 증가시켰다 (ED₅₀의 약 5배 변화). 3 mg/kg의 용량에서 화합물 번호 2는 LEV의 효능 (100% 보호) 및 효력 (ED₅₀의 약 200배 변화)을 모두 증가시켰다. 도 1은 화합물 번호 2 및 LEV 단독 및 조합에 대한 6 Hz 44mA ED₅₀ 결정에 대한 용량-반응을 나타낸다.

처리	ED ₅₀ (95% CI) mg/kg	최대 효과 (%보호)
화합물 번호 2 단독	6.97 (5.44 - 8.30)	100%
화합물 번호 2 + LEV (10 mg/kg)	1.35 (0.8 - 1.9)	100%
LEV 단독	대략 200	75%
LEV + 화합물 번호 2 (3 mg/kg)	1.0 (0.23 - 2.24)	100%

[0630]

[0631] [표 4]

아이소볼로그래픽 연구에서의 화합물 번호 1 및 레비티라세탐의 결과

군	LEV (mg/kg g i.p.)	f	화합물 번호 1 (mg/kg g s.c.)	f	조합 용량 (mg/kg)	로타로드 운동 중독의 수/ 시험된 수	6 Hz (44 mA) 보호된 수/시험된 수
1:1 패러다 임	181	0. 5	5.1	0.5	93.1	0/8	8/8
	90.5		2.6		46.6	0/8	6/8
	45.3		1.3		23.3	0/8	3/8
	22.6		0.6		11.6	0/8	3/8
ED₅₀ (95% CI; mg/kg): 22.2 (8.4-35.7)							
1:3 패러다 임	45.3	.2 5	3.8	.75	14.2	0/8	8/8
	22.6		1.9		7.1	0/8	4/8
	11.3		1.0		3.6	0/8	2/8
ED₅₀ (95% CI; mg/kg): 5.9 (3.5-8.7)							
3:1 패러다 임	271.5	.7 5	2.6	.25	204.3	0/8	8/8
	135.8		1.3		102.2	0/8	3/8
	67.9		0.6		51.1	0/8	3/8
	33.9		0.3		25.5	0/8	0/8
ED₅₀ (95% CI; mg/kg): 86.3 (56.8-131.4)							

[0632]

[0633] 아이소볼로그래픽 분석 (도 2)은 화합물 번호 1과 레비티라세탐의 조합이 유의하게 양성인 상승작용적 효과를 가져옴을 나타낸다.

[0634] [표 5]

마우스에서의 각막 킨들링 모델에서 화합물 번호 1 및 레비티라세탐 병용 연구의 결과.

화합물(들)	보호된 수/시험된 수	보호된 %	평균 발작 점수
비히클 (20% HPBCD@30', s.c.; 0.5% MC@60', i.p.)	0/10	0%	4.7
LEV 3 mg/kg	5/13	38%	3.3
화합물 번호 1 30 mg/kg	3/12	25%	4.0
LEV 3 mg/kg & 화합물 번호 1 30 mg/kg	10/10	100%	0.6
화합물 번호 1 20 mg/kg	5/16	31%	3.7
LEV 3 mg/kg & 화합물 번호 1 20 mg/kg	7/10	70%	1.9
라신 발작 점수		<u>0 내지 5</u> 0 = 발작 활동 없음 5 = 최대 발작 활동	

[0635]

실시예 2 - 화합물 25-a 및 2-a를 사용한 연구

[0636]

2.1. 화합물 번호 25-a 및 레비티라세탐을 사용한 병용 연구

[0637]

[0638]

레비티라세탐에 대해 1시간의 i.p. 및 화합물 번호 25-a에 대해 1시간의 s.c.의 TPE에서 화합물 둘 모두에 대해 6 Hz 44 mA 시험에서 독립적인 용량-반응 연구를 수행하여 ED₅₀ 값을 결정하였다. 화합물 번호 25-a에 대한 ED₅₀ 값은 25.9 mg/kg였고 레비티라세탐에 대해서는 값이 대략 345 mg/kg인 것으로 평가되었다. 레비티라세탐에 대한 용량-반응을, 10 mg/kg 화합물 번호 25-a (6 Hz 44 mA 모델에서 단독으로는 보호하지 않는 화합물 번호 25-a의 용량)의 동시 투여로 반복하였다. 10 mg/kg 화합물 번호 25-a의 동시 투여는 레비티라세탐 용량-반응에서 4.9 mg/kg의 ED₅₀을 야기하였고 (레비티라세탐 단독과 비교하여 약 70배 더 낮음), 중요하게는 6 Hz 44 mA 발작 모델에서 완전한 보호를 산출하였다. 이러한 결과는 화합물 번호 25-a와 레비티라세탐 사이의 6 Hz 발작 모델에서의 양성 약력학적 상호작용을 시사한다.

[0639] [표 6]

6 Hz (32mA) 분석에서의 화합물 번호 25-a에 대한 피크 효과 시간 결정.

2가지 용량, 10 및 20 mg/kg를 몇몇 시점 (0.25 내지 4h)에 걸쳐 이 연구에 사용하였다. 화합물은 6 Hz 분석에서 0.25h와 1h사이에 가장 큰 정도의 보호를 나타내었으며, 이는 20 mg/kg에서 더욱 분명하였다. 화합물의 혈장 수준은 일반적으로 행동 발작 보호에 상응한다. 0.25h의 TPE를 6 Hz (32 mA) 연구에 사용한 한편, 0.25 및 1h 시점 둘 모두를 6 Hz (44mA) 연구에 사용하였다.

s.c.는 피하를 의미한다.

용량 (mg/kg, s.c.)	시간 (h)	보호된 수/시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수	화합물 번호 25-a 평균 혈장 수준 (ng/mL)
10	0.25	2/4	0/4	10,983 (2,477)
	0.5	1/4	0/4	3,330
	1	1/4	1/4	700
	2	0/4	0/4	256
	4	0/4	0/4	40
20	0.25	4/4	0/4	4,095
	0.5	3/4	1/4	2,800
	1	4/4	1/4	1,765
	2	1/4	0/4	618
	4	1/4	1/4	28

괄호 () 안에 나타나 있는 평균 혈장 수준은 통계적 이상점을 제거하여 계산된다.

[0640]

[0641]

[표 7]

6 Hz 분석에서의 화합물 번호 25-a에 대한 용량-반응 연구(32 mA^a 및 44 mA^b)

CI는 신뢰 구간을 의미한다

시험	용량 (mg/kg, s.c.)	보호된 수/ 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수	화합물 번호 25-a 평균 혈장 수준 (ng/mL)
6 Hz 32 mA	20	8/8	0/8	5,570
	15	3/8	0/8	1,201
	10	4/8	0/8	6,113
	5	4/8	0/8	2,558
	1	1/8	0/8	466
ED₅₀ (95% CI): 7.7 mg/kg (2.3 내지 18.4)				
6 Hz 44 mA	40	7/8	0/8	6,263
	30	3/8	0/8	7,220
	20	2/8	0/8	3,368
	10	0/8	0/8	4,345 (1,526)
	5	0/8	1/8	1,428
ED₅₀ (95% CI): 29.1 mg/kg (21.6 내지 39.6)				

^a 화합물 번호 25-a에 대한 6 Hz 32mA 분석에서의 피크 효과 시간을 결정하였는데 0.25 h였다 (표 1 참조).

^b 화합물 번호 25-a에 대한 6 Hz 44 mA 분석에서 피크 효과 시간은 0.25 h 및 1 h에 대해 유사하였고; 1 h에 대한 결과는 ED₅₀ (95% CI) 25.9 (15.5 - 33.7)를 확인시켜 주었다 (표 1 및 표 6 참조).

괄호 () 안에 나타나 있는 평균 혈장 수준은 통계적 이상점을 제거하여 계산된다.

[0642]

[0643] [표 8]

6 Hz (44 mA) 분석에서의 화합물 번호 25-a와 레비티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구.

약물	용량 (mg/kg, s.c.)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
LEV	200	2/8	0/8
	400	4/9	0/9
	800	10/12	0/12
ED₅₀ (95% CI): 345.4 mg/kg (211.0 내지 485.3)			
LEV + 화합물 번호 25-a 10 mg/kg	200	8/8	1/8
	100	7/8	2/8
	50	5/8	1/8
	10	4/8	0/8
	1	4/8	1/8
ED₅₀ (95% CI): 4.9 (0.0 - 14.2)			

LEV (i.p.)와 조합하여 시험된 화합물 번호 25-a (s.c.) 10 mg/kg - 화합물 번호 25-a 10 mg/kg는 단독으로 투여 시에는 활성이 아니다.

[0644]

[0645]

2.2. 화합물 번호 2-a 및 레비티라세탐을 사용한 병용 연구

[0646]

상기에 화합물 번호 25-a 및 레비티라세탐을 사용한 연구에 대해 기술된 것과 동일한 방식으로, 6 Hz 32 mA 및 44 mA 시험 (하기 표 9) 및 레비티라세탐과의 조합 시험에서 용량-반응 연구를 수행하였다 (표 10a에서 LEV의 용량-반응에 대한 화합물 번호 2-a의 효과 및 하기 표 10b에서 화합물 번호 2-a의 용량-반응에 대한 LEV의 효과)

[0647]

[표 9]

6 Hz 분석 (32 mA 및 44 mA; 0.5 h TPE) 에서의 화합물 번호 2-a에 대한 용량-반응 연구. 0.5 h의 피크 효과 시간은 32 mA 6 Hz 시험 (s.c.)에서 결정되었고 6 Hz (32 mA 및 44 mA) 연구에 사용되었다.

시험	용량 (mg/kg, s.c.)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
6 Hz 32 mA	40	8/8	2/8
	20	6/8	3/8
	10	4/8	0/8
	5	0/8	0/8
	2.5	0/8	1/8
ED₅₀ (95% CI): 12.2 mg/kg (8.4 내지 17.4)			
6 Hz 44 mA	40	8/8	4/8
	20	3/8	0/8
		3/8	0/8
	15	2/8	1/8
	10	0/8	1/8
		0/8	0/8
ED₅₀ (95% CI): 21.0 mg/kg (17.9 내지 27.4)			
TD₅₀: > 40 mg/kg^a			

^a40 mg/kg -(32 mA 및 44 mA 조합) 총 16 개체 중 6 개체가 장애를 가짐.

6 Hz (44mA)에서 LEV와의 병용 연구에 대해 선택된 용량: 화합물 번호 2-a 10 mg/kg.

[0648]

[0649] [표 10a]

6 Hz (44 mA) 분석에서의 화합물 번호 2-a와 레비티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구. 10 mg/kg의 화합물 번호 2-a와 변화하는 용량의 레비티라세탐의 조합.

약물	용량 (mg/kg)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
LEV	200	2/8	0/8
	400	4/9	0/9
	800	10/12	0/12
LEV ED₅₀ (95% CI): 345.4 mg/kg (211.0 내지 485.3)			
LEV + 화합물 번호 2-a 10 mg/kg ^a	200	6/8	1/8
	100	6/8	0/8
	50	6/8	0/8
	25	8/8	0/8
	12.5	5/8	0/8
	6.25	4/8	0/8
	3.125	3/8	1/8
	1.5625	0/8	0/8
LEV ED₅₀ (95% CI): 9.6 mg/kg (1.7 - 21.9)			

^aLEV (i.p.)와의 조합에 시험된 화합물 번호 2-a (s.c.) 10 mg/kg; 화합물 번호 2-a 10 mg/kg는 단독으로 투여시에는 활성이 아니다. 추가적인 LEV (저용량) 대조군을 25 및 6.25 mg/kg에서 시험하였다 (각각 1/8 및 0/6 보호됨).
비히클-처리된 마우스 (0.5% 메틸셀룰로오스 i.p. (1h) / 20% HPBCD s.c. (0.5h))는 보호를 나타내지 않았다 (0/8 보호됨).

[0650]

[0651] [표 10b]

6 Hz (44 mA) 분석에서의 화합물 번호 2-a와 레비티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구. 350 mg/kg의 레비티라세탐과 변화하는 용량의 화합물 번호 2-a의 조합.

약물	용량 (mg/kg)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
LEV (단독) ^a	350	3/8	0/8
LEV 350 mg/kg + 화합물 번호 2-a ^b	20	8/8	2/8
	10	7/8	1/8
	5	7/8	1/8
	2.5	5/8	0/8
	1.25	4/8	0/8
<p>이전의 화합물 번호 2-a ED₅₀ (95% CI): 21.0 mg/kg (17.9 내지 27.4) LEV 조합 화합물 번호 2-a ED₅₀ (95% CI): 1.5 mg/kg (0.1 - 2.7) 효력의 약 14 배 변화</p>			

^a6 Hz (44 mA)에서 앞서 결정된 LEV ED₅₀ (개별적으로 제시됨): 345 mg/kg.

^bLEV (i.p.)와의 조합으로 시험된 화합물 번호 2-a (s.c.) 10 mg/kg; 화합물 번호 2-a 10 mg/kg는 단독으로 투여시에는 활성이 아니다.

추가적인 LEV (저용량) 대조군을 25 및 6.25 mg/kg에서 시험하였다 (각각 1/8 및 0/6 보호됨).

비히클-처리된 마우스 (0.5% 메틸셀룰로오스 i.p. (1h) / 20% HPBCD s.c. (0.5h))는 보호를 나타내지 않았다 (0/8 보호됨).

[0652]

[0653] 10 mg/kg s.c.의 용량에서, 화합물 번호 2-a는 LEV의 효력을 증가시켜서, ED₅₀의 대략 35배의 변화를 가져온다. 이는 양성 약력학 관계 (표 10a)를 시사한다. 350 mg/kg i.p.의 용량에서, LEV는 화합물 번호 2-a의 효력을 증가시켜서, ED₅₀의 대략 14배의 변화를 가져온다. 이는 양성 약력학 관계 (표 10b)를 시사한다.

[0654] 실시예 3 - 화합물 6-b를 사용한 연구

[0655] 3.1. 화합물 번호 6-b 및 레비티라세탐을 사용한 병용 연구

[0656] 레비티라세탐에 대해 1시간의 i.p. 및 화합물 번호 6-b에 대해 0.5시간의 p.o.의 TPE에서 화합물 둘 모두에 대해 6 Hz 44 mA 시험에서 독립적인 용량-반응 연구를 수행하여 ED₅₀ 값을 결정하였다. 화합물 번호 6-b에 대한 ED₅₀ 값은 16.1 mg/kg이었고 레비티라세탐에 대해서는 값이 대략 345 mg/kg인 것으로 평가되었다. 레비티라세탐에 대한 용량-반응을, 10 mg/kg 화합물 번호 6-b (6 Hz 44 mA 모델에서 단독으로는 보호하지 않는 화합물 번호 6-b의 용량)의 동시 투여로 반복하였다. 10 mg/kg 화합물 번호 6-b의 동시 투여는 레비티라세탐 용량-반응에서 2.4 mg/kg의 ED₅₀을 야기하였고(레비티라세탐 단독과 비교하여 약 100배 더 낮음), 중요하게는 6 Hz 44 mA 발작 모델에서 완전한 보호를 산출하였다. 이러한 결과는 화합물 번호 6-b와 레비티라세탐 사이의 6 Hz 발작 모델에서의 양성 약력학적 상호작용을 시사한다.

[0657] 화합물 6-b를 사용하여 수행된 연구의 결과가 하기 표 11 내지 표 13에 열거되어 있다.

[0658] [표 11]

6 Hz (32mA) 분석에서의 화합물 번호 6-b (p.o.)에 대한 피크 효과 시간 결정.

용량 (mg/kg, p.o.)	시간 (h)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
10	0.25	1/4	0/4
	0.5	3/4	0/4
	1	0/4	0/4
	2	1/4	0/4
	4	0/4	0/4
20	0.25	4/4	0/4
	0.5	3/4	0/4
	1	4/4	0/4
	2	0/4	0/4
	4	1/4	0/4

TPE 는 0.5h 인 것으로 결정됨.

[0659]

[0660] [표 12]

6 Hz 분석 (32 mA 및 44 mA; 0.5 h TPE)에서의 화합물 번호 6-b 에 대한 용량-반응 연구.

시험	용량 (mg/kg, p.o.)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
6 Hz 32mA	20	7/8	0/8
	10	6/8	0/8
	5	2/8	0/8
	2.5	1/8	0/8
ED₅₀ (95% CI): 7.2 mg/kg (4.2 내지 11.8)			
6 Hz 44mA	40	8/8	0/8
	20	6/8	0/8
	15	4/8	0/8
	10	0/8	0/8
ED₅₀ (95% CI): 16.1 mg/kg (13.0 내지 20.1)			

[0661]

[0662] [표 13]

6 Hz 분석 (44mA)에서의 화합물 번호 6-b 와 LEV 에 대한 병용 연구.

약물	용량 (mg/kg)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
LEV	200	2/8	0/8
	400	4/9	0/9
	800	10/12	0/12
ED₅₀ (95% CI): 345.4 mg/kg (211.0 내지 485.3)			
LEV + 화합물 번호 6-b 10 mg/kg	200	8/8	0/8
	100	8/8	0/8
	50	5/8	0/8
	10	5/8	0/8
	1	5/8	0/8
ED₅₀ (95% CI): 2.4 (0.0 - 6.4)			

화합물 번호 6-b (p.o.) 10 mg/kg 를 LEV (i.p.)와 조합하여 시험함.

화합물 번호 6-b 10 mg/kg 는, 단독으로 투여 시에는 활성이 아니다.

[0663]

[0664]

실시예 4 - 화합물 LY404039를 사용한 연구

[0665]

3.1. LY404039 및 레비티라세탐을 사용한 병용 연구

[0666]

상기에 이미 기술된 절차에 따라 LY-404039를 단독으로 시험하고 레비티라세탐과 조합하여 시험하였다. LY-404039를 사용하여 수행된 연구의 결과가 표 14 및 표 15에 열거되어 있다.

[0667] [표 14]

6 Hz 분석 (32 mA 및 44 mA)에서의 LY404039 에 대한 용량-반응 연구.

0.5 h의 피크 효과 시간은 32 mA 6 Hz 시험 (s.c.)에서 결정되었고 6 Hz (32 mA 및 44 mA) 연구에 사용되었다.

시험	용량 (mg/kg, s.c.)	보호된수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
6 Hz 32mA	40	8/8	1/8
	20	6/8	1/8
	10	5/8	0/8
	5	1/16	1/16
ED₅₀ (95% CI): 10.9 mg/kg (7.8 내지 15.9)			
6 Hz 44mA	40	7/8	2/8
	20	7/8	1/8
	10	3/8	1/8
	5	0/16	0/16
ED₅₀ (95% CI): 14.1 mg/kg (10.0 내지 20.6) TD₅₀: > 40 mg/kg^a			

^a 40 mg/kg - 총 16 개체 중 3 개체 (32 mA 및 44 mA 조합)가 장애를 가짐.

주: 32 또는 44 mA 에서 비히클 투여 후에는 활동이 관찰되지 않았음.

6 Hz (44 mA)에서 LEV 를 사용한 병용 연구에 대해 선택된 용량: LY404039 5 mg/kg.

[0668]

[0669] [표 15]

6 Hz (44 mA) 분석에서 LY404039와 레비티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구.

약물	용량 (mg/kg)	보호된수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
LEV ^a	200	2/8	0/8
	400	4/9	0/9
	800	10/12	0/12
LEV ED₅₀ (95% CI): 345.4 mg/kg (211.0 내지 485.3)			
LEV + LY404039 5 mg/kg ^b	200	8/8	0/8
	50	6/8	1/8
	20	6/8	2/8
	5	2/8	1/8
LEV ED₅₀ (95% CI): 12.8 mg/kg (2.5 – 25.2)			

^a 앞서 나타낸 LEV 단독, 용량 확인이 화합물 번호 2-a와의 조합에서 수행됨 (앞선 상기 표 참조).

^b LEV (i.p.)와의 조합에서 시험된 LY404039 (s.c.) 5 mg/kg; LY404039 5 mg/kg는 단독으로 투여시에는 활성이 아니다.

추가적인 LEV (저용량) 대조군을 25 및 6.25 mg/kg에서 시험하였다 (각각 1/8 및 0/6 보호됨).

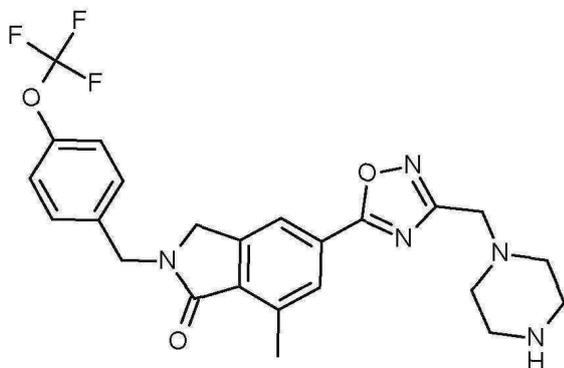
비히클-처리된 마우스 (10% 살균수 - NaCl; s.c., 0.5 h TPE 및 0.5% MC, i.p., 1 h TPE)는 보호도 로타로드 장애도 나타내지 않았다.

[0670]

[0671] 5 mg/kg의 용량에서 LY404039는 LEV의 효력을 증가시켜서, ED₅₀의 대략 27배의 변화를 가져온다. 이는 양성 약력학 관계를 시사한다.

[0672] 실시예 4 - 화합물 CAS 1092453-15-0을 사용한 연구

[0673] 4.1. 2,3-디히드로 -7-메틸 -5-[3-(1-피페라지닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸 -5-일]-2-[[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸]-1H-이소인돌 -1-온 [CAS 1092453-15-0] (국제 공개 제2008150233호, 국제 공개 제2011084098호에 기술됨) 및 레비티라세탐을 사용한 병용 연구



[0674]

[0675] 상기에 이미 기술된 절차에 따라 CAS 1092453-15-0을 단독으로 그리고 레비티라세탐과 조합하여 시험하였다. 실시예 5의 결과가 표 16 및 표 17에 열거되어 있다.

[0676] [표 16]

6 Hz 분석 (32 mA)에서의 CAS 1092453-15-0에 대한 용량-반응 연구

용량 (mg/kg, s.c.)	시간 (h)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
20	0.25	1/4	0/4
	0.5	0/4	0/4
	1	1/4	0/4
	2	0/4	0/4
	4	0/4	0/4
40	0.25	1/4	0/4
	0.5	1/4	0/4
	1	1/4	0/4
	2	0/4	0/4
	4	0/4	0/4
80	0.25	0/4	0/4
	0.5	0/4	0/4
	1	1/4	1/4

[0677]

[0678]

시험된 용량 및 시점에서 낮은 활동이 관찰되었다. 시험된 용량에서 0.25 내지 1 h에서 가장 큰 활동이 있었다. 6 Hz (44 mA) 분석에서 20 mg/kg, s.c, 1h TPE를 사용하여 병용 연구를 수행하였다.

[0679] [표 17]

6 Hz (44 mA) 분석에서 CAS 1092453-15-0와 레비티라세탐 (LEV)에 대한 병용 연구.

약물	LEV 용량 (mg/kg)	보호된 수 / 시험된 수	로타로드 운동 장애의 수 / 시험된 수
LEV ^a	200	2/8	0/8
	400	4/9	0/9
	800	10/12	0/12
LEV ED₅₀ (95% CI): 345.4 mg/kg (211.0 내지 485.3)			
[CAS 1092453-15-0] (20 mg/kg, 단독)		0/8	0/8
LEV + [CAS 1092453-15-0] 20 mg/kg ^b	400	4/8	0/8
	200	5/8	0/8
	50	3/8	0/8
	20	2/8	0/8
	5	1/8	1/8
LEV ED₅₀ (95% CI): 238.9 mg/kg (41.6 – 시험된 최고 용량 초과)			

^a 추가적인 LEV (저용량) 대조군을 25 및 6.25 mg/kg에서 시험하였다 (각각 1/8 및 0/6 보호됨).

^b LEV (i.p.; 1h TPE)와의 조합으로 시험된 [CAS 1092453-15-0] 20 mg/kg (s.c.; 1h TPE); [CAS 1092453-15-0] 20 mg/kg는 단독으로 투여 시에는 낮은 활성을 나타내었고 (6 Hz, 32 mA), 6 Hz (44mA)에서는 시험하지 않았다. 이 화합물은 앞서 기술된 GTPγS 분석에서 시험할 때 시험관 내 EC₅₀ = 562 nM (E_{max} = 197%)을 나타내었고, 래트에서의 생체 외 실험에서 점유(occupancy)가 관찰되지 않았다.

주: 비히클-처리된 동물 (10% HPβCD-NaCl, s.c., 1 h 및 0.5% MC, i.p., 1 h)은 보호도 운동 장애도 나타내지 않았다, N=8.

[0680]

[0681]

현재의 데이터 세트는, mGlu2 PAM 또는 작동제 분자가 6 Hz 동물 모델에서 항경련 활성을 가짐을 나타낸다. ([³⁵S]GTPγS 분석에서 결정할 때) 150 nM이하의 EC₅₀ 효력, 적절한 PK 파라미터 및 뇌 침투성을 갖는 시험된 mGlu2 PAM은, 32 및 44 mA 6 Hz 패러다임 둘 모두에서 활성을 나타내었다. 게다가, 모든 시험된 분자가 LEV와 함께 상승작용적 효과를 나타내었다. 대조적으로, 시험관 내에서 단지 약하게 활성 (EC₅₀ 562 nM)인 분자 CAS 1092453-15-0는 6 Hz 시험에서 활성을 나타내지 않았고, LEV와 상승작용을 나타내지도 않았다.

[0682]

중요하게는, 데이터는, 비견되는 PK 특성 및 적절한 뇌 침투성의 조건 하에서, 시험관 내 EC₅₀ 값을 기준으로 가장 강력한 mGlu2 PAM이 또한 생체 내에서 가장 강력해 보임을 나타내며, 이는 시험관 내 효력과 생체 내 효력이 연관될 수 있음을 시사한다. 더욱이, LEV와의 상승작용적 효과는, 32 mA 모델에서 얻어지는 ED₅₀와 유사하거나 또는 44 mA 패러다임에서 결정되는 ED₅₀ (즉, 분자를 단독으로 시험할 때 44 mA 시험에서 불활성인 용량)와 같이 적어도 2배 더 낮은 mGlu2 PAM 용량에서 일관되게 나타났다.

[0683]

또한 LY404039, mGlu2/3 작동제에 대해서도, 6 Hz 시험 둘 모두에서 활성이 나타났고, 단독 시험 시에는 불활성

이었던 44 mA 모델에서 결정된 ED₅₀보다 3배 낮은 용량에서 상승작용이 나타났다.

- [0684] 6 Hz 44 mA 모델에서 이용가능한 임상전 데이터에 기초하면, 강력한 SV2A 리간드 및 강력한 mGlu2 PAM을 조합하는 것이, SV2A 리간드, 예를 들어 LEV의 중간 유효 용량 또는 ED₅₀을 35 내지 100배 감소시키는 것으로 보인다.
- [0685] 따라서, 이론에 의해 구애되기를 원하지는 않지만, 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 (mGluR2 PAM) 화합물, 특히 ($[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma\text{S}$ 분석에서 결정할 때) 150 nM 이하의 EC₅₀ 효력 (여기서, EC₅₀은 EC₂₀의 글루타메이트의 존재 하에서 얻어지는 농도-반응 곡선에서 최대 효과의 1/2을 제공하는 농도임) 및 적절한 PK 파라미터 및 뇌 침투성을 갖는 mGluR2 PAM 화합물의 양성 알로스테릭 조절자는, 본 발명의 조합의 화합물 (a) 및 화합물 (b) 중 하나 또는 둘 모두의 비-유효 용량에서, SV2A 리간드, 특히 레비티라세탐과의 상승작용적 조합을 가져온다는 것이 시사된다.
- [0686] 따라서, 추가의 실시 양태에서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 조합의 대사 조절형 글루탐산 작동성 수용체 제2아형 (mGluR2 PAM) 화합물의 양성 알로스테릭 조절자는 ($[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma\text{S}$ 분석에서 결정할 때) EC₅₀ 효력이 150 nM 이하인 mGluR2 PAM 화합물로부터 선택되며, 여기서, EC₅₀은 EC₂₀의 글루타메이트의 존재 하에서 얻어지는 농도-반응 곡선에서 최대 효과의 1/2을 제공하는 농도이다.
- [0687] 예상 실시예
- [0688] A) 래트의 생체 내 분석에 있어서의 지배-복종 관계 (Dominant-Submissive Relations; DSR)
- [0689] DSR 분석을 2개의 모델로 분할한다: 조병의 지배 행동 모델의 감소 (RDBM) 및 우울증의 복종 행동 모델의 감소 (RSBM). 지배 동물이 시험 화합물로 처리되는 RDBM은 조병을 치료하는 시험 화합물의 능력을 예측한다. 복종 동물이 시험 화합물로 치료되는 RSBM은 우울증을 치료하는 시험 화합물의 능력을 예측한다.
- [0690] 미국 매사추세츠주 월밍턴 소재의 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories)로부터의 수컷 스프라그 다울리 (Sprague Dawley) 래트 (140 내지 160 g)를 본 분석에 사용한다. 래트 선적물을 2주 간격으로 수취한다. 각 선적물을 5일간의 검역 기간, 1주간의 순화 기간, 및 1주간의 선정 과정을 통과한 후에, 선택된 이들 쌍에 대하여 5주간의 약물 또는 비히클 처리를 행한다.
- [0691] 래트를 케이지당 4 마리를 수용할 것이다. 음식물 접근은 월요일에서 목요일까지의 시험 후에는 매일 1 시간으로 제한시킬 것이다. 금요일의 시험 후에는, 일요일에 다시 단식시킬 때까지, 래트가 자유로이 음식물에 접근할 수 있게 할 것이다. 래트에게 물을 끊지 않을 것이다. 사용된 음식물 박탈 기간은, 래트의 평균 체중이 연구 종료시에 약 300 g일 것이기 때문에, 체중 증가에 거의 영향을 미치지 않을 것이다. 실험의 종료시에, 래트를 단 두하여 희생시키고, 트렁크 (trunk) 혈액 및 뇌를 시험관 내 실험 및 약물 농도 측정을 위해 수집할 것이다.
- [0692] 기본 시험 장치를 래트 1 마리가 한번에 통과할 정도로만 큰 터널과 연결되는 2개의 챔버로 구성한다. 플로어 상의 터널의 중간 지점에는 가당 우유 용기가 있을 것이다. 이러한 기본 장치를 복제하여, 총 4쌍의 래트를 동시에 비디오 트래킹할 수 있다. 카메라는 상이한 색상으로 마크된 래트를 구별할 수 있다. 따라서, 비디오 트래킹을 위해, 한 케이지의 래트 두부를 적색으로, 다른 케이지의 래트 두부를 황색으로 착색할 것이다. 한 번에 단 1마리의 동물이 피더(feeder)에 편하게 접근할 수 있으나, 두 마리의 동물은 5분간의 데일리 세션 (daily session) 시에 우유를 마실 수 있다. 5분간의 데일리 세션 시에, 각 래트가 피더 구역에서 보낸 시간을 비디오 트래킹 소프트웨어로 기록하여, 텍스트 파일로 저장할 것이다.
- [0693] 래트를 쌍으로 무작위로 지정하여 시험을 시작할 것이다. 각 쌍의 멤버를 시험 장치의 반대 챔버에 둘 것이다. 각 동물이 피더 구역에서 보낸 시간을 기록할 것이다. 시험 제 1 주간 (5일간) 동안에는, 동물을 새로운 환경에 길들인다. 세가지 기준이 달성되는 경우에 시험 제 2 주간 동안에 최고 스코어를 갖는 동물에게 지배가 할당될 것이다. 첫째로, 양쪽 동물의 1일 평균 드링킹 스코어 사이에 유의차가 있어야 한다 (양측 t 검정 (two-tailed t-test), P<0.05). 둘째로, 지배 동물 스코어는 복종 동물 스코어보다 적어도 25% 더 커야 한다. 마지막으로, 분리된 상황에서 추정상의 복종 래트가 이의 지배 파트너보다 더 많이 득점하는, 쌍 (pair) 선택 주간 동안의 "역전"이 없어야 한다. 이상적으로, 순화 주간 동안에 또한 최소한의 역전이 있을 것이다. 이들 기준을 달성하는 쌍에 대해서만 본 연구를 계속할 것이다.
- [0694] 지배 및 복종 래트가 피더에서 보낸 시간 사이의 유의차를 그래프패드 프리즘 소프트웨어(GraphPad Prism software; 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 그래프패드 소프트웨어, 인크.(GraphPad Software, Inc.))를 이용

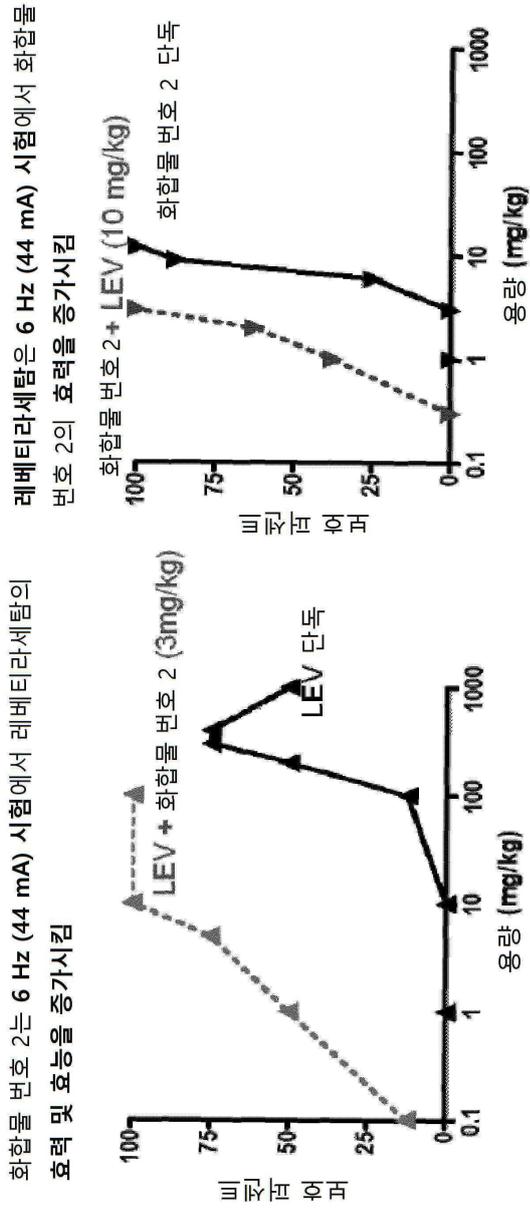
하여 ANOVA에 의해 측정된 다음에, 양측 t 검정 ($P < 0.05$)을 행할 것이다. 쌍을 이룬 동물의 정규화 지배 수준값을 이용하여, 처리군을 비교할 것이다. 지배 수준은 쌍을 이룬 대상 사이의 사회적 관계를 측정하는 값이다. 지배 수준 (DL) = FTD-FTS (여기서, FTD는 지배 래트의 피더 시간이고, FTS는 복종 래트의 피더 시간이다)이다. 하기식에 따라 정규화를 행할 것이다:

- [0695] 지배 수준 (n 주간 (%)) = (지배 수준 (n 주간)) / (지배 수준 (2 주간))
- [0696] 대조군 (지배 및 복종 동물이 둘 모두 비히클로 처리된 래트 쌍)과 처리군 (복종 래트를 약물로 처리하고, 지배 래트를 비히클로 처리함) 사이의 지배 수준의 통계적 유의차를 ANOVA로 측정된 다음에, t 검정을 행할 것이다. 50% 반응 시의 작용 개시 시간값 (AOT-50), 및 최소 및 최대 약물 반응도를 비선형 회귀 분석 (미국 캘리포니아 주 샌디에고 소재의 그래프패드 소프트웨어, 인크.)을 이용한 지배 수준값의 감소에 기초하여 계산할 것이다. 정규화 DL값을 이 계산에 사용하고, 처리 주간에 대한 DL값은 상기 식에 따라 쌍의 제 2 주간 (전처리) 값의 퍼센트로서 정규화할 것이다. 이러한 세팅에 있어서, 약물 반응이 양성인 경우에 DL값이 감소할 것이기 때문에, 최소 반응도 (DL)가 효능에 상응하는 약물 양성 작용을 결정한다. 약물 음성 반응의 경우에는(증상 악화), DL값이 증가할 것이다. 약물이 그러한 활성을 나타내지 않으면, 최대 반응도는 100%를 초과하지 않을 것이다. 대조군 값 (약 100%)보다 상당히 높은 최대 DL값은 약물 음성 활성을 나타낸다.
- [0697] 레비티라세탐 및 mGluR2 PAM/작동제 화합물 (예를 들어, 화합물 2, 2-a, 25-a, 6-b 또는 LY-404039)를 하기에 더욱 상세하게 기술된 절차에 따라 래트 RDBM에서 평가할 것이다.
- [0698] 지배 래트의 그룹을 레비티라세탐 10mg/kg 및 대략 0.05 mg/kg ($n \geq 3$), 0.5 mg/kg ($n \geq 3$), 2.5 mg/kg ($n \geq 3$), 5.0 mg/kg ($n \geq 3$) 및 50.0 mg/kg ($n \geq 3$)의 다양한 농도의 mGluR2 PAM/작동제 화합물로 p.o. QD 처리할 것이다. 지배 래트의 비히클 대조군을 0.5% 메틸셀룰로오스 ($n \geq 3$)로 처리할 것이고 지배 래트의 제2 대조군을 소듐 발프로에이트 30 mg/kg으로 i.p. QD 처리할 것이다 (각각 $n \geq 3$ 의 두 연구로부터 $n \geq 6$).
- [0699] 모든 처리는 시험 약 1시간 전에 투여할 것이다. 모든 처리는 제2 시험 주간 (선택 주간) 후의 토요일에 시작할 것이다. 레비티라세탐 및 mGluR2 PAM/작동제 화합물은 경구로 (p.o.) 투여할 것이다.
- [0700] 지배 동물을 레비티라세탐 10mg/kg 및 mGluR2 PAM/작동제 화합물로 처리할 때, 지배 래트와 복종 래트 사이의 차이는 용량에 따라 처리 1주 또는 2주 후에 사라질 것이다. 유사하게, 지배 동물을 소듐 발프로에이트로 처리할 때, 지배 래트와 복종 래트 사이의 차이는 또한 처리 1주 후에 사라질 것이다. 레비티라세탐 및 mGluR2 PAM/작동제 화합물 또는 소듐 발프로에이트로 처리한 지배 래트의 관대함(permissiveness)이 증가하는 것으로 관찰될 수 있다. 따라서 처리된 지배 래트는 그들의 복종 파트너가 피더에서 보내는 시간을 증가시키는 것을 허용할 것이다.
- [0701] 상이한 약물-용량 효과를 비교하기 위해, 데이터를 초기 대조군 주간 값으로 정규화할 것이다. 제2 주간에 시작하여 5주의 처리 지속 기간에 걸쳐 계속하여, 비히클 처리 래트와 조합 처리 래트 사이의 지배 수준 (DL) 값의 유의차가 있는 경우에, 레비티라세탐 및 mGluR2 PAM/작동제 화합물 조합의 가장 강력한 효과가 관찰될 것이다. 대조적으로 소듐 발프로에이트로 처리될 동물 (30 mg/kg)은 이후의 주간에 효과가 증가하는 제2 처리 주간 후에 감소된 지배 수준을 일관되게 나타낼 것이다.
- [0702] 작용 개시 시간(AOT)을 평가하기 위해, 지배 및 복종 동물 쌍의 피더 시간에 대한 1일 평균값을 플롯하고, 이들 2개의 그룹 간의 유의차를 양측 t 검정을 이용하여 계산할 것이다.
- [0703] 상이한 처리 사이의 작용 개시 시간(AOT)을 비교하기 위해, 작용 개시 시간을 비선형 회귀 피트로부터 평가하였다. 비선형 회귀 모델을 각각의 약물, 조합 및 용량 정규화 1일 DL값에 피팅할 것이다.
- [0704] RDBM에 대한 레비티라세탐 및 mGluR2 PAM/작동제 화합물의 효과는 용량 의존적일 것으로 예상된다.
- [0705] 이러한 분석에서, 레비티라세탐 및 mGluR2 PAM/작동제 화합물의 조합은 지배 행동을 감소시킬 것으로 예상되며, 이는 조합이 항조증제(anti-manic)로서 활성임을 나타낸다.
- [0706] B) 경구용 정제
- [0707] 경구용 조성물의 구체적인 실시 양태로서, 100 mg의 mGluR2 PAM/작동제 화합물을 충분히 미분화된 락토스와 함께 제형화하여, 580 내지 590 mg의 총량을 제공하여, 사이즈 0의 하드 젤 캡슐을 채운다.
- [0708] 진술한 명세서에는, 예시할 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구범위 및 이의 등가물의 범위 내에서 모든 통상적인 변형, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될

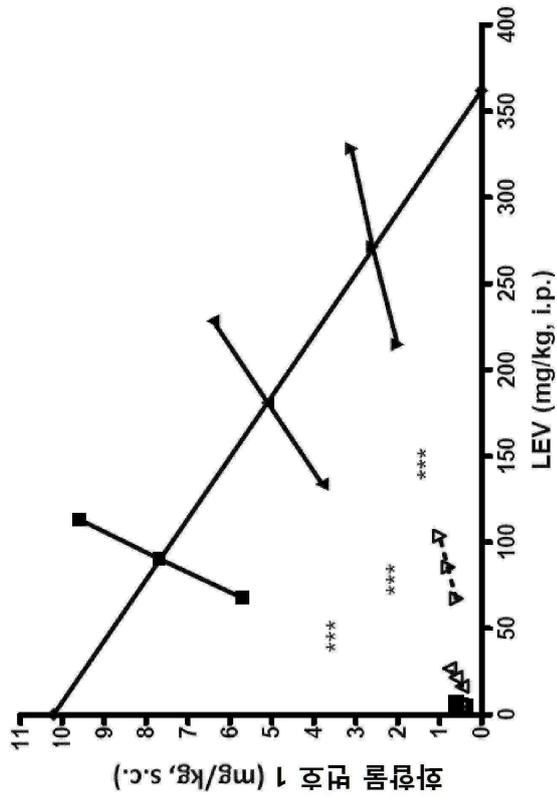
것이다.

도면

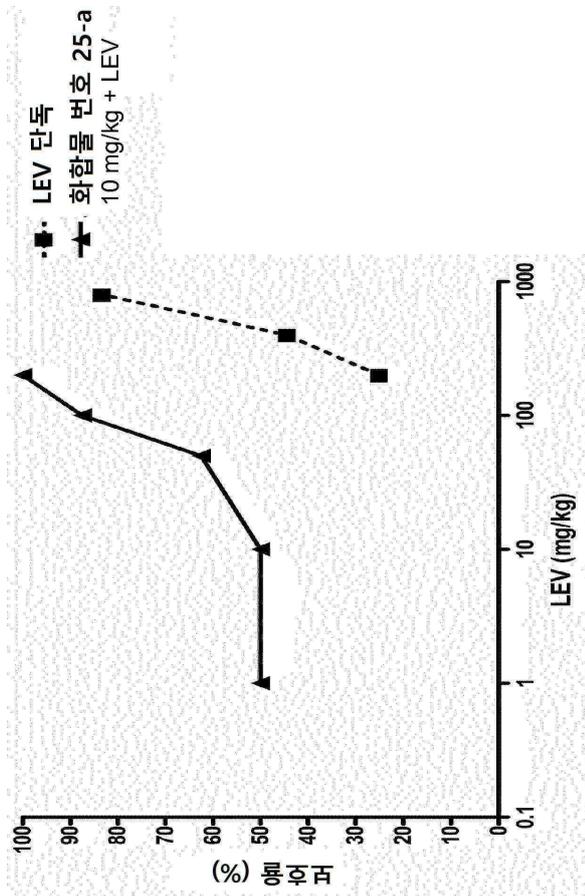
도면1



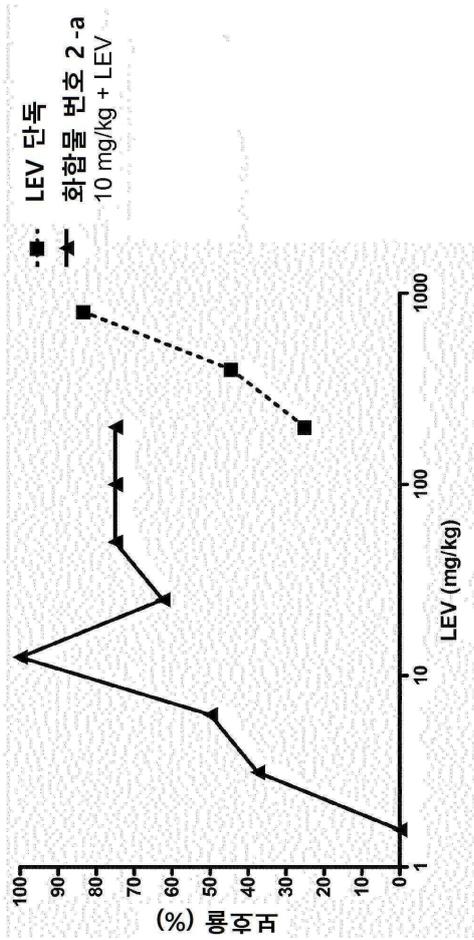
도면2



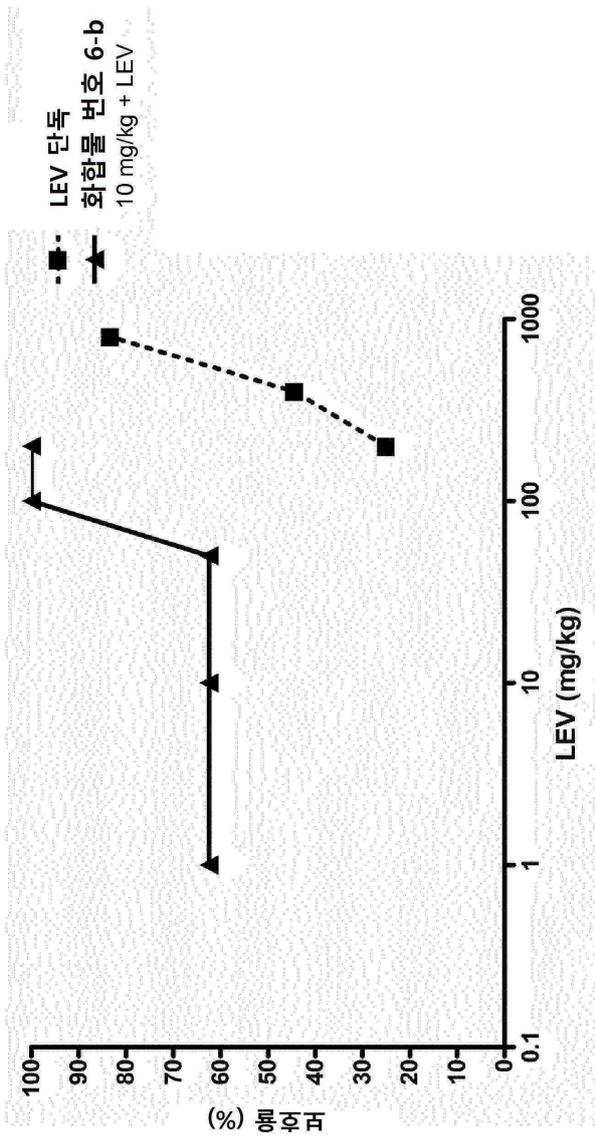
도면3



도면4



도면5



도면6

