

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043291

(13) B9

(12) **ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.1, 2, 6

(48) Дата публикации исправления
2023.06.07, Бюллетень №6'2023

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.05

(21) Номер заявки
202090467

(22) Дата подачи заявки
2018.08.16

(51) Int. Cl. C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)

(54) **ИНДАЗОЛОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАТОРЫ
mGLuR4, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ
ДИСФУНКЦИЙ**

(31) 62/546,290

(32) 2017.08.16

(33) US

(43) 2020.06.18

(86) PCT/US2018/046801

(87) WO 2019/036534 2019.02.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВАНДЕРБИЛТ ЮНИВЕРСИТИ (US)

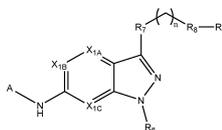
Капстик Рори А., Спиринг Пол К.,
Боллинджер Шон (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)

(72) Изобретатель:
Конн П. Джеффри, Линдслей Крейг В.,
Фэлтс Эндрю, Нисуэндер Коллин М.,

(56) WO-A1-2016123629
WO-A2-2008061109
WO-A2-2008067121

(57) В изобретении предложено соединение формулы



где А представляет собой ; X_{1A} выбран из CH, CR₁ и N; X_{1B} выбран из CH, CR₁ и N; X_{1C} выбран из CH, CR₁ и N; X₂ выбран из CH, CR₁ и N; X₃ выбран из CH, CR₁ и N; X₄ выбран из CH, CR₁ и N; каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют Н, D, ОН, NH₂, галоген, Me; R₆ выбран из Н, CH₃ и CD₃; R₇ выбран из О и -CO-; R₈ выбран из связи, -NH- и -O-; R₉ - циклоалкил, n составляет 0-6; при этом циклоалкил является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют циклопропил, циклобутил, тетрагидропиран, диоксан, тетрагидрофуран, тетрагидропирандиоксид, тетрагидропирандиоксид, морфолин; и при этом он может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей: Н, D, ОН, CONH₂, CHF₂, CF₃, галоген, Me, O-Me, CD₃, CN, а также его фармацевтически приемлемая соль, а также способ лечения дисфункции нейротрансмиссии и болезненных состояний, связанных с активностью mGluR4, у млекопитающего, и фармацевтическая композиция.

B9

043291

043291

B9

Предпосылки создания изобретения

Аминокислота L-глутамат (которая в настоящем описании названа просто глутаматом) является основным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих. В пределах ЦНС глутамат играет ключевую роль в синаптической пластичности (например, длительное потенцирование (основа процессов обучения и запоминания)), двигательном контроле и сенсорном восприятии. В настоящее время существует ясное понимание того, что различные неврологические и психические расстройства, в том числе (но без ограничения ими) шизофрения, общие психозы и нарушения познавательной способности, связаны с дисфункциями глутаматергической системы. Таким образом, модулирование глутаматергической системы является важной терапевтической задачей. Глутамат действует через два различных рецептора: ионотропный и метаботропный глутаматные рецепторы. Первый класс, ионотропные глутаматные рецепторы, состоит из лиганд-активируемых мультисубъединичных ионных каналов, которые опосредуют возбуждающие постсинаптические токи. Идентифицированы три подтипа ионотропных глутаматных рецепторов, и, несмотря на то, что глутамат выполняет роль агониста для всех трех рецепторных подтипов, были обнаружены селективные лиганды, которые активизируют каждый подтип. Ионотропные глутаматные рецепторы называют согласно соответствующим селективным лигандам: каинатные рецепторы, AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота)-рецепторы и NMDA (N-метил-D-аспаратат)-рецепторы.

Глутаматные рецепторы второго класса, называемые метаботропными глутаматными рецепторами (mGluR), представляют собой рецепторы, связанные с G-белками (GPCR), которые, в зависимости от своего местонахождения (пред- или постсинаптические), модулируют высвобождение нейротрансмиттеров или силу синаптической передачи. mGluR, относящиеся к семейству C GPCR, характеризуются крупным (~560 аминокислот) доменом связывания агонистов, по форме напоминающим цветок венериной мухоловки, расположенным на аминоконцевом домене рецептора. Этот уникальный домен связывания агонистов отличает семейство C GPCR от семейства A GPCR и семейства B GPCR, где домены связывания агонистов размещаются в пределах трансмембранной области, охватывающей 7 нитей (7TM), или в пределах внеклеточных петель, соединяющих упомянутые нити с этой областью. В настоящее время идентифицированы, клонированы и секвенированы восемь различных mGluR. Исходя из структурного сходства, первоочередного связывания с внутриклеточными путями передачи сигналов и фармакологии, mGluR были распределены на три группы: группа I (mGluR1 и mGluR5), группа II (mGluR2 и mGluR3) и группа III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8). mGluR группы I связаны через $G\alpha_q/11$ для повышения уровня инозитолфосфата и усиления метаболизма с результирующим повышением уровня внутриклеточного кальция. mGluR группы I занимают, главным образом, постсинаптическое положение и оказывают модуляторное воздействие на активность ионных каналов и возбудимость нейронов. mGluR группы II (mGluR2 и mGluR3) и mGluR группы III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8) занимают, главным образом, предсинаптическое положение, в котором они регулируют высвобождение нейротрансмиттеров, таких как глутамат. mGluR группы II и mGluR группы III соединяются с Gai и соответствующими эффекторами последнего, такими как аденилатциклаза.

mGluR4 принадлежит к группе III подсемейства mGluR и занимает, главным образом, предсинаптическое положение в центральной нервной системе (Benitez et al., 2000; Bradley et al., 1996; Bradley et al., 1999; Mateos et al., 1998; Phillips et al., 1997), где функционирует в качестве ауто- и гетерорецептора с осуществлением регуляции высвобождения как GABA (гамма-аминомасляная кислота), так и глутамата. mGluR4 также демонстрирует низкоуровневую экспрессию в некоторых постсинаптических положениях (Benitez et al., 2000). Многочисленные сообщения указывают на то, что mGluR4 экспрессируется в большинстве участков головного мозга, в частности, в нейронах, которые, как известно, играют ключевую роль в функционировании базальных ганглиев (Bradley et al., 1999; Corti et al., 2002; Kuramoto et al., 2007; Marino et al., 2003a), в процессах обучения и запоминания (Bradley et al., 1996), в зрении (Akazawa et al., 1994; Koulen et al., 1996; Quraishi et al., 2007), в функциях мозжечка (Makoff et al., 1996), в подаче и регуляции гипоталамических гормонов (Flor et al., 1995), в процессах сна и бодрствования (Noriega et al., 2007), а также во многих других. В настоящее время имеется целый ряд сообщений, описывающих роль модуляции mGluR4 при болезни Паркинсона (Battaglia et al., 2006; Lopez et al., 2007; Marino et al., 2005; Marino et al., 2003b; Ossowska et al., 2007; Valenti et al., 2003), при тревоге (Stachowicz et al., 2006; Stachowicz et al., 2004), в воздействии на двигательную активность при потреблении алкоголя (Blednov et al., 2004), коммитировании дифференцирования нейрогенных клеток и выживании нейронов (Saxe et al., 2007), при эпилепсии (Charman et al., 2001; Pitsch et al., 2007; Snead et al., 2000; Wang et al., 2005) и при раке, в частности, медуллобластоме (Iacovelli et al., 2004).

Кроме того, имеются данные о том, что при активировании рецепторов mGluR4 (экспрессируемых островками Лангерганса) может ингибироваться секреция глюкагона (Uehara et al., 2004). Таким образом, активирование mGluR4 может быть эффективным средством лечения расстройств, включающих нарушения глюкозного метаболизма, такие как гипогликемия, диабет второго типа и ожирение.

Имеются также сообщения о том, что активирование mGluR группы III, в частности, mGluR4, может быть эффективным средством лечения нейровоспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз, и заболеваний, имеющих к ним отношение (Besong et al., 2002).

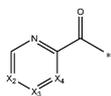
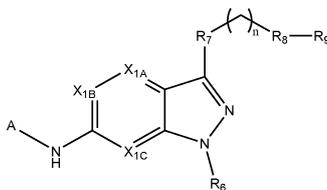
Также имеются сообщения о том, что активирование mGluR группы III, в частности, позитивными аллостерическими модуляторами (PAM) mGluR4, может быть эффективным путем лечения нейровоспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз, и заболеваний, имеющих к ним отношение (Besong et al., 2002; Taylor et al., 2003; Fallarino et al., 2010).

Существует два варианта рецептора mGluR4, которые экспрессируются вкусовыми тканями; так что активирование mGluR4 может использоваться в качестве усилителя вкуса, ингибитора конкретных вкусов или вкусовых веществ, ароматизаторов или других пищевых добавок (Kurihara, 2009; Chaudhari et al., 2009). Основная проблема типичных и атипичных антипсихотических средств заключается в том, что они вызывают катаlepsию в результате чрезмерного угнетения дофаминовых рецепторов (например, вызывают экстрапирамидные побочные эффекты), а также в том, что их длительное применение приводит к поздней дискинезии (TD) (Caroff et al., Neurol. Clin 2011). Позитивные аллостерические модуляторы mGluR4 продемонстрировали высокую эффективность в реверсировании катаlepsии, вызванной галоперидолом, в доклинических моделях с применением грызунов (Niswender et al., ACS Chem. Neurosci., 2016; Jones et al., JPET 2012). Таким образом, позитивные аллостерические модуляторы mGluR4 могут быть полезными в качестве вспомогательной терапии при шизофрении для уменьшения и/или устранения катаlepsии и, возможно, задержки возникновения и/или предотвращения TD.

Несмотря на достижения в исследовании mGluR4, по-прежнему существует дефицит соединений, которые эффективно потенцируют mGluR4, и которые также эффективны для лечения неврологических и психических расстройств, связанных с дисфункцией глутаматергической нейротрансмиссии, и заболеваний и воспалительных расстройств центральной нервной системы, медуллобластом, метаболических расстройств и усиления вкусового ощущения, связанных с глутаматергической дисфункцией и заболеваниями, в которые вовлечен рецептор mGluR4. Кроме того, традиционные модуляторы рецептора mGluR4 обычно имеют неудовлетворительную растворимость в воде и демонстрируют недостаточную биодоступность в ротовой полости. Эти и другие потребности удовлетворены настоящим изобретением.

Сущность изобретения

Согласно одному из аспектов изобретения его предметом являются соединения следующей формулы:



где А представляет собой

X_{1A} выбран из CH, CR₁ и N;

X_{1B} выбран из CH, CR₁ и N;

X_{1C} выбран из CH, CR₁ и N;

X_2 выбран из CH, CR₁ и N;

X_3 выбран из CH, CR₁ и N;

X_4 выбран из CH, CR₁ и N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, галоген,

Me;

R₆ выбран из H, CH₃ и CD₃;

R₇ выбран из O и -CO-;

R₈ выбран из связи, -NH- и -O-;

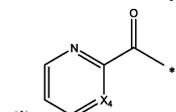
R₉ - циклоалкил,

n составляет 0-6;

при этом циклоалкил является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют циклопропил, циклобутил, тетрагидропиран, диоксан, тетрагидрофуран, тетрагидротиипиран-диоксид, тетрагидротииофендиоксид, морфолин; и при этом он может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей: H, D, OH, CONH₂, CHF₂, CF₃, галоген, Me, O-Me, CD₃, CN;

или его фармацевтически приемлемая соль.

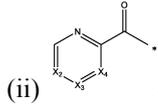
В одном из вариантов реализации А является



(i)

где X₄ выбран из CH и CR₁; и

R₁ выбран из NH₂, F и OH; или

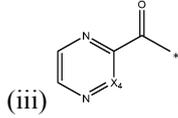


где X₂ выбран из CH и CR₁;

X₃ выбран из CH и CR₁;

X₄ выбран из CH и CR₁; и

R₁ является независимо CH₃, F, Cl, NH₂ или OH; или

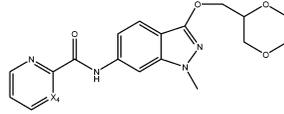


где X₄ выбран из CH и CR₁; и

R₁ выбран из NH₂ и OH.

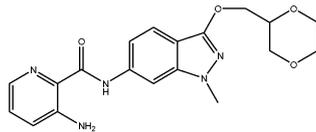
В одном из вариантов реализации гетероциклоалкил является 1,4-диоксаном, тетрагидропираном, диметилтетрагидропираном, тетрагидрофураном, диметилтетрагидрофураном.

В одном из вариантов реализации соединения имеет следующую формулу:

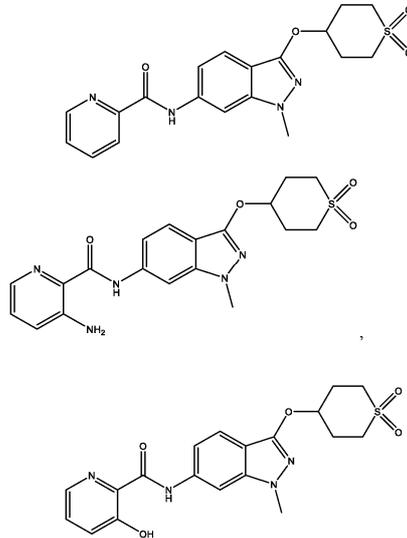


где X₄ - CH или C-NH₂.

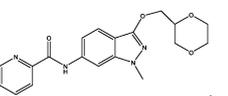
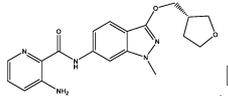
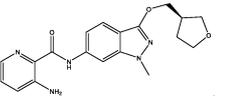
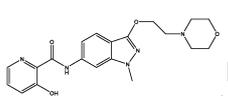
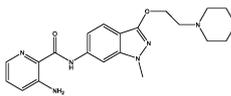
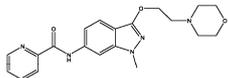
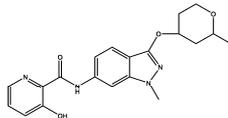
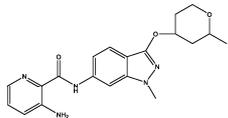
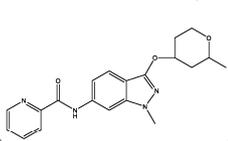
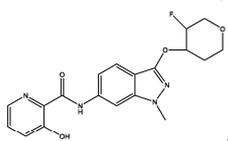
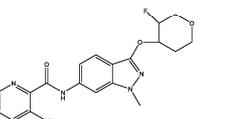
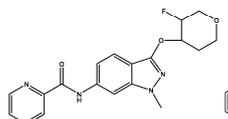
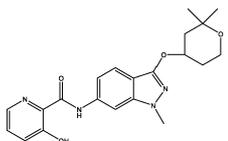
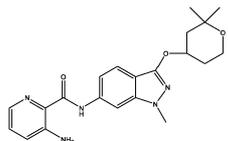
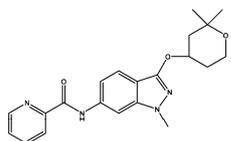
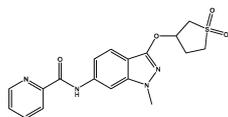
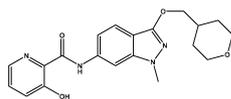
В одном из вариантов реализации соединения имеет следующую формулу:



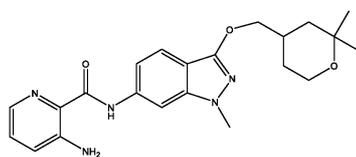
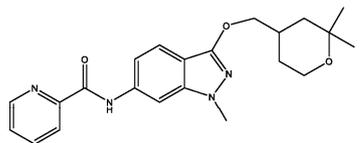
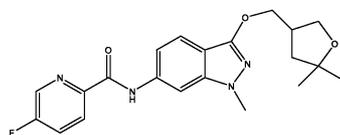
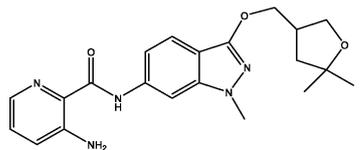
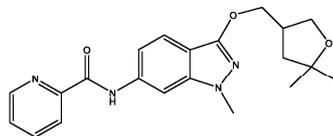
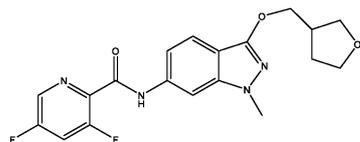
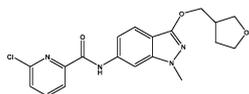
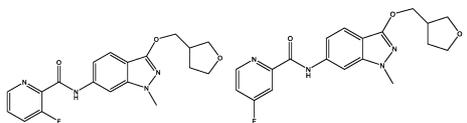
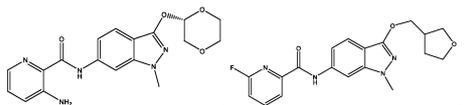
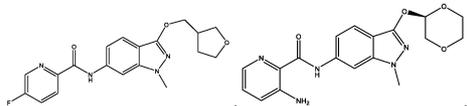
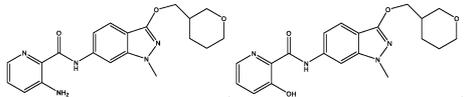
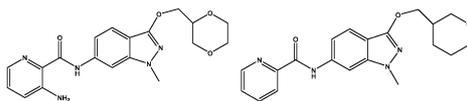
В одном из вариантов реализации соединения имеет одну из следующих формул:

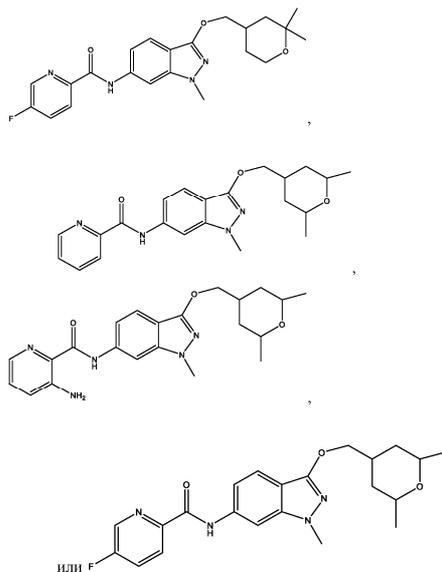


043291

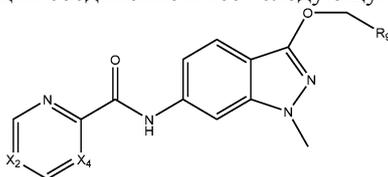


043291





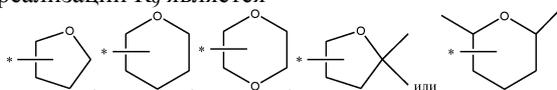
В одном из вариантов реализации соединение имеет следующую формулу:



где X_2 - CH или CR_1 ; X_4 - CH или CR_1 ; R_1 -NH₂ или F;

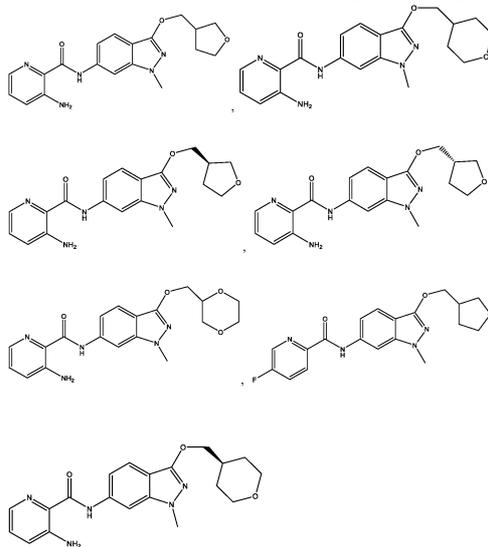
R_9 является 1,4-диоксаном, тетрагидропираном, диметилтетрагидропираном, тетрагидрофураном или диметилтетрагидрофураном.

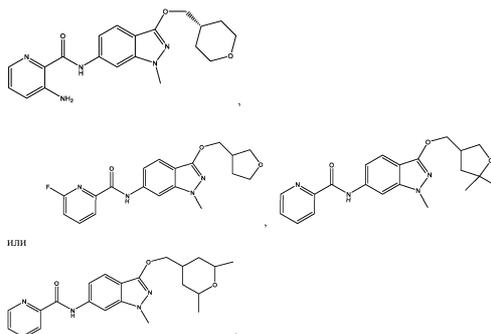
В одном из вариантов реализации R_9 является



а соединением может быть его фармацевтически приемлемая соль.

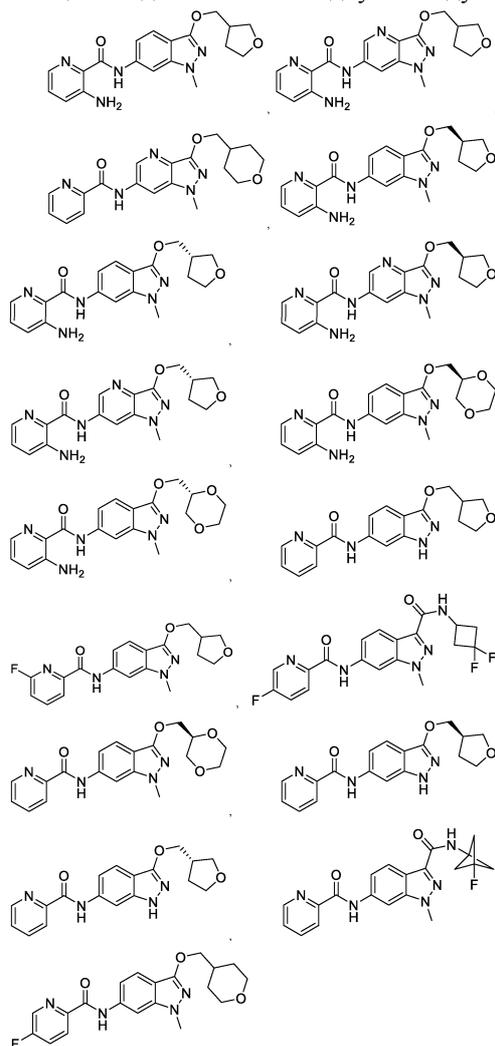
В одном из вариантов реализации соединение имеет одну из следующих формул:





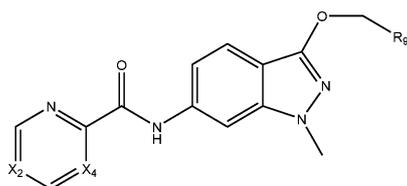
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из вариантов реализации соединения имеет одну из следующих формул:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному аспекту изобретения его предметом является соединение, которое имеет следующую формулу:



где X_2 - CH;

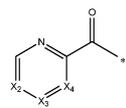
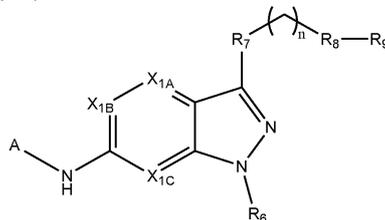
X_4 - CH или CR_1 ;

R_1 - NH_2 ;

R_9 является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, циклобутил, тетрагидропиран;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному аспекту изобретения его предметом является способ лечения дисфункции нейротрансмиссии и болезненных состояний, связанных с активностью mGluR4, у млекопитающего, который включает этап введения млекопитающему по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно режиму дозирования и в количестве, эффективных для лечения упомянутых дисфункции или болезненных состояний у млекопитающего, при этом упомянутое соединение имеет структуру следующей формулы:



где А представляет собой

X_{1A} выбран из CH, CR₁ и N;

X_{1B} выбран из CH, CR₁ и N;

X_{1C} выбран из CH, CR₁ и N;

X₂ выбран из CH, CR₁ и N;

X₃ выбран из CH, CR₁ и N;

X₄ выбран CH, CR₁ и N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, галоген,

Me;

R₆ выбран из H, CH₃ и CD₃;

R₇ выбран из O и -CO-;

R₈ выбран из связи, -NH-, -O-;

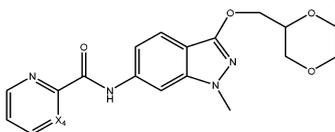
R₉ - циклоалкил,

n составляет 0-6;

при этом циклоалкил является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют циклопропил, циклобутил, тетрагидропиран, диоксан, тетрагидрофуран, тетрагидротиопиран-диоксид, тетрагидротиофендиоксид, морфолин; и

при этом он может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей: H, D, OH, CONH₂, CHF₂, CF₃, галоген, Me, O-Me, CD₃, CN.

Согласно одному из вариантов осуществления упомянутым млекопитающим является человек. Согласно одному из вариантов осуществления упомянутой дисфункцией является болезнь Паркинсона. Согласно одному из вариантов осуществления соединение имеет следующую формулу:



где X₄ - CH или C-NH₂.

Согласно еще одному аспекту изобретения его предметом является фармацевтическая композиция, содержащая одно из определенных выше соединений или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Некоторые дополнительные преимущества этого изобретения будут изложены в описании, приведенном ниже, и некоторые будут понятны из этого описания, или могут быть выявлены при практическом осуществлении настоящего изобретения. Преимущества настоящего изобретения будут воплощены и достигнуты с помощью признаков изобретения и их комбинаций, которые подробно изложены в приложенной формуле изобретения. Следует иметь в виду, что как приведенное выше краткое изложение сущности изобретения, так и приведенное ниже подробное описание изобретения являются только иллюстративными и пояснительными, и не предназначены для ограничения объема этого изобретения.

Краткое описание чертежа

На чертеже показано: А) структура приведенного в качестве примера позитивного аллостерического модулятора mGlu4, пример 131, которая показывает проникновение в ЦНС крысы (Kp=1,6); В) эффективность препарата примера 131 в стандартной PD-модели индуцированной галоперидолом каталепсии относительно контрольного позитивного аллостерического модулятора mGlu4, VU506. В данном

случае галоперидол вводят для индукции каталептического состояния с последующим пероральным введением доз препарата примера 131, которые обращают каталепсию дозозависимым образом, по сравнению с VU506. Таким образом, препарат примера 131 демонстрирует эффективность в модели PD с грызунами (млекопитающими). Также смотри a) Engers, D.W.; Gogliotti, R.D.; Cheung, Y-Y.; Salovich, J.M.; Garcia-Barrantes, P.M.; Daniels, J.S.; Morrison, R.; Jones, C.K.; Blobaum, A.L.; Macor, J.E.; Bronson, J.J.; Conn, P.J.; Lindsley, C.W.; Niswender, C.M.; Hopkins, C.R. 'Discovery, synthesis and pre-clinical characterization of N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine (VU0418506), a novel positive allosteric modulator of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGlu₄)' ACS Chem. Neurosci. 2016, 7, 1192-1200; b) Niswender, C.M.; Jones, C.K.; Bubser, M.; Gray, A.T.; Blobaum, A.L.; Engers, D.W.; Altman, M.K.; O'Brien, D.E.; Rook, J.M.; Rodriguez, A.L.; Loch, M.T.; Daniels, J.S.; Lindsley, C.W.; Hopkins, C.R.; Conn, P.J. 'Development of VU0418506, a positive allosteric modulator that differentiates metabotropic glutamate receptor 4 (mGlu₄) homomeric receptors from mGlu_{2/4} heteromers' ACS Chem. Neurosci., 2016, 7, 1201-1211.

Описание изобретения

Настоящее изобретение может быть более легко понято из приведенного ниже подробного описания изобретения и примеров, включенных в него.

Прежде чем упомянутые соединения, композиции, изделия, системы, устройства и/или способы будут раскрыты и описаны, следует понимать, что они не ограничены конкретными способами синтеза, если не оговорено иное, или конкретными реактивами, если не оговорено иное, поскольку они могут, естественно, быть различными.

Следует также иметь в виду, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена лишь для описания конкретных аспектов изобретения и не предназначена для ограничения. Ниже описаны типичные способы и материалы, используемые при осуществлении или проведении испытаний настоящего изобретения, однако могут быть использованы любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе.

Все публикации, упомянутые в настоящем описании изобретения, включены в него посредством ссылок для раскрытия и характеризования способов и/или материалов, в связи с которыми упоминаются соответствующие публикации. Цитирование в настоящем описании любой публикации касается исключительно информации из нее, предшествующей дате подачи настоящей заявки. Ни одно из положений данного описания не должно рассматриваться как признание того, что настоящее изобретение не может датироваться более ранним числом, чем дата такой публикации, на основании предшествующего изобретения. Более того, указанные даты опубликования могут отличаться от реальных дат опубликования, что может вызвать необходимость их независимого подтверждения.

А. Определения.

Следует отметить, что использованные в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа охватывают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, термины "функциональная группа", "алкил" или "остаток" охватывают композиции из двух или нескольких таких функциональных групп, алкилов или остатков, и т.п.

Диапазоны могут быть представлены в настоящем описании как от "приблизительно" одного конкретного значения и/или до "приблизительно" другого конкретного значения. В случае представления такого диапазона, другой вариант осуществления изобретения включает в себя также значения от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогично, когда значения представлены в виде примерных величин, при использовании вышеупомянутого определения "приблизительно" следует иметь в виду, что упомянутое конкретное значение также образует другой вариант осуществления изобретения. Кроме того, следует также иметь в виду, что конечные точки каждого из диапазонов являются значащими как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Следует также иметь в виду, что в данном описании раскрыт ряд значений, и что каждое значение раскрыто в данном описании также и как "приблизительное" значение, и это конкретное значение приведено в дополнение к упомянутому точному значению.

Например, если раскрыто значение "10", то раскрыто также значение "приблизительно 10". Следует понимать также, что раскрыта каждая единица между двумя конкретными единицами. Например, если раскрыты 10 и 15, то в этом случае раскрыты также 11, 12, 13 и 14.

В значении, применяемом в этом описании, термины "факультативный" или "факультативно" означают, что описываемое затем явление или обстоятельство может происходить или не происходить, и что настоящее описание включает случаи, когда упомянутое явление или обстоятельство происходит, и случаи, когда упомянутое явление или обстоятельство не происходит.

В значении, применяемом в этом описании, термин "аллостерический модулятор рецептора" означает любое экзогенно введенное соединение или вещество, которое прямо или косвенно повышает активность любой формы (например, гомомерную, гетеромерную, олигомерную активность или взаимодействие с другими белками или кеточными компонентами) рецептора в присутствии или при отсутствии эндогенного лиганда (такого как глутамат, L-серин-О-фосфат (L-SOP), другие эндогенные лиганды, другие нейромедиаторы и т.п.) в организме животного, в частности, млекопитающего, например, человека. Упомянутый термин "позитивный аллостерический модулятор рецептора" охватывает соединение,

которое является "аллостерическим потенциатором рецептора" или "аллостерическим агонистом рецептора"/"позитивным аллостерическим модулятором аллостерического агониста рецептора", а также соединение, обладающее смешанной активностью и как "аллостерический потенциатор рецептора", и как "аллостерической агонист mGluR рецептора".

В значении, применяемом в этом описании, термин "аллостерический потенциатор рецептора" означает любое экзогенно введенное соединение или вещество, которое прямо или косвенно усиливает реакцию любой формы (например, гомомерную, гетеромерную, олигомерную активность или взаимодействие с другими белками или клеточными компонентами) рецептора, вызванную эндогенным лигандом (таким как глутамат, L-серин-О-фосфат (L-SOP), другие эндогенные лиганды, другие нейромедиаторы и т.п.), в случае, если он связывается с аллостерическим сайтом рецептора любой формы в организме животного, в частности, млекопитающего, например, человека. Упомянутый аллостерический потенциатор рецептора связывается с сайтом, отличающимся от ортостерического сайта (аллостерический сайт), и позитивно усиливает реакцию рецептора на агонист. Поскольку предусматривается вызывание меньшей десенсibilизации рецептора, активность соединения в качестве аллостерического потенциатора рецептора может обеспечить преимущества по сравнению с применением чистого аллостерического агониста рецептора. Такими преимуществами могут быть, например, повышенный резерв безопасности, более высокая переносимость, сниженная вероятность неправильного или ошибочного употребления и сниженная токсичность.

В значении, применяемом в этом описании, термин "позитивный аллостерический модулятор агониста рецептора" означает любое экзогенно введенное соединение или вещество, которое прямо усиливает активность любой формы (гомомерную, гетеромерную, олигомерную активность или взаимодействие с другими белками или клеточными компонентами) рецептора при отсутствии эндогенного лиганда (такого как глутамат, L-серин-О-фосфат (L-SOP), другие эндогенные лиганды, другие нейромедиаторы и т.п.) в организме животного, в частности, млекопитающего, например, человека. Упомянутый аллостерический агонист рецептора связывается с аллостерическим участком глутаматного рецептора и оказывает непосредственно влияние на ортостерический сайт рецептора. Термин "позитивный аллостерический потенциатор рецептора" имеет отношение к любому экзогенно введенному соединению или веществу, которое прямо или опосредованно усиливает активность рецептора в присутствии или при отсутствии эндогенного лиганда (такого как глутамат, L-серин-О-фосфат (L-SOP), другие эндогенные лиганды, другие нейромедиаторы и т.п.) у животного, в частности, млекопитающего, например, человека. Термин "позитивный аллостерический модулятор рецептора" охватывает соединение, которое является "аллостерическим потенциатором рецептора" или "аллостерическим агонистом рецептора", а также соединение, которое имеет смешанную активность и как "аллостерический потенциатор рецептора", и как "аллостерической агонист рецептора mGluR".

Согласно некоторым аспектам раскрытых способов перед этапом введения у субъекта диагностируют необходимость лечения одного или более неврологических и/или психических расстройств и/или любого иного болезненного состояния, связанного с глутаматергической дисфункцией. Согласно некоторым аспектам раскрытого способа перед этапом введения у субъекта диагностируют необходимость потенцирования активности метаботропных глутаматных рецепторов. Согласно некоторым аспектам раскрытого способа перед этапом введения у субъекта диагностируют необходимость частичного агонизма активности метаботропных глутаматных рецепторов. Согласно некоторым аспектам раскрытые способы могут также включать этап идентификации субъекта, нуждающегося в лечении раскрытого расстройства.

В значении, применяемом в этом описании, термин "лечение" означает оказание медицинской помощи пациенту для излечения, уменьшения интенсивности симптомов, стабилизации или предотвращения заболевания, патологического состояния или расстройства. Этот термин охватывает активное лечение, т.е. лечение, конкретно направленное на достижение положительной динамики заболевания, патологического состояния или расстройства, а также охватывает каузальное лечение, т.е. лечение, направленное на ликвидацию причины связанного заболевания, патологического состояния или расстройства. Кроме того, этот термин охватывает паллиативное лечение, т.е. лечение, предназначенное скорее для облегчения тяжести симптомов, а не для излечения заболевания, патологического состояния или расстройства; превентивное лечение, т.е. лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное угнетение развития связанного заболевания, патологического состояния или расстройства; и поддерживающее лечение, т.е. лечение, применяемое для дополнения другого специфического лечения, направленного на достижение положительной динамики заболевания, патологического состояния или расстройства.

В значении, применяемом в этом описании, термин "предотвращать" или "предотвращение" означает устранение, предотвращение, избегание, предупреждение, остановку или воспрепятствование возникновению какого-либо случая, в частности, предваряющим действием. Следует понимать, что в случае использования в настоящем описании одного из терминов "снижать", "угнетать" или "предотвращать", если конкретно не указано иное, применение двух других из этих терминов также явно подразумевается.

В значении, применяемом в этом описании, термин "диагностированный" означает подвергнутый

объективному обследованию специалистом, например, врачом, с обнаружением состояния, которое может быть выявлено или излечено соединениями, композициями или способами, раскрытыми в настоящем описании. Например, термин "диагностированный с расстройством, излечиваемым потенцированием активности mGluR4" означает подвергнутый объективному обследованию специалистом, например, врачом, с обнаружением состояния, которое может быть диагностировано, или подвергнуто лечению соединением или композицией, которые могут положительно потенцировать активность mGluR4. В качестве другого примера, термин "диагностированный с необходимостью потенцирования активности mGluR4" означает подвергнутый объективному обследованию специалистом, например, врачом, с обнаружением состояния, характеризуемого аномальной активностью mGluR4. Такой диагноз может быть связан с расстройством, таким как болезнь Паркинсона и т.п., как обсуждается в настоящем описании.

В значении, применяемом в этом описании, термин "идентифицированный как нуждающийся в лечении по поводу расстройства" или подобный означает отбор субъекта, основанный на необходимости лечения расстройства. Например, субъект может быть идентифицирован как нуждающийся в лечении расстройства (например, расстройства, связанного с активностью mGluR4) на основании более раннего диагноза, поставленного специалистом, и в последующем подвергнут лечению по поводу упомянутого расстройства. Предусматривается, что идентификация, согласно одному из аспектов настоящего изобретения, может осуществляться лицом, отличающимся от лица, поставившего диагноз. Согласно другому аспекту настоящего изобретения также предусматривается, что назначение может осуществляться лицом, которое в последующем будет осуществлять применение лекарственного средства.

В значении, применяемом в этом описании, термин "диагностированный с необходимостью потенцирования активности метаботропного глутаматного рецептора" означает подвергнутый объективному обследованию специалистом, например, врачом, с обнаружением состояния, которое можно диагностировать или можно подвергнуть лечению посредством потенцирования активности метаботропного глутаматного рецептора.

В значении, применяемом в этом описании, термин "диагностированный с необходимостью частичного агонизма активности метаботропного глутаматного рецептора" означает подвергнутый объективному обследованию специалистом, например, врачом, с обнаружением состояния, которое можно диагностировать или можно подвергнуть лечению с применением частичного агонизма активности метаботропного глутаматного рецептора.

В значении, применяемом в этом описании, термин "диагностированный с необходимостью лечения одного или нескольких неврологических и/или психических расстройств или любого болезненного состояния, связанного с дисфункцией глутаматных рецепторов" означает подвергнутый объективному обследованию специалистом, например, врачом, с обнаружением одного или нескольких неврологических и/или психических расстройств, связанных с дисфункцией глутаматных рецепторов.

В значении, применяемом в этом описании, термин "введение" означает любой способ доставки фармацевтического препарата в организм субъекта. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области и охватывают, но без ограничения ими, пероральное введение, трансдермальное введение, введение посредством ингаляции, назальное введение, местное введение, интравагинальное введение, введение в глаза, внутриушное введение, интрацеребральное введение, ректальное введение и парентеральное введение, в том числе инъекции, такое как внутривенное введение, внутриартериальное введение, внутримышечное введение и подкожное введение. Введение может быть непрерывным или прерывистым. Согласно различным аспектам настоящего изобретения препарат можно вводить терапевтически, т.е. вводить для лечения существующего заболевания или состояния. Согласно различным дополнительным аспектам настоящего изобретения препарат можно вводить профилактически, т.е. вводить для предотвращения заболевания или состояния.

В значении, применяемом в этом описании, термин "эффективное количество" означает количество, достаточное для достижения желаемого результата или оказания воздействия на нежелательное состояние. Например, термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для достижения желаемого терапевтического результата или оказания воздействия на нежелательные симптомы, однако, как правило, недостаточное для причинения негативных побочных эффектов. Уровень конкретной терапевтически эффективной дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе расстройства, подвергаемого лечению, и тяжести упомянутого расстройства; конкретной примененной композиции, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона пациента; времени введения; пути введения; скорости выведения конкретного примененного соединения; продолжительности лечения; лекарственных препаратов, примененных в комбинации или одновременно с конкретным примененным соединением, и аналогичных факторов, хорошо известных в медицине. Например, в данной области предусматривается возможность начала введения соединения в дозах, величина которых меньше необходимых для достижения желаемого терапевтического эффекта, с постепенным увеличением дозы до достижения желаемого эффекта. При необходимости эффективная суточная доза может быть разделена на некоторое количество более мелких доз для облегчения введения. Следовательно, разовая доза композиций может содержать такие количества или их долинные единицы, которые составляют суточную дозу. Схему применения может корректировать врач в случае каких-либо

противопоказаний. Схема применения может варьировать, и лекарственный препарат можно вводить один или несколько раз в сутки в течение одного или нескольких дней. Рекомендации относительно соответствующих схем применения для фармацевтических препаратов данных классов можно найти в литературе. Согласно различным аспектам этого изобретения препарат можно вводить в "профилактически эффективном количестве", т.е. в количестве, эффективном для предотвращения заболевания или состояния.

В значении, применяемом в этом описании, термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для восстановления до стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением. К примерам приемлемых водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей относятся вода, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), карбоксиметилцеллюлоза и их приемлемые смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и сложные органические эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, применением материалов для формирования покрытия, таких как лецитин, поддержанием необходимого размера частиц в случае дисперсий и применением поверхностно-активных веществ. Эти композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов можно достичь посредством включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, таких как парабен, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т.п. Может также возникнуть необходимость включения изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированное абсорбирование фармацевтической формы для инъекций может быть достигнуто путем включения веществ, таких как моностеарат алюминия и желатин, которые замедляют абсорбцию. Депо-формы для инъекций получают путем изготовления микроинкапсулированных матриц лекарственного препарата в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид, сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Скорость выделения лекарственного препарата можно регулировать в зависимости от соотношения лекарственного препарата и полимера и природы конкретного используемого полимера. Депо-композиции для инъекций также получают путем заключения лекарственного препарата в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями тела. Композиции для инъекций можно стерилизовать, например, путем фильтрования через бактериальный фильтр или путем включения стерилизующих веществ в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Приемлемые инертные носители могут включать сахара, такие как лактоза. Желательно, чтобы по меньшей мере 95 мас.% частиц активного ингредиента имели эффективный размер частиц от 0,01 мкм до 10 мкм.

Термин "остаток химического соединения" в значении, применяемом в этом описании и формуле изобретения, обозначает составляющую, представляющую собой продукт, полученный из упомянутого химического соединения в конкретной реакционной схеме или последующей композиции или химическом продукте, независимо от того, действительно ли упомянутая составляющая получена из химического соединения. Так, остаток этиленгликоля в полиэфире означает одну или несколько единиц $-OCH_2CH_2O-$ в сложном полиэфире, независимо от того, применялся ли этиленгликоль для получения сложного полиэфира. Подобным же образом, остаток себациновой кислоты в сложном полиэфире означает одну или несколько составляющих $-CO(CH_2)_8CO-$ в сложном полиэфире, независимо от того, был ли упомянутый остаток получен посредством реагирования себациновой кислоты или ее сложного эфира с целью получения сложного полиэфира.

В значении, применяемом в этом описании, термин "замещенный" охватывает все возможные заместители органических соединений. В общем случае к возможным заместителям относятся ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, а также ароматические и неароматические заместители органических соединений. К иллюстративным заместителям относятся, например, заместители, которые описаны ниже. Возможных заместителей может быть один или несколько, и они могут быть одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. Для целей этого описания гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые возможные заместители органических соединений, описанные в настоящем изобретении, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Следует иметь в виду, что настоящее описание не ограничено каким-либо образом возможными заместителями органических соединений. Кроме того, термины "замещение" или "замещенный" содержат прямо не выраженное условие, что такое замещение соответствует возможной валентности замещенного атома и заместителя и что следствием замещения является получение стабильного соединения, например, соединения, которое не подвергается спонтанной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.п. Все раскрытые соединения или заместители считаются замещенными или незамещенными. Другими словами, в случае, если R_9 представляет собой гетероарил, считается, что гетероарил охватывает замещенный или незамещенный гетероарил.

Символы "A¹", "A²", "A³" и "A⁴" используются в настоящем описании как общие символы для пред-

ставления различных конкретных заместителей при определении различных терминов. Эти символы могут означать любой заместитель, без ограничения заместителями, раскрытыми в настоящем описании, и когда они определены как определенные заместители в одном случае, в другом случае они могут быть определены как какие-то другие заместители.

Термин "алкил" в значении, применяемом в этом описании, представляет собой разветвленную или неразветвленную насыщенную углеводородную группу, имеющую от 1 атома углерода до 24 атомов углерода, такую как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, втор-пентил, неопентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, додецил, тетрадецил, гексадецил, эйкозил, тетракозил и т.п. Алкильная группа может быть циклической или ациклической. Алкильная группа может быть разветвленной или неразветвленной. Алкильная группа может также быть замещенной или незамещенной. Например, алкильная группа может быть замещена одной или более группами, в том числе, но без ограничения ими, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкоксигруппой, аминогруппой, простым эфиром, галогенидом, гидроксилом, нитрогруппой, силилом, сульфоксогруппой или тиолом, как раскрыто в этом описании. "Низшая алкильная" группа представляет собой алкильную группу, имеющую от одного до шести (например, от одного до четырех) атомов углерода.

Термин "алкил", используемый в настоящем описании, обычно обозначает как незамещенные алкильные группы, так и замещенные алкильные группы; однако замещенные алкильные группы в настоящем описании конкретно определяются и путем указания конкретного заместителя или конкретных заместителей алкильной группы. Например, термин "галогенированный алкил" конкретно обозначает алкильную группу, замещенную одним или более галогенидами, например, фтором, хлором, бромом или йодом. Термин "алкоксиалкил" конкретно обозначает алкильную группу, замещенную одной или более алкоксигруппами, как описано ниже. Термин "алкиламиногруппа" конкретно обозначает алкильную группу, замещенную одной или более аминогруппами, как описано ниже, и т.д. Когда термин "алкил" используется в одном случае, а конкретный термин, такой как "алкиловый спирт" используется в другом случае, это не означает, что термин "алкил" не охватывает также и конкретные термины, такие как термин "алкиловый спирт" и т.п.

Эта практика также применяется по отношению к другим группам, упомянутым в этом описании. Другими словами, несмотря на то, что термин, такой как "циклоалкил", обозначает как незамещенные, так и замещенные циклоалкильные составляющие, в этом описании замещенные составляющие могут, в дополнение к этому, быть конкретно определены; например, конкретный замещенный циклоалкил может, быть обозначен как "алкилциклоалкил". Аналогично, замещенная алкоксигруппа может быть конкретно обозначена, например, как "галогенированная алкоксигруппа", конкретный замещенный алкенил может быть обозначен, например, как "алкениловый спирт", и т.п. Кроме того, практика применения общего термина, такого как "циклоалкил", и конкретного термина, такого как "алкилциклоалкил", не означает, что конкретный термин не охватывается также общим термином.

Термин "циклоалкил" в значении, применяемом в этом описании, обозначает неароматический цикл на основе углерода, состоящий из по меньшей мере трех атомов углерода. К примерам циклоалкильных групп относятся, но без ограничения ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и т.п. Термин "гетероциклоалкил" обозначает разновидность циклоалкильной группы, как определено выше, и охватывается значением термина "циклоалкил", в котором по меньшей мере один из упомянутых атомов углерода цикла заменен гетероатомом, таким как, но без ограничения ими, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещены одной или более группами, в том числе, но без ограничения ими, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкоксигруппой, аминогруппой, простым эфиром, галогенидом, гидроксилом, нитрогруппой, силилом, сульфоксогруппой или тиолом, как раскрыто в этом описании.

Термин "полиалкиленовая группа" в значении, применяемом в этом описании, обозначает группу, имеющую две или несколько групп CH_2 , связанных между собой. Полиалкиленовая группа может быть представлена формулой $-(\text{CH}_2)_a-$, где "a" - целое число от 2 до 500.

Термины "алкоксигруппа" и "алкоксил" в значении, применяемом в этом описании, обозначают алкильную или циклоалкильную группу, связанную через простую эфирную связь; т.е. "алкоксигруппа" может быть определена как $-\text{OA}^1$, где A^1 - алкил или циклоалкил, как определено выше. Термин "алкоксигруппа" также охватывает полимеры алкоксигрупп, как описано выше; т.е. алкоксигруппа может быть простым полиэфиром, таким как $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ или $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$, где "a" - целое число от 1 до 200, и A^1 , A^2 и A^3 - алкильные и/или циклоалкильные группы.

Термин "алкенил" в значении, применяемом в этом описании, обозначает углеводородную группу из 2-24 атомов углерода со структурной формулой, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Асимметричные структуры, такие как $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$, охватывают как E-, так и Z-изомеры. В этом описании это может предполагаться в структурных формулах, в которых присутствует асимметричный алкен, или может быть явно показано символом связи $\text{C}=\text{C}$. Алкенильная группа может быть замещена одной или больше группами, в том числе, но без ограничения ими, факуль-

тативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкоксигруппой, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, аминогруппой, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксигруппой, кетоном, азидом, нитрогруппой, силилом, сульфооксогруппой или тиолом, как раскрыто в этом описании.

Термин "циклоалкенил" в значении, применяемом в этом описании, обозначает неароматический цикл на основе углерода, состоящий из по меньшей мере трех атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, т.е. С=C. К примерам циклоалкенильных групп относятся, но без ограничения ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, норборненил и т.п. Термин "гетероциклоалкенил" означает разновидность циклоалкенильной группы, как определено выше, и охватывается значением термина "циклоалкенил", в котором по меньшей мере один из атомов углерода цикла заменен гетероатомом, таким как, но без ограничения ими, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещены одной или более группами, в том числе, но без ограничения ими, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкоксигруппой, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, аминогруппой, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксигруппой, кетоном, азидом, нитрогруппой, силилом, сульфооксогруппой или тиолом, как раскрыто в этом описании.

Термин "алкинил" в значении, применяемом в этом описании, обозначает углеводородную группу из 2-24 атомов углерода со структурной формулой, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Упомянутая алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более группами, в том числе, но без ограничения ими, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкоксигруппой, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, аминогруппой, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксигруппой, кетоном, азидом, нитрогруппой, силилом, сульфооксогруппой или тиолом, как раскрыто в этом описании.

Термин "циклоалкинил" в значении, применяемом в этом описании, обозначает неароматический цикл на основе углерода, состоящий из по меньшей мере семи атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. К примерам циклоалкинильных групп относятся, но без ограничения ими, циклогептинил, циклооктинил, циклонониил и т.п. Термин "гетероциклоалкинил" означает разновидность циклоалкинильной группы, как определено выше, и охватывается значением термина "циклоалкинил", в котором по меньшей мере один из упомянутых атомов углерода цикла заменен гетероатомом, таким как, но без ограничения ими, азот, кислород, сера или фосфор. Упомянутые циклоалкинильная группа и гетероциклоалкинильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Упомянутые циклоалкинильная группа и гетероциклоалкинильная группа могут быть замещены одной или более группами, в том числе, но без ограничения ими, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкоксигруппой, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, аминогруппой, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксигруппой, кетоном, азидом, нитрогруппой, силилом, сульфооксогруппой или тиолом, как раскрыто в этом описании.

Термин "арил" в значении, применяемом в этом описании, обозначает группу, которая содержит любую ароматическую группу на основе углерода, в том числе, но без ограничения ими, бензол, нафталин, фенил, бифенил, феноксибензол и т.п. Термин "арил" также охватывает термин "гетероарил", который определен как группа, содержащая ароматическую группу, которая имеет по меньшей мере один гетероатом, включенный в кольцо ароматической группы. К примерам гетероатомов относятся, но без ограничения ими, азот, кислород, сера и фосфор. Аналогично, термин "негетероарил", который также охватывается термином "арил", определяет группу, которая содержит ароматическую группу, которая не содержит гетероатома. Упомянутая арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Упомянутая арильная группа может быть замещена одной или несколькими группами, в том числе, но без ограничения ими, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкоксигруппой, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом, гетероарилом, альдегидом, аминогруппой, карбоновой кислотой, сложным эфиром, простым эфиром, галогенидом, гидроксигруппой, кетоном, азидом, нитрогруппой, силилом, сульфооксогруппой или тиолом, как раскрыто в этом описании. Термин "биарил" обозначает конкретную разновидность арильной группы и охватывается определением термина "арил". Термин "биарил" означает две арильные группы, которые связаны вместе конденсированной циклической системой, как в нафталине, или соединены одной или несколькими углерод-углеродными связями, как в бифениле.

Термин "альдегид" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $-C(O)H$. В этом описании "C(O)" используется в качестве сокращенного обозначения карбонильной группы, т.е. C=O.

Термины "амин" или "аминогруппа" в значении, применяемом в этом описании, представлены формулой $NA^1A^2A^3$, где A^1 , A^2 и A^3 могут, независимо один от другого, означать водород или факультативно замещенные алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил или гетероарил, как раскрыто в этом описании.

Термин "карбоновая кислота" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Термин "сложный эфир" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $\text{OC}(\text{O})\text{A}^1$ или $\text{C}(\text{O})\text{OA}^1$, где A^1 может быть факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании. Термин "сложный полиэфир" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $(\text{A}^1\text{O}(\text{O})\text{C}-\text{A}^2-\text{C}(\text{O})\text{O})_a-$ или $(\text{A}^1\text{O}(\text{O})\text{C}-\text{A}^2-\text{OC}(\text{O}))_a-$, где A^1 и A^2 могут быть, независимо один от другого, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании, и "a" - целое число от 1 до 500. Термин "сложный полиэфир" используется для описания группы, получаемой в результате реакции между соединением, имеющим по меньшей мере две карбоксильные группы, и соединением, имеющим по меньшей мере две гидроксильные группы.

Термин "простой эфир" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой A^1OA^2 , где A^1 и A^2 могут быть, независимо один от другого, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании. Термин "простой полиэфир" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $(\text{A}^1\text{O}-\text{A}^2\text{O})_a-$, где A^1 и A^2 могут быть, независимо один от другого, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании, и "a" - целое число от 1 до 500. К примерам полиэфирной группы относятся полиэтиленоксид, полипропиленоксид и полибутиленоксид.

Термин "галогенид" в значении, применяемом в этом описании, обозначает галогены: фтор, хлор, бром и йод.

Термин "гетероцикл" в значении, применяемом в этом описании, обозначает моно- и полициклические ароматические или неароматические циклические системы, в которых по меньшей мере один из членов цикла не является углеродом. К гетероциклам относятся пиридин, пиримидин, фуран, тиофен, пиррол, изоксазол, изотиазол, пиразол, оксазол, тиазол, имидазол, оксазол, в том числе 1,2,3-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол и 1,3,4-оксадиазол, тиadiaзол, в том числе 1,2,3-тиadiaзол, 1,2,5-тиadiaзол и 1,3,4-тиadiaзол, триазол, в том числе 1,2,3-триазол, 1,3,4-триазол, тетразол, в том числе 1,2,3,4-тетразол и 1,2,4,5-тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, триазин, в том числе 1,2,4-триазин и 1,3,5-триазин, тетразин, в том числе 1,2,4,5-тетразин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, азетидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, диоксан и т.п.

Термин "гидроксил" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $-\text{OH}$.

Термин "кетон" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $\text{A}^1\text{C}(\text{O})\text{A}^2$, где A^1 и A^2 могут быть, независимо один от другого, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании.

Термин "азид" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $-\text{N}_3$.

Термин "нитрогруппа" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $-\text{NO}_2$.

Термин "нитрил" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $-\text{CN}$.

Термин "силлил" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $-\text{SiA}^1\text{A}^2\text{A}^3$, где A^1 , A^2 и A^3 могут быть, независимо один от другого, водородом или факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкоксигруппой, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании.

Термин "сульфооксогруппа" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулами $\text{S}(\text{O})\text{A}^1$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{A}^1$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{A}^1$ или $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OA}^1$, где A^1 может быть водородом или факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании. В этом описании "S(O)" используется в качестве сокращенного обозначения для группы $\text{S}=\text{O}$. Термин "сульфонил" используется в настоящем описании для обозначения сульфооксогруппы, представленной формулой $-\text{S}(\text{O})_2\text{A}^1$, где A^1 может быть водородом или факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании. Термин "сульфон" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $\text{A}^1\text{S}(\text{O})_2\text{A}^2$, где A^1 и A^2 могут быть, независимо один от другого, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании. Термин "сульфоксид" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $\text{A}^1\text{S}(\text{O})\text{A}^2$, где A^1 и A^2 могут быть, независимо один от другого, факультативно замещенным алкилом, циклоалкилом, алкенилом, циклоалкенилом, алкинилом, циклоалкинилом, арилом или гетероарилом, как раскрыто в этом описании.

Термин "тиол" в значении, применяемом в этом описании, представлен формулой $-\text{SH}$.

Термин "органический остаток" обозначает углеродсодержащий остаток, т.е. остаток, содержащий по меньшей мере один атом углерода, и охватывает, но без ограничения ими, углеродсодержащие группы, остатки или радикалы, определенные выше в настоящем описании. Органические остатки могут содержать различные гетероатомы или могут быть связаны с другой молекулой через гетероатом, в том

числе кислород, азот, серу, фосфор и т.п. К примерам органических остатков относятся, но без ограничения ими, алкильные или замещенные алкильные группы, алкоксильные или замещенные алкоксигруппы, моно- или дизамещенные аминогруппы, амидные группы и т.д. Органические остатки могут предпочтительно содержать 1-18 атомов углерода, 1-15 атомов углерода, от 1-12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-4 атома углерода. В другом аспекте настоящего изобретения органический остаток может содержать 2-18 атомов углерода, 2-15 атомов углерода, 2-12 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода или 2-4 атома углерода.

Очень близким синонимом термина "остаток" является термин "радикал", который в значении, применяемом в этом описании и в формуле изобретения, обозначает фрагмент, группу или подструктуру молекулы, раскрытой в этом описании, независимо от того, каким образом эта молекула получена. На-

пример, 2,4-тиазолидиндионовый радикал в конкретном соединении имеет структуру  независимо от того, использовался ли тиазолидиндион при приготовлении упомянутого соединения. В некоторых аспектах настоящего изобретения радикал (например, алкил) может быть дополнительно модифицирован (т.е. замещенный алкил) посредством связывания с ним одного или более "замещающих радикалов". Количество атомов в данном радикале не является критическим для настоящего изобретения, если только где-либо в настоящем описании не указано иное.

"Органические радикалы", согласно описанию и значению, применяемому в этом описании, содержат один или несколько атомов углерода. Органический радикал может иметь, например, 1-26 атомов углерода, 1-18 атомов углерода, 1-12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-4 атома углерода. В другом аспекте настоящего изобретения органический радикал может иметь 2-26 атомов углерода, 2-18 атомов углерода, 2-12 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода или 2-4 атома углерода. Органические радикалы часто имеют водородную связь с по меньшей мере некоторыми из атомов углерода органического радикала. Одним из примеров органического радикала, который не содержит неорганических атомов, является 5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтильный радикал. В некоторых аспектах настоящего изобретения органический радикал может содержать 1-10 неорганических гетероатомов, связанных с ним или входящих в его состав, в том числе галогены, кислород, серу, азот, фосфор и т.п. К примерам органических радикалов относятся, но без ограничения ими, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, монозамещенная аминогруппа, дизамещенная аминогруппа, ацилоксигруппа, цианогруппа, карбоксил, карбоалкоксигруппа, алкилкарбоксамид, замещенный алкилкарбоксамид, диалкилкарбоксамид, замещенный диалкилкарбоксамид, алкилсульфонил, алкилсульфинил, тиоалкил, тиогалогеналкил, алкоксигруппа, замещенная алкоксигруппа, галогеналкил, галогеналкоксигруппа, арил, замещенный арил, гетероарил, гетероциклические или замещенные гетероциклические радикалы, причем упомянутые термины определены в настоящем описании. Несколькими неограничивающими примерами органических радикалов, которые содержат гетероатомы, являются алкоксирадикалы, трифторметоксирадикалы, ацетоксирадикалы, диметиламинорадикалы и т.п.

"Неорганические радикалы", согласно описанию и значению, применяемому в этом описании, не содержат атомов углерода и, следовательно, содержат любые атомы, кроме углерода. Неорганические радикалы содержат связанные комбинации атомов, выбранных из группы, которую составляют водород, азот, кислород, кремний, фосфор, сера, селен и галогены, такие как фтор, хлор, бром и йод, которые могут присутствовать по отдельности или могут быть связанными между собой в химических стабильных комбинациях. Неорганические радикалы имеют 10 или меньше, или же предпочтительно -от одного до шести или от одного до четырех связанных между собой неорганических атомов из приведенного выше списка. К примерам неорганических радикалов относятся, но без ограничения ими, аминогруппа, гидроксил, галогены, нитрогруппа, тиол, сульфат, фосфат и подобные общеизвестные неорганические радикалы. Неорганические радикалы не имеют связанных с ними металлических элементов периодической таблицы (таких как щелочные металлы, щелочноземельные металлы, переходные металлы, лантанидные металлы или актинидные металлы), несмотря на то, что ионы таких металлов могут иногда быть фармацевтически приемлемыми катионами для анионных неорганических радикалов, таких как сульфат, фосфат и подобные анионные неорганические радикалы. Обычно, неорганические радикалы не содержат металлоидных элементов, таких как бор, алюминий, галлий, германий, мышьяк, олово, свинец или теллур, или благородных газов, если в описании конкретно не указано иное.

Термин "фармацевтически приемлемый" характеризует вещество, которое не является нежелательным в биологическом или ином отношении, т.е. не вызывает неприемлемый уровень нежелательного биологического воздействия или вредного взаимодействия.

В значении, применяемом в этом описании, термин "производное соединение" обозначает соединение, основой структуры которого является структура исходного соединения (например, соединений, раскрытых в настоящем описании), и структура которого является достаточно подобной структурам соединений, раскрытых в настоящем описании, и на основе этого подобия специалист в данной области может предполагать наличие у производного соединения таких же или подобных активностей и полезных свойств, что и у заявленных соединений, или может предполагать способность производного соединения

к вызыванию так же как и предшественник, таких же или подобных активностей и полезных свойств, что и у заявленных соединений. К примерам производных соединений относятся соли, сложные эфиры, амиды, соли сложных эфиров или амидов и N-оксиды исходного соединения.

Термин "гидролизуемый остаток" означает функциональную группу, способную подвергаться гидролизу, например, в щелочных или кислых условиях. К примерам гидролизуемых остатков относятся, но без ограничения ими, остатки галогенангидридов или активированных карбоновых кислот, остатки триалкилсилилгалогенидов, остатки алкилоксиметилгалогенидов и различные другие защитные группы, известные в данной области (смотри, например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

Термин "отщепляемая группа" означает атом (или группу атомов) обладающий (обладающих) способностью отнимания электронов, который может (которые могут) замещаться как стабильное соединение, увлекая с собой связывающие электроны. К примерам подходящих отщепляемых групп относятся сульфонатные сложные эфиры, в том числе, но без ограничения ими, трифлат, мезилат, тозилат, бромидат, и галогениды.

Соединения, раскрытые в этом описании, могут содержать одну или несколько двойных связей и, поэтому, потенциально способствовать образованию цис/транс (E/Z) изомеров, а также других конформационных изомеров. Если не указано иное, настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, а также смеси таких изомеров.

Если не указано иное, формула с химическими связями, показанными лишь сплошными линиями, а не в виде клиновидных или штрих-пунктирных линий, предусматривает каждый возможный изомер, например, каждый энантиомер, диастереомер и смесь изомеров, такую как рацемическая или скалемическая смесь. Соединения, раскрытые в настоящем описании, могут иметь один или несколько асимметричных центров и, поэтому, потенциально способствовать возникновению диастереомеров и оптических изомеров. Если не указано иное, настоящее изобретение охватывает все такие возможные диастереомеры, а также их рацемические смеси, их по существу чистые выделенные энантиомеры, все возможные геометрические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли. Охвачены также смеси стереоизомеров, а также выделенные конкретные стереоизомеры. В процессе осуществления операций синтеза для приготовления таких соединений или при выполнении операций рацемизации или эпимеризации, известных специалистам в данной области, продуктами таких операций могут быть смеси стереоизомеров. Кроме того, если заместители точно не описаны как "незамещенные", то все заместители могут быть замещенными или незамещенными.

В некоторых аспектах настоящего изобретения структура соединения может быть представлена

формулой  , которая, разумеется, эквивалентна формуле:  , где n обычно является целым числом. То есть подразумевается, что Rⁿ охватывает пять независимых заместителей, R^{n(a)}, R^{n(b)}, R^{n(c)}, R^{n(d)}, R^{n(e)}. Термин "независимые заместители" означает, что каждый R-заместитель может быть определен независимо один от другого. Например, если в одном случае R^{n(a)} - галоген, то R^{n(b)} в этом случае не обязательно является галогеном. Аналогично, когда группа R определена как четыре заместителя, подразумевается, что R охватывает четыре независимых заместителя, R^a, R^b, R^c и R^d. Если не оговорено противное, порядок или расположение заместителей никак не ограничены.

В этом описании использованы следующие аббревиатуры:

DMF - диметилформамид;

EtOAc - этилацетат;

THF - тетрагидрофуран;

DIPEA или DIEA - диизопропилэтиламин;

HOBT - 1-гидроксibenзотриазол;

EDC - 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимида гидрохлорид;

DMSO - диметилсульфоксид;

DMAP - 4-диметиламинопиридин;

к.т. - комнатная температура;

ч - часы;

мин - минуты;

DCM -дихлорометан;

MeCN - ацетонитрил;

MeOH - метанол;

iPrOH - 2-пропанол;

n-BuOH - 1-бутанол.

Раскрыты компоненты, предназначенные для использования при приготовлении композиций по настоящему изобретению, а также сами композиции, предназначенные для применения при осуществлении способов, раскрытых в настоящем описании. Эти и другие материалы раскрыты в настоящем описании, и следует иметь в виду, что в случае раскрытия в настоящем описании комбинаций, подмножеств, взаимо-

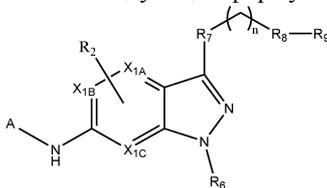
действий, групп и т.п. этих материалов при отсутствии явно выраженной конкретной ссылки на каждую из различных отдельных и коллективных комбинаций и перестановок этих соединений, каждая из них конкретно предусмотрена и раскрыта в настоящем описании. Например, если описывается и раскрывается конкретное соединение, и обсуждается множество модификаций, которым могут быть подвергнуты множество молекул, в том числе молекул упомянутых соединений, то, в частности, предусматриваются каждая и все возможные комбинации, изменения и модификации упомянутого соединения, если конкретно не указывается иное. Поэтому, если описывается класс молекул А, В и С, а также класс молекул D, E и F, и раскрывается пример комбинации молекул А-D, то в таком случае, даже если каждая из комбинаций не упомянута отдельно, каждая из них предусмотрена отдельно и совокупно, что означает, что комбинации А-E, А-F, В-D, В-E, В-F, С-D, С-E и С-F считаются раскрытыми. Более того, любой набор или комбинация этих молекул также раскрыты. Поэтому, например, раскрытой будет считаться подгруппа А-E, В-F и С-E. Этот принцип распространяется на все аспекты изобретения по этой заявке, включая этапы способов получения и применения композиций по настоящему изобретению. Поэтому, при наличии ряда дополнительных этапов, которые могут быть осуществлены, следует понимать, что каждый из этих дополнительных этапов может быть осуществлен с любым конкретным аспектом или комбинацией аспектов способов по настоящему изобретению.

Следует понимать, что композиции, раскрытые в настоящем описании, имеют определенные функции. В настоящем описании раскрыты определенные структурные требования для осуществления раскрытых функций, и следует понимать, что имеются различные структуры, которые могут осуществлять те же самые функции, которые связаны с раскрытыми структурами, и что эти структуры будут, как правило, достигать такого же результата.

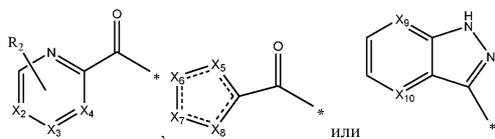
В. Соединения.

В одном из своих аспектов настоящее изобретение имеет отношение к соединениям или к их фармацевтически приемлемым производным, пригодным в качестве потенциаторов активности mGluR4. В целом имеется в виду, что каждое раскрытое производное также может быть факультативно замещено. Имеется в виду также, что любое одно или несколько производных соединений могут быть факультативно исключены из настоящего изобретения. Имеется в виду, что раскрытое соединение может быть изготовлено согласно раскрытым способам. Имеется в виду также, что раскрытые соединения могут быть использованы в раскрытых способах применения. Имеется в виду также, что раскрытые соединения могут все быть использованы как соответствующие фармацевтические композиции.

В одном из своих аспектов это изобретение имеет отношение к соединениям, имеющим структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где А выбран из



- X_{1A}: CH, CR₁ или N;
- X_{1B}: CH, CR₁ или N;
- X_{1C}: CH, CR₁ или N;
- X₂: CH, CR₁ или N;
- X₃: CH, CR₁ или N;
- X₄: CH, CR₁ или N;
- X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;
- X₆: CH, CR₁, S, NH или N;
- X₇: CH, CR₁ или NH, N;
- X₈: CH, CR₁, NH, N, S или O;
- X₉: CH, CR₁ или N;
- X₁₀: CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CD₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆ - H, CH₃ или CD₃;

R₇ - O или -CO-;

R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

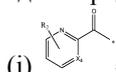
R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, алкил, CH₃,

n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа; или их фармацевтически приемлемым солям, или их фармацевтически приемлемым производным соединениям.

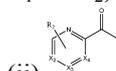
Также раскрыты соединения,

где А представляет собой:



где X₄ - CH или CR₁; и

R₁ - NH₂, F или OH; или

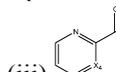


где X₂ - CH или CR₁;

X₃: CH или CR₁;

X₄: CH или CR₁; и

R₁ является независимо CH₃, F, Cl, NH₂ или OH; или



где X₄ - CH или CR₁; и R₁ NH₂ или OH;

или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединение.

Также раскрыты соединения,

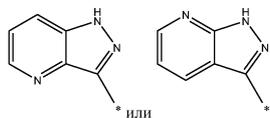


где А представляет собой

X₉ - CH или N; и X₁₀ - CH или N;

или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединение.

Также раскрыты соединения, где А представляет собой



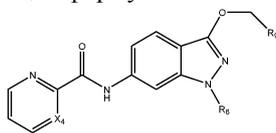
или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединение.

Также раскрыты соединения, где X₁ - C-Cl.

Также раскрыты соединения, где R₈ - связь, алкил или алкил-O-; R₇ -H, алкил, CH₃, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, CF₃, CD₂-CH₃, CD₃. В других вариантах осуществления настоящего изобретения гетероарил представляет собой изоксазол или пиридин; циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил; гетероциклоалкил представляет собой тетрагидропиран, окетан, диоксан, тетрагидрофуран, тетрагидротиопирандиоксид, тетрагидротиофендиоксид, бициклогетероарил, морфолин; и арил представляет собой фенил.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения гетероциклоалкил представляет собой 1,4-диоксан, тетрагидропиран, диметилтетрагидропиран, тетрагидрофуран, диметилтетрагидрофуран.

Также раскрыто соединение следующей формулы:

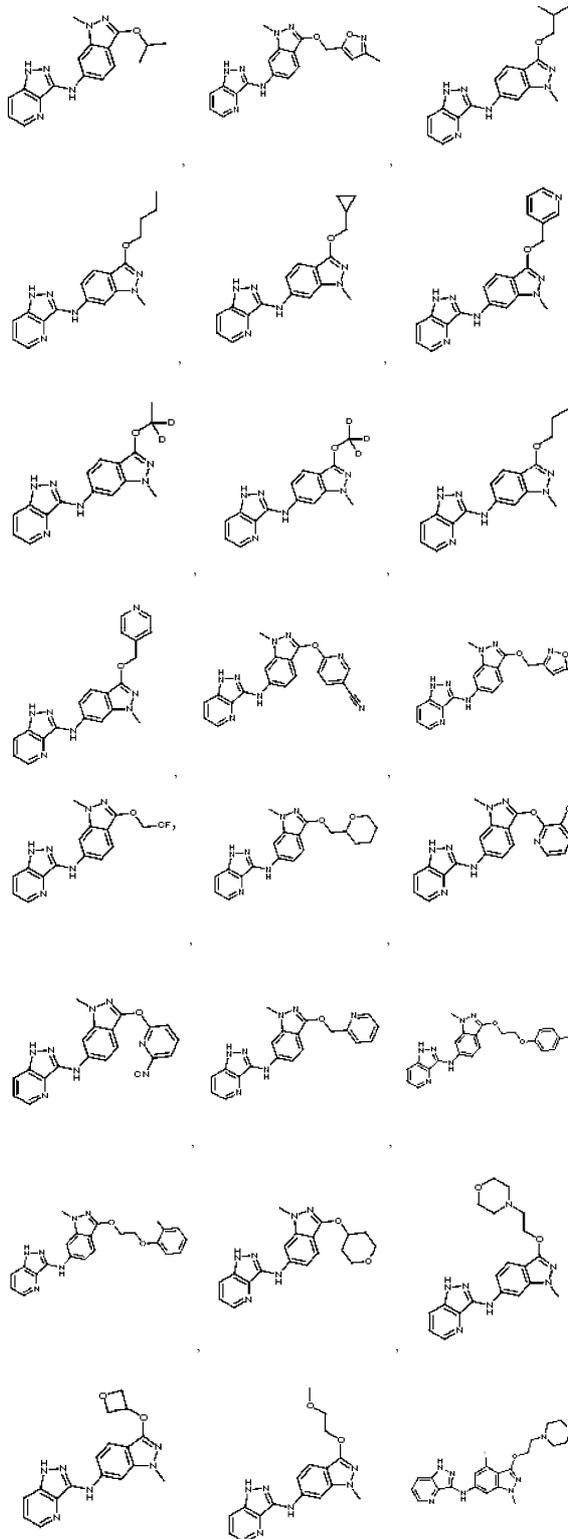


где X_4 - CH или C-NH_2 ;

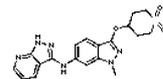
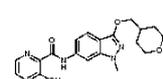
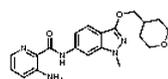
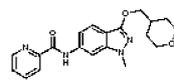
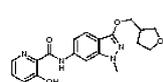
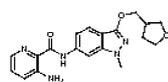
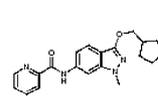
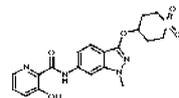
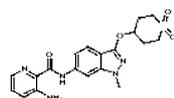
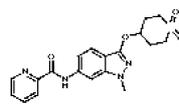
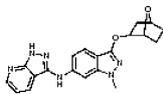
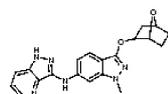
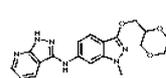
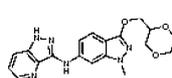
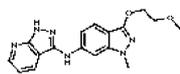
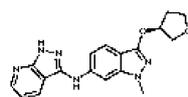
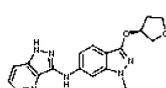
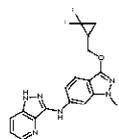
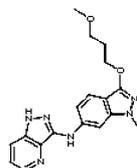
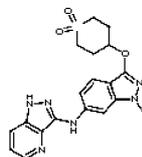
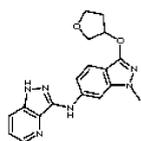
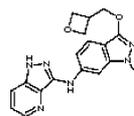
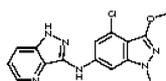
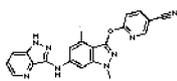
R_6 - H или Me ; и

R_9 - циклоалкил, тетрагидрофуран, тетрагидропиран или 1,4-диоксан;
или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтически приемлемое производное со-
единение.

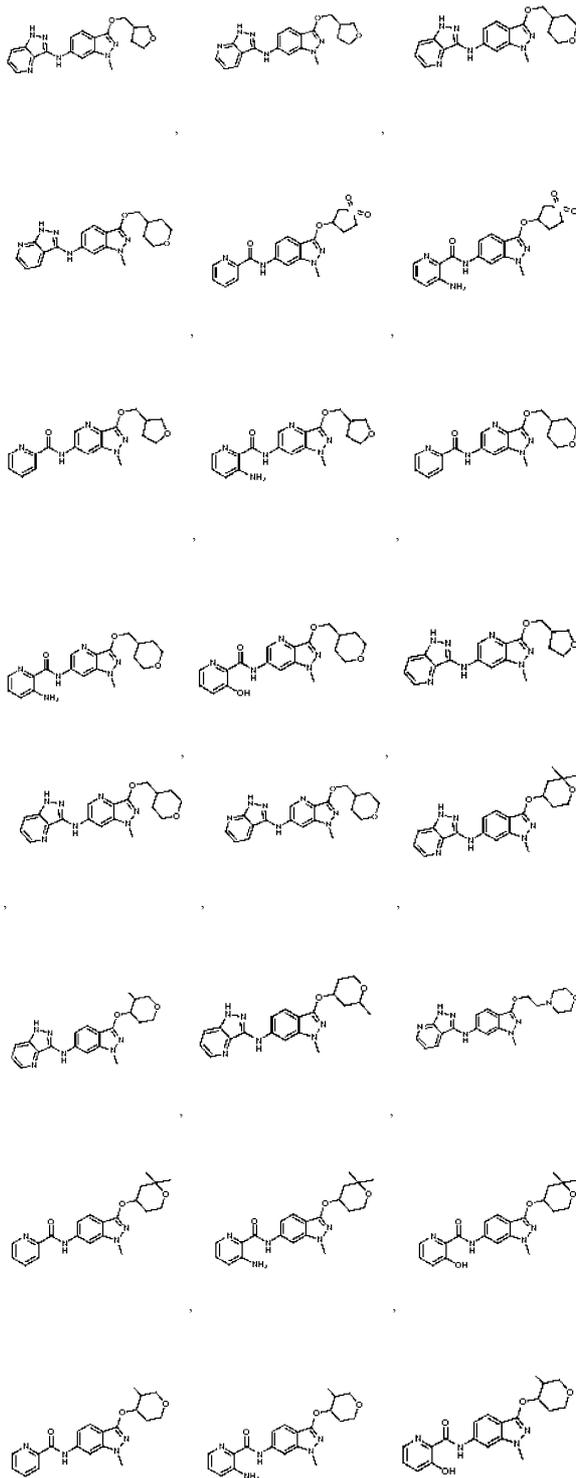
Также раскрыты соединения следующих формул:



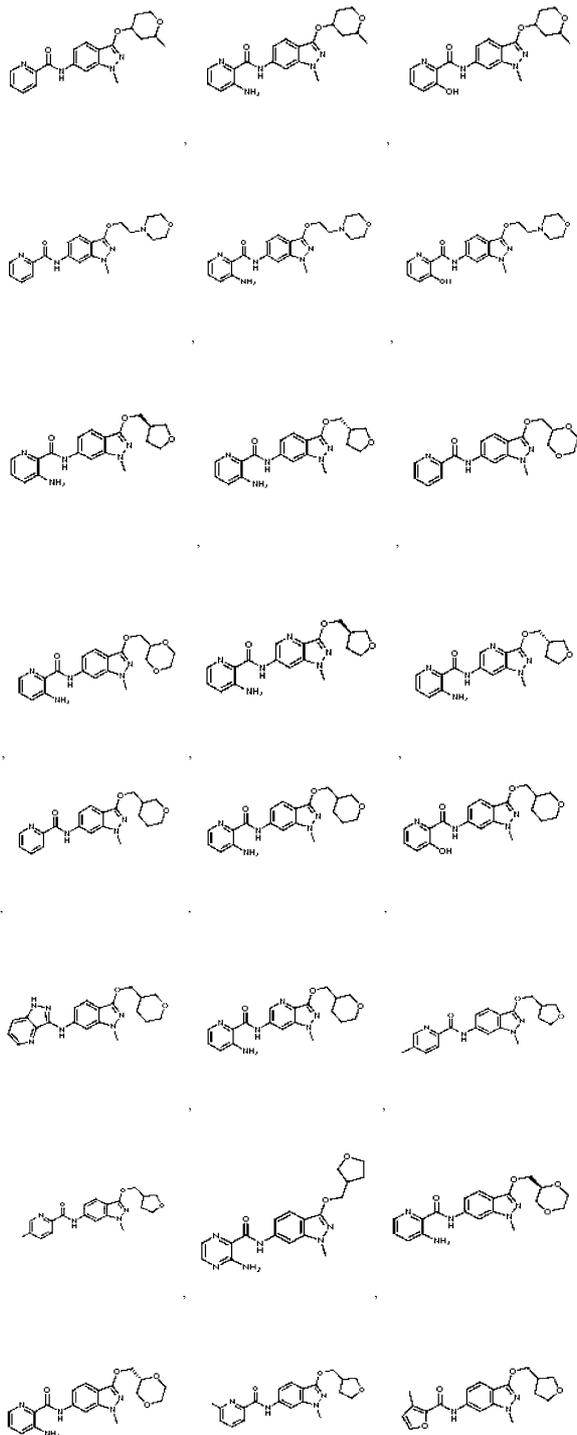
043291

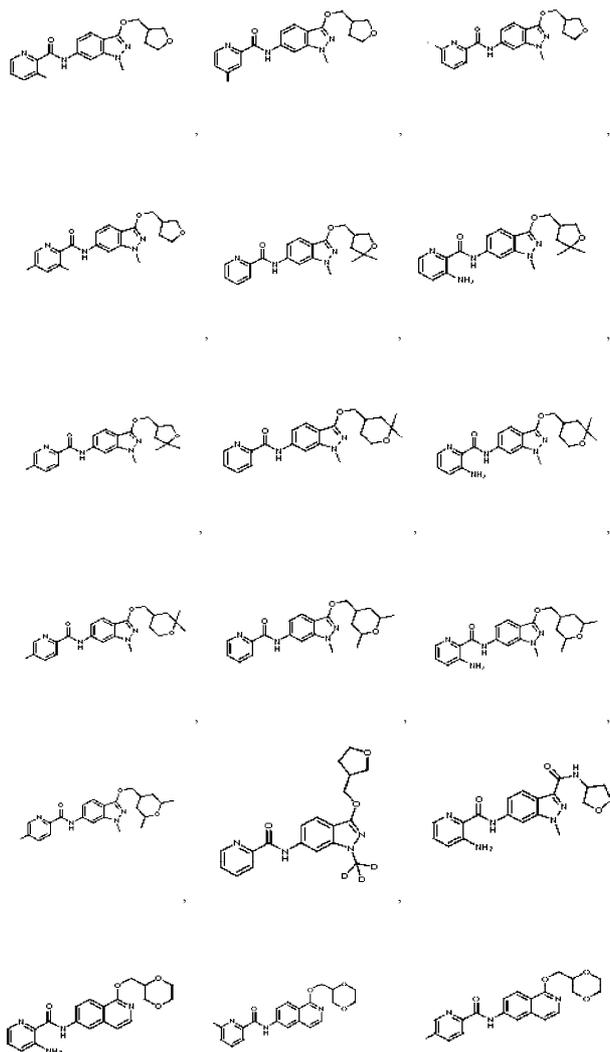


043291



043291

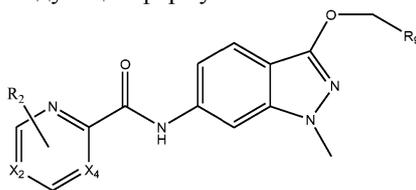




или

или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединения.

Также раскрыты соединения следующей формулы:



где X_2 - CH или CR_1 ;

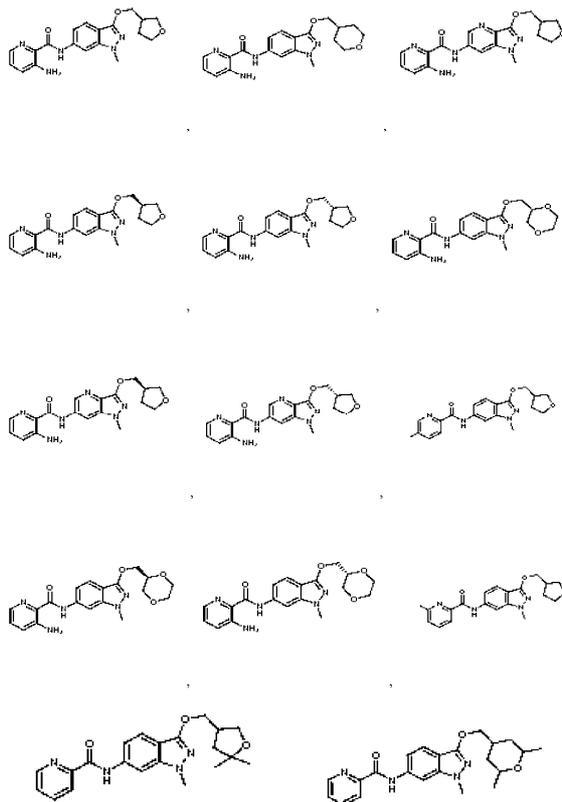
X_4 - CH или CR_1 ;

R_1 - NH_2 или F;

R_2 является факультативно присутствующим и выбран из группы, содержащей фтор;

R_9 - гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил; или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединения.

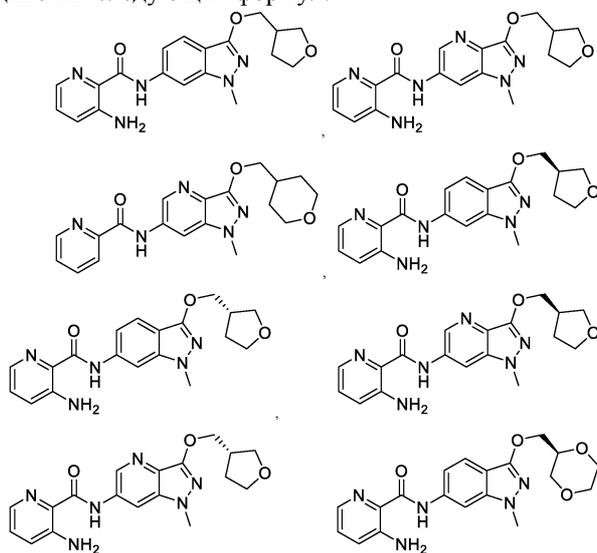
Также раскрыты соединения следующих формул:

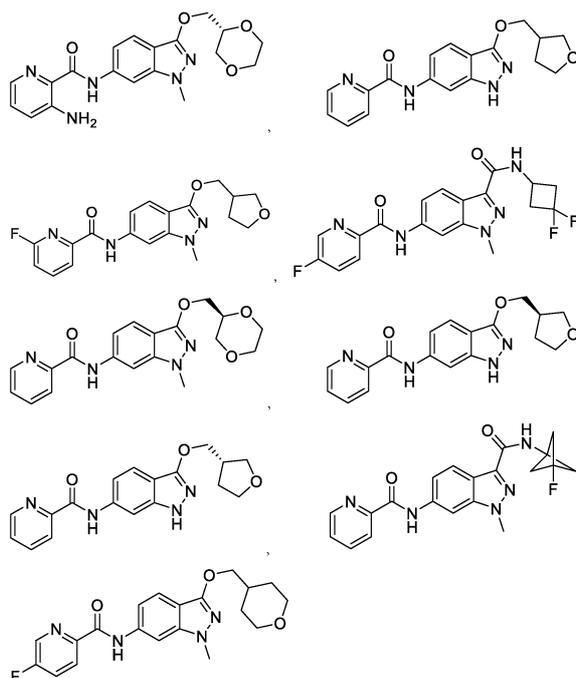


или

или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединения.

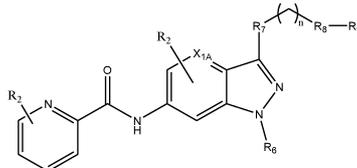
Также раскрыты соединения следующих формул:





или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединения.

Также раскрыты соединения следующей формулы:



где X_{1A} : CH, CR₁ или N;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, NH₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me или CD₃;

R₆ - H, CH₃ или CD₃;

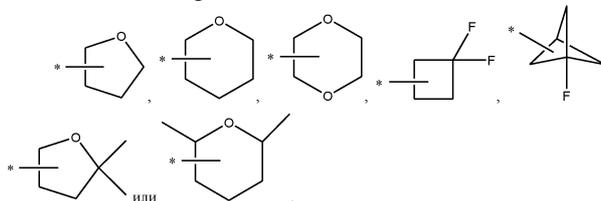
R₇ - O или -CO-;

R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, циклобутил, тетрагидропиран; и n составляет 0-6;

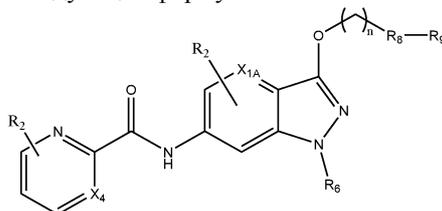
или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединения.

Также раскрыты соединения, где R₉ представляет собой



или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединения.

Также раскрыты соединения следующей формулы:



где X_{1A} : CH, CR₁ или N;

X_4 : CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CD₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆ - H, CH₃ или CD₃;

R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют циклоалкил, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан;

n составляет 0-6;

или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтически приемлемое производное соединения.

Соединения, раскрытые в этом описании, могут охватывать все формы солей, например, соли обеих основных групп, *inter alia* аминов, а также соли кислотных групп, *inter alia* карбоновых кислот. Ниже приведены неограничивающие примеры анионов, которые могут образовывать соли с протонированными основными группами: хлорид, бромид, иодид, сульфат, бисульфат, карбонат, бикарбонат, фосфат, формиат, ацетат, пропионат, бутират, пируват, лактат, оксалат, малонат, малеат, сукцинат, тартрат, fumarат, цитрат, и т.п. Ниже приведены неограничивающие примеры катионов, которые могут образовывать соли кислотных групп: аммоний, натрий, литий, калий, кальций, магний, висмут, лизин, и т.п.

Аналоги (соединения) по настоящему изобретению распределены на несколько категорий для содействия разработчику рецептур в использовании рациональной стратегии синтеза при изготовлении аналогов, примеры которых прямо не приведены в этом описании. Распределение по категориям не означает, что какая-либо из композиций веществ, раскрытых в этом описании, имеет повышенную или сниженную эффективность.

С. Фармацевтические композиции.

В одном из своих аспектов это изобретение имеет отношение к фармацевтическим композициям, содержащим раскрытые соединения. То есть может быть предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного раскрытого соединения или по меньшей мере одного продукта раскрытого способа и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых аспектах настоящего изобретения раскрытые фармацевтические композиции содержат раскрытые соединения (в том числе фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемые соли этих соединений) в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и факультативно другие терапевтические ингредиенты или вспомогательные вещества. К растворимым композициям относятся композиции, пригодные для перорального, ректального, местного и парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного и внутривенного) введения, однако наиболее приемлемый путь введения в любом конкретном случае будет зависеть, в частности, от конкретного пациента, подвергаемого лечению, и природы и тяжести состояний, для лечения которых этот активный ингредиент вводят. Фармацевтическим композициям может быть легко придана дозированная лекарственная форма, и они могут быть приготовлены любым из методов, хорошо известных в фармацевтической отрасли.

В значении, используемом в этом описании, термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, приготовленные из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Если соединение по настоящему изобретению является кислотообразующим, то его соответствующая соль может быть легко получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, в том числе неорганических оснований и органических оснований. К солям, полученным из таких неорганических оснований, относятся соли алюминия, аммония, кальция, меди (двух- и одновалентной), трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, марганца (трех- и двухвалентного), калия, натрия, цинка и подобные соли. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. К солям, полученным из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, относятся соли первичных, вторичных и третичных аминов, а также циклических аминов и замещенных аминов, таких как природные и синтезированные замещенные амины. К другим фармацевтически приемлемым органическим нетоксичным основаниям, из которых могут быть образованы соли, относятся ионообменные смолы, такие как, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-добензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкозамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин,

триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

В значении, используемом в этом описании, термин "фармацевтически приемлемые нетоксичные кислоты" охватывает неорганические кислоты, органические кислоты и соли, приготовленные из этих кислот, например, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, n-толуолсульфоновую кислоты и т.п. Предпочтительными являются лимонная, бромистоводородная, хлористоводородная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты.

На практике соединения по этому изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в соответствии с этим изобретением можно комбинировать как активный ингредиент с фармацевтическим носителем при тщательном смешивании в соответствии с обычными методиками получения фармацевтических композиций. Носитель может принимать очень разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желательной для введения, например, перорального или парентерального (в том числе внутривенного). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть выполнены в виде отдельных единиц, пригодных для перорального введения, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заранее заданное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции могут быть выполнены в виде порошка, в виде гранул, в виде раствора, в виде суспензии в водной жидкости, в виде суспензии в неводной жидкости, в виде эмульсии масла в воде или в виде эмульсии вода в масле. Кроме обычных дозированных лекарственных форм, перечисленных выше, соединения по этому изобретению и/или их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить средствами контролируемого высвобождения и/или устройствами для доставки. Композиции могут быть приготовлены любым из методов, известных в фармацевтической отрасли. Как правило, такие методы включают этап объединения активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или несколько необходимых ингредиентов. Обычно композиции готовят путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями, или с тонкодисперсными твердыми носителями, или и с тем и с другим. Затем образовавшемуся продукту может быть легко придана удобная форма.

Таким образом, фармацевтические композиции по этому изобретению могут содержать фармацевтически приемлемый носитель и соединение или фармацевтически приемлемую соль соединения по этому изобретению. Соединения по этому изобретению или фармацевтически приемлемые соли этих соединений могут также быть включены в состав фармацевтических композиций в комбинации с одним или более другими терапевтически активными соединениями. Примененный фармацевтический носитель может быть, например, твердым, жидким или газообразным. К примерам твердых носителей относятся лактоза, terra alba (дигидрат сульфата кальция), сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, аравийская камедь, стеарат магния и стеариновая кислота. Примерами жидких носителей являются сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и вода. К примерам газообразных носителей относятся диоксид углерода и азот.

При приготовлении композиции для пероральных дозированных лекарственных форм могут быть использованы любые удобные фармацевтические среды. Например, для получения жидких пероральных лекарственных форм, таких как суспензии, эликсиры и растворы, могут быть использованы вода, глицоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п.; тогда как для получения твердых пероральных лекарственных форм, таких как порошки, капсулы и таблетки, могут быть использованы носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, грануляторы, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. Вследствие простоты введения таблетки и капсулы являются предпочтительными пероральными дозированными лекарственными формами, в которых используются твердые фармацевтические носители. Факультативно на таблетки может быть нанесено покрытие с использованием стандартных водных или неводных технологических процессов.

Таблетку, содержащую композицию по этому изобретению, можно приготовить путем прессования или формования, факультативно с одним или более вспомогательными ингредиентами или вспомогательными веществами. Прессованные таблетки могут быть получены путем выполняемого в подходящей машине прессования активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, факультативно смешанного со связующим компонентом, смягчающим компонентом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим веществом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем выполняемого в подходящей машине формования смеси порошкообразного вещества, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать соединение по этому изобретению (или его фармацевтически приемлемые соли) как активный ингредиент, фармацевтически приемлемый носитель и факультативно одно или несколько дополнительных терапевтических средств или вспомогательных веществ. К композициям с немедленным высвобождением относятся композиции, пригодные для перорального, ректального, местного и парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного и внутривенного) введения, однако наиболее приемлемый путь введения в любом кон-

кретном случае будет зависеть, в частности, от конкретного пациента, подвергаемого лечению, а также природы и тяжести состояний, для лечения которых этот активный ингредиент вводят. Фармацевтической композициям может быть легко придана дозированная лекарственная форма, и они могут быть приготовлены любым из методов, хорошо известных в фармацевтической отрасли.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, пригодные для парентерального введения, могут быть приготовлены в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Примером приемлемого поверхностно-активного вещества может быть такое вещество как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также можно приготовить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, для предотвращения нежелательного роста микроорганизмов в состав композиции может быть введен консервант.

К фармацевтическим композициям по настоящему изобретению, пригодным для инъекционного применения, относятся стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут быть в форме стерильных порошков, предназначенных для приготовления таких стерильных инъекируемых растворов или дисперсий непосредственно перед введением. Во всех случаях готовая лекарственная форма для инъекций должна быть стерильной и должна быть достаточно текучей для легкого наполнения шприца. Фармацевтические композиции должны быть стабильными в условиях изготовления и хранения; поэтому предпочтительно их следует предохранять от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их приемлемые смеси.

Фармацевтическим композициям по настоящему изобретению может быть придана форма, приемлемая для местного применения, такая как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка, растворы или жидкости для полоскания полости рта, растворы или жидкости для полоскания горла и т.п. Кроме того, композициям может быть придана форма, приемлемая для применения в средствах для трансдермального введения. Эти лекарственные формы можно приготовить, используя любое соединение по этому изобретению или его фармацевтически приемлемые соли, при помощи традиционных технологических методов. Например, крем или мазь готовят смешиванием гидрофильного вещества и воды совместно с соединением по настоящему изобретению в количестве от приблизительно 5 мас.% до приблизительно 10 мас.%, для получения крема или мази, имеющих желаемую консистенцию.

Фармацевтическим композициям по этому изобретению может быть придана форма, приемлемая для ректального введения, при этом носителем является твердое вещество. Предпочтительно, чтобы полученной смеси была придана форма суппозитория. К приемлемым носителям относятся какаоовое масло и другие материалы, обычно используемые в этой отрасли. Суппозитории можно легко сформовать, предварительно смешав композицию с размягченным или расплавленным носителем (размягченными или расплавленными носителями), с последующим охлаждением и формованием в формах.

Кроме описанных выше ингредиентов-носителей, описанные выше фармацевтические композиции могут содержать, когда это уместно, один или более дополнительных ингредиентов-носителей, таких как разбавители, буферы, ароматизаторы, связующие компоненты, поверхностно-активные средства, загустители, смазывающие вещества, консерванты (в том числе антиоксиданты) и т.п. Кроме того, могут быть включены другие вспомогательные вещества, чтобы сделать композицию изотоничной с кровью возможного реципиента. Композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, и/или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть приготовлены в виде порошка или жидкого концентрата.

Вероятное потенцирующее количество агониста mGluR, предназначенное для введения в комбинации с эффективным количеством раскрытого соединения, будет варьировать от приблизительно 0,1 мг на килограмм массы тела в день (мг/кг/день) до приблизительно 100 мг/кг/день, и ожидается, что оно будет меньше того количества, которое необходимо для обеспечения достижения такого же эффекта при введении без эффективного количества раскрытого соединения. Предпочтительные количества совместно вводимого агониста mGluR могут быть определены специалистом в данной области.

При лечении состояний, которые требуют потенцирования активности метаботропного глутаматного рецептора, приемлемые дозы обычно, составляют от приблизительно 0,01 мг до 500 мг на килограмм массы тела пациента в день, и могут быть введены в разовой или нескольких дозах. Предпочтительно доза составляет от приблизительно 0,1 мг/кг/день до приблизительно 250 мг/кг/день; более предпочтительно - от приблизительно 0,5 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день. Приемлемая доза может составлять от приблизительно 0,01 мг/кг/день до 250 мг/кг/день, от приблизительно 0,05 мг/кг/день до 100 мг/кг/день или от приблизительно 0,1 мг/кг/день до 50 мг/кг/день. В пределах этого диапазона доза может составлять от 0,05 мг/кг/день до 0,5 мг/кг/день, от 0,5 мг/кг/день до 5 мг/кг/день или от 5 мг/кг/день до 50 мг/кг/день. Для перорального введения композиции предпочтительно предоставлены в форме таблеток, содержащих от 1,0 мг до 1000 мг активного ингредиента, в частности, 1,0 мг, 5,0 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг и 1000 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозы для пациента, подлежащего лечению. Упомянутые соединения можно вводить по схеме, предусматривающей ве-

дение от 1 раза в день до 4 раз в день, предпочтительно один раз в день или дважды в день. Эту схему дозирования можно корректировать для достижения оптимального терапевтического результата.

Однако следует иметь в виду, что конкретная величина дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов. К таким факторам относятся возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. К другим факторам относятся время и путь введения, скорость выведения, комбинация лекарственных препаратов, вид и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению.

Раскрытые фармацевтические композиции могут дополнительно содержать другие терапевтически активные соединения, которые обычно применяют при лечении вышеупомянутых патологических состояний.

Следует иметь в виду, что раскрытые композиции можно приготовить из раскрытых соединений. Также следует иметь в виду, что раскрытые композиции могут быть использованы в раскрытых способах применения.

В этом описании также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие один или более раскрытых потенциаторов mGluR4 и фармацевтически приемлемый носитель.

Соответственно, к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению относятся те композиции, которые содержат один или более других активных ингредиентов в дополнение к соединению по настоящему изобретению.

К описанным выше комбинациям относятся комбинации раскрытого соединения не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или более другими активными соединениями. Аналогично, раскрытые соединения могут быть применены в комбинации с другими лекарственными препаратами, которые применяют для профилактики, лечения, контролирования, уменьшения интенсивности симптомов или снижения риска возникновения заболеваний или состояний, для которых раскрытые соединения являются полезными. Такие другие лекарственные препараты могут быть введены таким путем и в таком количестве, которые обычно используют для этого, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. Если соединение по настоящему изобретению применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительной является фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению по настоящему изобретению. Соответственно, к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению относятся те композиции, которые содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединению по настоящему изобретению.

Массовое соотношение соединения по настоящему изобретению и второго активного ингредиента может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. В целом, будет применяться эффективная доза каждого ингредиента. Так, например, когда соединение по настоящему изобретению комбинируют с другим агентом, массовое соотношение соединения по настоящему изобретению и другого средства обычно будет варьировать от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000, предпочтительно - от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200. Комбинации соединения по настоящему изобретению и других активных ингредиентов обычно также будут находиться в пределах вышеупомянутого диапазона, но в каждом случае должна использоваться эффективная доза каждого активного ингредиента.

В таких комбинациях соединение по настоящему изобретению и другие активные средства можно вводить раздельно или совместно. Кроме того, введение одного элемента можно осуществлять перед, одновременно или после введения другого средства или других средств.

Соответственно, соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, можно использовать отдельно или в комбинации с другими средствами, которые, как известно, являются полезными при показаниях по настоящему изобретению, или с другими лекарственными препаратами, которые воздействуют на рецепторы, или ферментами, которые или повышают эффективность, безопасность, удобство или ослабляют нежелательные побочные эффекты или снижают токсичность раскрытых соединений. Соединение, являющееся предметом настоящего изобретения, и другое средство можно вводить одновременно, или при сопутствующей терапии, или в фиксированной комбинации.

В одном из аспектов настоящего изобретения соединение может быть применено в комбинации с препаратами для лечения болезни Альцгеймера, ингибиторами бета-секретазы, ингибиторами гамма-секретазы, ингибиторами HMG-CoA редуктазы, нестероидными противовоспалительными средствами (NSAID), в том числе ибупрофеном, витамином E и антиамилоидными антителами. В другом аспекте настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может быть применено в комбинации с седативными средствами, снотворными средствами, анксиолитическими средствами, антипсихотическими средствами, противотревожными средствами, циклопирролонами, имидазопиридинами, пиразолопиримидинами, малыми транквилизаторами, агонистами и антагонистами мелатонина, мелатонергическими средствами, бензодиазепинами, барбитуратами, антагонистами 5HT-2 и подобными средствами, такими как адиназолам (adinazolam), аллобарбитал (allobarbital), алонимид (alonimid), алпразолам (alprazolam), амисульприд (amisulpride), амитриптилин (amitriptyline), амобарбитал (amobarbital), амоксапин (amoxapine), арипипразол (aripiprazole), бентазепам (bentazepam), бензоктамин (benzocetamine), бротизолам (brotizolam), бупропион (bupropion), бусприон (busprione), бутабарбитал (butabarbital), буталбитал

(butalbital), капурид (capuride), карбоклорал (carbocloral), хлоралбетаин (chloral betaine), хлоралгидрат (chloral hydrate), кломипрамин (clomipramine), клоназепам (clonazepam), клоперидон (cloperidone), клоразепат (clorazepate), хлордиазепоксид (chlordiazepoxide), клоретат (clorethate), хлорпромазин (chlorpromazine), клозапин (clozapine), ципразепам (cyprazepam), дезипрамин (desipramine), декскламом (dexclamol), диазепам (diazepam), дихлоралфеназон (dichloralphenazone), дивалпроекс (divalproex), дифенгидрамин (diphenhydramine), доксепин (doxepin), эстазолам (estazolam), этхлорвинол (ethchlorvynol), этомидат (etomidate), фенобам (fenobam), флунитразепам (flunitrazepam), флулентиксол (flupentixol), флуфеназин (fluphenazine), флуразепам (flurazepam), флувоксамин (fluvoxamine), флуоксетин (fluoxetine), фозазепам (fosazepam), глутетимид (glutethimide), галазепам (halazepam), галоперидол (haloperidol), гидроксизин (hydroxyzine), имипрамин (imipramine), литий (lithium), лоразепам (lorazepam), лорметазепам (lormetazepam), мапротилин (maprotiline), меклоквалон (mecloqualone), мелатонин (melatonin), мифобарбитал (mephobarbital), мепробамат (meprobamate), метаквалон (methaqualone), мидафлур (midafur), мидазолам (midazolam), нефазодон (nefazodone), низомамат (nisobamate), нитразепам (nitrazepam), нортриптилин (nortriptyline), оланзапин (olanzapine), оксазепам (oxazepam), паральдегид (paraldehyde), пароксетин (paroxetine), пентобарбитал (pentobarbital), перлапин (perlazine), перфеназин (perphenazine), фенелзин (phenelzine), фенобарбитал (phenobarbital), празепам (prazepam), прометазин (promethazine), пропофол (propofol), протриптилин (protriptyline), квазепам (quazepam), кветиапин (quetiapine), реклазепам (reclazepam), рисперидон (risperidone), ролетамид (roletamide), секобарбитал (secobarbital), сертралин (sertraline), супроклон (suproclone), темазепам (temazepam), тиоридазин (thioridazine), тиотиксен (thiothixene), траказолат (tracazolate), транилципромин (tranlycypromine), тразодон (trazodone), тризолам (triazolam), трепипам (trepipam), трицетамид (tricetamide), триклофос (triclofos), трифлуоперазин (trifluoperazine), триметозин (trimetozine), тримипрамин (trimipramine), ульдазепам (uldazepam), венлафаксин (venlafaxine), залеплон (zaleplon), zipрасидон (ziprasidone), золазепам (zolazepam), золпидем (zolpidem) и их солями и их комбинациями и т.п., или соединение по настоящему изобретению может быть введено в сочетании с применением физических методов, таких как светотерапия или электрическая стимуляция.

В другом аспекте настоящего изобретения соединение может быть применено в комбинации с леводопой (с селективным ингибитором экстрацеребральной декарбоксилазы, таким как карбидопа или бензеразид (benserazide), или без него), антихолинергическими средствами, такими как бипериден (факкультативно в виде его гидрохлоридной или лактатной соли) и гидрохлорид тригексифенидила (бензгексол (benzhexol), ингибиторами COMT, такими как энтакapon (entacapone), ингибиторами МOА-В, антиоксидантами, антагонистами аденозиновых рецепторов A2a, холинергическими агонистами, антагонистами рецепторов NMDA, антагонистами серотониновых рецепторов и агонистами допаминовых рецепторов, такими как алентемол (alentemol), бромокриптин (bromocriptine), фенолдопам (fenoldopam), лисурид (lisuride), наксаголид (naxagolide), перголид (pergolide) и прамипексол (pramipexole). Следует иметь в виду, что допаминный агонист может быть в виде фармацевтически приемлемой соли, например, алентемола гидробромида, бромокриптина мезилата, фенолдопама мезилата, наксаголида гидрохлорида и перголида мезилата. Лисурид (lisuride) и прамипексол (pramipexol) обычно используют в несолевой форме.

В другом аспекте этого изобретения соединение может быть применено в комбинации с соединением, выбранным из группы, которую составляют фенотиазинный, тиоксантенный, гетероциклодибензазепиновый, бутирофеноновый, дифенилбутилпиперидиновый и индолонный классы нейролептических средств. Приемлемыми примерами фенотиазинов являются хлорпромазин (chlorpromazine), мезоридазин (mesoridazine), тиоридазин (thioridazine), ацетофеназин (acetophenazine), флуфеназин (fluphenazine), перфеназин (perphenazine) и трифлуоперазин (trifluoperazine). Приемлемыми примерами тиоксантенов являются хлорпротиксен (chlorprothixene) и тиотиксен (thiothixene). Одним из примеров дибензазепина является клозапин (clozapine). Одним из примеров бутирофенона является галоперидол. Одним из примеров дифенилбутилпиперидина является пимозид (pimozide). Одним из примеров индолона является молиндолон (molindolone). К другим нейролептическим средствам относятся локсапин (loxapine), сульпирид (sulpiride) и рисперидон (risperidone). Следует иметь в виду, что нейролептические средства, в случае их применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению, могут быть в виде фармацевтически приемлемой соли, например, хлорпромазина гидрохлорида, мезоридазина безилата, тиоридазина гидрохлорида, ацетофеназина малеата, флуфеназина гидрохлорида, флуфеназина энатата, флуфеназина деканоата, трифлуоперазина гидрохлорида, тиотиксена гидрохлорида, галоперидола деканоата, локсапина сукцината и молиндона гидрохлорида. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапин, галоперидол, пимозид и рисперидон обычно используют в несолевой форме. Поэтому соединение по настоящему изобретению может быть применено в комбинации с ацетофеназином (acetophenazine), алентемолом (alentemol), арипипразолом (aripiprazole), амисульпридом (amisulpride), бензгексолом (benzhexol), бромкриптином (bromocriptine), бипериденом (biperiden), хлорпромазином (chlorpromazine), хлорпротиксеном (chlorprothixene), клозапином (clozapine), диазепамом (diazepam), фенолдопамом (fenoldopam), флуфеназином (fluphenazine), галоперидолом (haloperidol), леводопой (levodopa), леводопой с бензеразидом (benserazide), леводопой с карбидопой (carbidopa), лисуридом (lisuride), локсапином (loxapine), мезоридазинном (mesoridazine), молиндолоном (molindolone), наксаголидом (naxagolide), оланзапином (olanzapine),

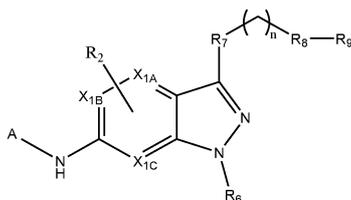
перголидом (pergolide), перфеназином (perphenazine), пимозидом (pimozide), прамипексолом (pramipexole), кветиапином (quetiapine), рисперидоном (risperidone), сульпиридом (sulpiride), тетрабеназином (tetrabenazine), тригексифенидилом (trihexyphenidyl), тиоридазином (thioridazine), тиотиксеном (thiothixene), трифлуоперазином (trifluoperazine) или zipрасидоном (ziprasidone).

В одном из аспектов этого изобретения соединение может быть применено в комбинации с антидепрессантом или противотревожным средством, в том числе ингибитором повторного захвата нореpineфрина (в том числе третичными аминами трициклических антидепрессантов и вторичными аминами трициклических антидепрессантов), селективными ингибиторами повторного захвата серотонина (SSRI), ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI), обратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (RIMA), ингибиторами повторного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), антагонистами кортикотропин-релизинг-гормона (CRF), антагонистами α -адренорецепторов, антагонистами рецепторов нейрокинина-1, атипичными антидепрессантами, бензодиазепинами, агонистами или антагонистами 5-HT_{1A}, в особенно с частичными агонистами 5-HT_{1A}. К конкретным средствам относятся: амитриптилин (amitriptyline), кломипрамин (clomipramine), доксерин (doxerine), имипрамин (imipramine) и тримипрамин (trimipramine); амоксапин (amoxapine), дезипрамин (desipramine), мапротилин (magnotiline), нортриптилин (nortriptyline) и протриптилин (protriptyline); флуоксетин (fluoxetine), флувоксамин (fluvoxamine), пароксетин (paroxetine) и сертралин (sertraline); изокарбоксазид (isocarboxazid), фенелзин (phenelzine), транилципромин (tranylcypromine) и селегилин (selegiline); моклобемид (moclobemide): венлафаксин (venlafaxine); дулоксетин (duloxetine); апрепитант (aprepitant); бупропион (bupropion), литий (lithium), нефазодон (nefazodone), trazодон (trazodone) и виллоксазин (viloxazine); алпразолам (alprazolam), хлордiazепоксид (chlordiazepoxide), клоназепам (clonazepam), хлоразепат (chlorazepate), diaзепам (diazepam), халазепам (halazepam), лоразепам (lorazepam), оксазепам (oxazepam) и празепам (prazepam); буспирон (buspirone), флезиноксан (flesinoxan), гепирон (gepirone) и ипсапирон (ipsapirone) и их фармацевтически приемлемые соли.

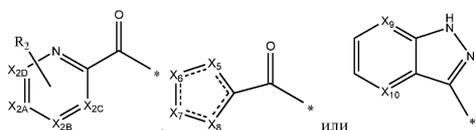
В лечении состояний, которые требуют потенцирования активности mGluR4, приемлемые дозы, как правило, составляют от приблизительно 0,01 мг до 500 мг на кг массы тела пациента в день, которые можно вводить одной или несколькими дозами. Предпочтительно доза составляет от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 250 мг/кг в день; более предпочтительно доза составляет от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг в день. Приемлемые дозы могут составлять от приблизительно 0,01 мг/кг до 250 мг/кг в день, от приблизительно 0,05 мг/кг до 100 мг/кг в день или от приблизительно 0,1 мг/кг до 50 мг/кг в день. В пределах этого диапазона дозы могут принимать значения от 0,05 мг/кг до 0,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 5 мг/кг или от 5 мг/кг до 50 мг/кг в день. Для перорального введения композиции предпочтительно представлены в виде таблеток, содержащих от 1,0 мг до 1000 мг активного ингредиента, в частности, 1,0 мг, 5,0 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг и 1000 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозы для конкретного пациента, подлежащего лечению. Соединения можно вводить по схеме, предусматривающей введение от 1 раза в день до 4 раз в день, предпочтительно один раз в день или дважды в день. Эту схему применения можно варьировать для обеспечения оптимального терапевтического результата. Однако следует иметь в виду, что конкретная доза для любого конкретного пациента может варьировать и будет зависеть от различных факторов, в том числе активности конкретного примененного соединения, метаболической стабильности и длительности действия этого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, режима и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств, тяжести конкретного болезненного состояния и конкретного пациента, подвергаемого лечению.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в этом описании, или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемое производное соединения; и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, имеющее структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где А выбран из



X_{1A} : CH, CR₁ или N;
 X_{1B} : CH, CR₁ или N;
 X_{1C} : CH, CR₁ или N;
 X_{2A} : CH, CR₁, N, NH₂;
 X_{2B} : CH, CR₁, N, NH₂;
 X_{2C} : CH, CR₁, N, NH₂;
 X_{2D} : CH, CR₁;
 X_5 : CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;
 X_6 : CH, CR₁, S, NH или N;
 X_7 : CH, CR₁ или NH N;
 X_8 : CH, CR₁, NH, N, S или O;
 X_9 : CH, CR₁ или N;
 X_{10} : CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆ - H, CH₃ или CD₃;

R₇ - O или -CO-;

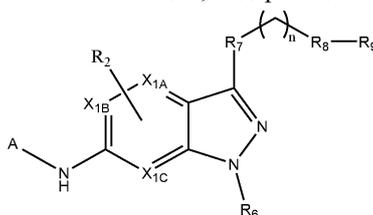
R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, алкил, CH₃,

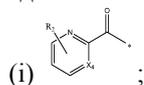
n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа; или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемое производное; и фармацевтически приемлемый носитель.

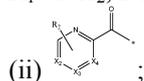
Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение следующей формулы:



где А является



где X₄ - CH или CR₁; и
R₁ - NH₂, F или OH; или

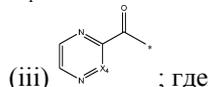


где X₂: CH или CR₁;

X₃: CH или CR₁;

X₄: CH или CR₁; и

R₁ является независимо CH₃, F, Cl, NH₂ или OH; или



где X₄: CH или CR₁; и

R₁ - NH₂ или OH;

или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемое производное соединение; и фармацевтически приемлемый носитель.

D. Способы применения соединений и композиций.

mGluR4 принадлежит к подсемейству mGluR группы III и расположен, главным образом, на предсинаптических участках центральной нервной системы, где он функционирует как ауто- и гетерорецептор для регулирования высвобождения как GABA (гамма-аминомасляная кислота), так и глутамата. В дополнение к этому, mGluR4 также экспрессируется на низком уровне на некоторых постсинаптических участках. mGluR4 экспрессируется в большинстве участков головного мозга, особенно в нейронах, которые, как известно, играют ключевую роль в следующих функциях ЦНС:

- (a) обучение и запоминание;
- (b) регулирование произвольного движения и других двигательных функций;
- (c) усвоение двигательных навыков;
- (d) эмоциональные реакции;
- (e) формирование привычек, в том числе повторяющиеся задания и персеверативные мыслительные процессы;
- (f) поощрительные системы;
- (g) зрение и обоняние;
- (h) мозжечковые функции;
- (i) питание и регуляция гипоталамических гормонов; и
- (j) сон и бодрствование.

Как таковой, mGluR4 играет важную роль в модуляции заболеваний и синдромов, имеющих отношение к ЦНС, заболеваний или болезненных состояний, которые не имеют отношения к ЦНС, и подобных заболеваний, например, таких как:

- (a) болезнь Паркинсона, паркинсонизм и другие расстройства, связанные с акинезией или брадикинезией;
- (b) дистония;
- (c) болезни Гентингтона и другие расстройства, связанные с непроизвольными движениями и дискинезиями;
- (d) синдром Туретта и связанные с ним расстройства, сопровождающиеся тиком;
- (e) обсессивно-компульсивное расстройство и другие персеверативные поведенческие расстройства;
- (f) аддиктивные расстройства (в том числе злоупотребление наркотиками, нарушения питания);
- (g) шизофрения и другие психотические расстройства; (h) посттравматический стрессовое расстройство;
- (i) тревожные расстройства;
- (j) двигательные нарушения после употребления алкоголя или другие двигательные нарушения, обусловленные действием наркотических веществ;
- (k) коммитирование дифференцирования нейрогенных клеток и выживание нейронов;
- (l) эпилепсия;
- (m) конкретные раковые заболевания, например, медуллобластома;
- (n) диабет второго типа и/или другие метаболические расстройства; и
- (o) усиление/блокирование ощущения вкуса.

Соединения по настоящему изобретению могут действовать как средства, потенцирующие активность метаболитных глутаматных рецепторов (mGluR4). Следовательно, в одном из аспектов настоящего изобретения раскрытые соединения могут быть применены для лечения одного или нескольких связанных с mGluR4 расстройств, которые приводят к дисфункции у млекопитающего.

Раскрытые соединения могут быть применены как единственные средства или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными препаратами для лечения, профилактики, контролирования, уменьшения интенсивности симптомов или снижения риска возникновения вышеупомянутых заболеваний, расстройства и состояний, для которых полезны соединения формулы I или другие лекарственные препараты, причем комбинация лекарственных средств, действующих совместно, более безопасна или более эффективна, чем тот или иной лекарственный препарат сам по себе. Другой лекарственный препарат или другие лекарственные препараты можно вводить таким путем и в таком количестве, которые обычно применяют с этой целью, одновременно или последовательно с раскрытым соединением. Если раскрытое соединение применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, то предпочтительной является фармацевтическая композиция в виде дозированной лекарственной формы, содержащей такие лекарственные средства и раскрытое соединение. Однако также можно применять комбинированную терапию, при которой лекарственные средства вводят по схеме с частичным перекрытием по времени. Также следует иметь в виду, что комбинация одного или нескольких активных ингредиентов и раскрытого соединения будет более эффективной, чем любое из средств по отдельности.

1. Способы лечения.

Соединения, раскрытые в этом описании, пригодны для лечения, профилактики, уменьшения интенсивности симптомов, контролирования или снижения риска возникновения различных неврологиче-

ских и психических расстройств, связанных с глутаматергической дисфункцией. Таким образом, предоставлен способ лечения или предотвращения расстройства у субъекта, включающий этап введения в организм упомянутого субъекта по меньшей мере одного раскрытого соединения, по меньшей мере одной раскрытой фармацевтической композиции и/или по меньшей мере одного раскрытого продукта, согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутого расстройства у субъекта.

Также предоставлен способ лечения одного или нескольких неврологических и/или психических расстройств, связанных с глутаматергической дисфункцией у субъекта, включающий этап введения в организм упомянутого субъекта по меньшей мере одного раскрытого соединения, по меньшей мере одной раскрытой фармацевтической композиции и/или по меньшей мере одного раскрытого производного соединения, согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутого расстройства у субъекта.

К примерам расстройств, связанных с глутаматергической дисфункцией, относятся: острые и хронические неврологические и психические расстройства, такие как церебральные нарушения после хирургического шунтирования и трансплантации сердца, инсульт, церебральная ишемия, травма спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, гипогликемическое повреждение нейронов, деменция (в том числе вызванная СПИДом деменция), болезнь Альцгеймера, хорья Гентингтона, амиотрофический латеральный склероз, рассеянный склероз, повреждение глаз, ретинопатия, когнитивные расстройства, идиопатическая и обусловленная действием лекарственного или наркотического препарата болезнь Паркинсона, мышечные спазмы и расстройства, связанные со спастичностью мышц, в том числе треморы, эпилепсия, симптомы аутистического расстройства, интеллектуальная неполноценность, судороги, мигрень (в том числе мигренозная головная боль), недержание мочи, толерантность к наркотическим веществам, аддиктивное поведение, в том числе привыкание к наркотическим веществам (в том числе опиатам, никотину, табачным изделиям, алкоголю, бензодиазепинам, кокаину, седативным средствам, снотворным средствам и т.д.), синдром отмены таких наркотических веществ (в том числе таких наркотических веществ как опиаты, никотин, табачные изделия, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные средства, снотворные средства и т.д.), ожирение, психоз, шизофрения, тревожность (в том числе генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), расстройства настроения (в том числе депрессия, мания, биполярные расстройства), невралгия тройничного нерва, потеря слуха, шум в ушах, макулодистрофия, рвота, отек мозга, боль (в том числе острые и хронические болезненные состояния, сильная боль, некупируемая боль, невропатическая боль и посттравматическая боль), поздняя дискинезия, расстройства сна (в том числе нарколепсия), синдром дефицита внимания и гиперактивность, нарушение поведения, диабет и другие метаболические расстройства, изменение вкусовых ощущений и рак.

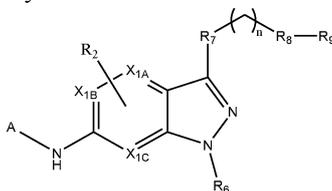
К тревожным расстройствам, которые можно лечить или предупреждать композициями, раскрытыми в этом описании, относятся генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство. К аддиктивному поведению относится привыкание к наркотическим веществам (в том числе опиатам, никотину, табачным изделиям, алкоголю, бензодиазепинам, кокаину, седативным средствам, снотворным средствам и т.д.), синдром отмены таких наркотических веществ (в том числе таких наркотических веществ как опиаты, никотин, табачные изделия, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные средства, снотворные средства и т.д.) и толерантность к наркотическим веществам.

Таким образом, в некоторых аспектах раскрытого способа упомянутым расстройством является деменция, бред, амнестические расстройства, возрастное ухудшение умственной деятельности, шизофрения, психическое расстройство, в том числе шизофрения, шизофрениформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, расстройство, связанное с наркотическими веществами, двигательные нарушения, аутизм, интеллектуальная неполноценность, эпилепсия, хорья, боль, мигрень, диабет, дистония, ожирение, нарушения питания, отек мозга, расстройство сна, нарколепсия, тревожность, аффективное расстройство, приступы паники, униполярная депрессия, биполярное расстройство, психотическая депрессия.

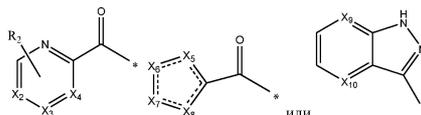
Также предоставлен способ лечения или профилактики тревоги, включающий: введение в организм субъекта по меньшей мере одного соединения по этому изобретению, по меньшей мере одной раскрытой фармацевтической композиции и/или по меньшей мере одного раскрытого продукта, согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутого расстройства у субъекта. В настоящее время в четвертом издании справочника Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) предложены средства диагностики, в том числе тревожности и связанных расстройств. К этим расстройствам относятся: паническое расстройство с агорафобией или без нее, агорафобия без предшествующего панического расстройства, специфическая фобия, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, вызванное общим медицинским состоянием, тревожное расстройство, вызванное наркотическим веществом, и тревожное расстройство неопределенной этиологии.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам лечения дисфункции ней-

ротрансмиссии и других болезненных состояний, связанных с активностью mGluR4 у млекопитающего, включающим этап введения упомянутому млекопитающему по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутой дисфункции у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления этого изобретения упомянутое соединение имеет структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где А выбран из



X_{1A}: CH, CR₁ или N;

X_{1B}: CH, CR₁ или N;

X_{1C}: CH, CR₁ или N;

X₂: CH, CR₁ или N;

X₃: CH, CR₁ или N;

X₄: CH, CR₁ или N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;

X₆: CH, CR₁, S, NH или N;

X₇: CH, CR₁ или NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S или O;

X₉: CH, CR₁ или N;

X₁₀: CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CD₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆ - H, CH₃ или CD₃;

R₇ - O или -CO-;

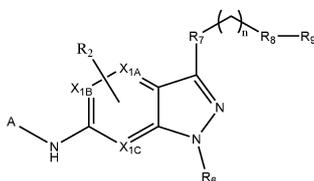
R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, алкил, CH₃,

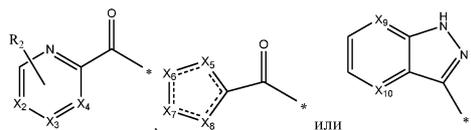
n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа.

В одном из своих аспектов это изобретение имеет отношение к способам потенцирования активности mGluR4 в организме субъекта, включающим этап введения в организм упомянутого субъекта по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутой дисфункции у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления этого изобретения упомянутое соединение имеет структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где А выбран из



X_{1A}: CH, CR₁ или N;

X_{1B}: CH, CR₁ или N;

X_{1C}: CH, CR₁ или N;

X₂: CH, CR₁ или N;

X₃: CH, CR₁ или N;

X₄: CH, CR₁ или N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;

X₆: CH, CR₁, S, NH или N;

X₇: CH, CR₁ или NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S или O;

X₉: CH, CR₁ или N;

X₁₀: CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CD₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆-H, CH₃ или CD₃;

R₇ - O или -CO-;

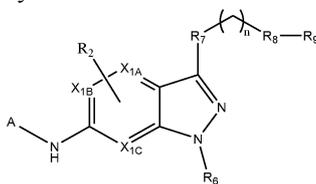
R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, алкил, CH₃,

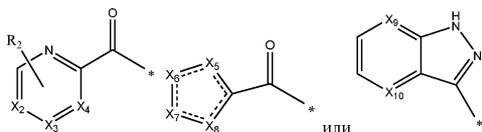
n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа; или его фармацевтически приемлемую соль применяют согласно схеме применения и в количестве, эффективном для потенцирования активности рецептора mGluR4 в организме субъекта.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам потенцирования активности mGluR4 в по меньшей мере одной клетке, включающим этап контактирования упомянутой по меньшей мере одной клетки с по меньшей мере одним соединением, имеющим структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где А выбран из



X_{1A}: CH, CR₁ или N;

X_{1B}: CH, CR₁ или N;

X_{1C}: CH, CR₁ или N;

X₂: CH, CR₁ или N;

X₃: CH, CR₁ или N;

X₄: CH, CR₁ или N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;

X₆: CH, CR₁, S, NH или N;

X₇: CH, CR₁ или NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S или O;

X₉: CH, CR₁ или N;

X₁₀: CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CD₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆-H, CH₃ или CD₃;

R₇ - O или -CO-;

R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, алкил, CH₃,

n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа; или его фармацевтически приемлемой солью, в количестве, эффективном для потенцирования активности рецептора mGluR4 в упомянутой по меньшей мере одной клетке.

В конкретных аспектах этого изобретения перед упомянутым этапом введения у субъекта, например, млекопитающего или человека, была диагностирована упомянутая дисфункция. В других аспектах этого изобретения раскрытый способ может дополнительно включать этап идентификации субъекта, например, млекопитающего или человека, имеющего потребность в лечении упомянутой дисфункции. В других аспектах этого изобретения перед упомянутым этапом введения у субъекта, например, млекопитающего или человека, была диагностирована потребность в потенцировании активности рецептора mGluR4. В других аспектах этого изобретения раскрытый способ может дополнительно включать этап идентификации субъекта, например, млекопитающего или человека, имеющего потребность в потенцировании активности рецептора mGluR4. В других аспектах этого изобретения клетку (например, клетку млекопитающего или клетку человека) перед этапом контактирования выделяют из организма субъекта, например, млекопитающего или человека. В других аспектах этого изобретения контактирование выполняют путем введения в организм субъекта, например, млекопитающего или человека.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам потенцирования активности mGluR4 в по меньшей мере одной клетке, включающим этап контактирования упомянутой по меньшей мере одной клетки с по меньшей мере одним раскрытым соединением в количестве, эффективном для потенцирования активности рецептора mGluR4 в упомянутой по меньшей мере одной клетке.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам потенцирования активности mGluR4 в организме субъекта, включающим этап введения в организм упомянутого субъекта терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения согласно схеме применения и в количестве, эффективном для потенцирования активности рецептора mGluR4 в организме субъекта.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам лечения расстройства или других болезненных состояний, связанных с дисфункцией нейротрансмиссии mGluR4, у млекопитающего, включающим этап введения упомянутому млекопитающему по меньшей мере одного раскрытого соединения согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутого расстройства у млекопитающего.

Раскрытые соединения могут быть применены для лечения широкого диапазона неврологических и психических расстройств и других болезненных состояний, связанных с глутаматергической дисфункцией. К неограничивающим примерам этих заболеваний относятся двигательные нарушения, в том числе акинезии и акинетико-ригидные синдромы (в том числе болезнь Паркинсона), дистония, эпилепсия, хорея, нейродегенеративные заболевания, такие как деменция, хорея Гентингтона, амиотрофический латеральный склероз, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, болезнь Крейтцфельда-Якоба, аутистические расстройства, интеллектуальная неполноценность, боль, мигрени, диабет, ожирение и нарушения питания, расстройства сна, в том числе нарколепсия, и тревожное или аффективное расстройство, в том числе генерализованное тревожное расстройство, приступы паники, униполярная депрессия,

биполярное расстройство, психотическая депрессия и имеющие к ней отношение расстройства, когнитивные нарушения, в том числе деменция (связанная с болезнью Альцгеймера, ишемией, травмой, инсультом, ВИЧ-болезнью, болезнью Паркинсона, хореей Гентингтона и другими общими медицинскими состояниями или злоупотреблением наркотическими веществами), бред, амнестические расстройства, возрастное ухудшение умственной деятельности, шизофрения или психоз, в том числе шизофрения (параноидная, спонтанная, кататоническая или недифференцированная), шизофрениморфное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, связанное с наркотическими веществами расстройство, раковое заболевание и воспаление (в том числе рассеянный склероз). Из расстройств, упомянутых выше, лечение болезни Паркинсона, двигательных нарушений, когнитивных расстройств, нейродегенеративных заболеваний, ожирения и боли является особенно важным.

В одном из аспектов этого изобретения предложенные соединения могут быть применены для лечения, или могут быть компонентами фармацевтической композиции, используемой для лечения двигательных нарушений. Как таковой, раскрытый в этом описании способ лечения двигательного нарушения включает этап введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере одного соединения согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутого расстройства у млекопитающего, при этом упомянутое расстройство выбрано из группы, которую составляют болезнь Паркинсона, хореей Гентингтона, дистония, болезнь Вильсона, хореей, атаксия, крупноразмашистый гиперкинез конечностей, акатизия, атетоз, брадикинезия, ригидность, поструральная нестабильность, рассеянный склероз, наследственные атаксии, такие как атаксия Фридрейха, болезнь Мачадо-Жозефа, спинально-мозжечковые атаксии, синдром Туретта и другие расстройства, сопровождающиеся тиком, идиопатическое дрожание, церебральный паралич, инсульт, энцефалопатии и интоксикация.

В другом аспекте этого изобретения раскрытые соединения могут быть применены для лечения, или могут быть компонентами фармацевтической композиции, применяемой для лечения когнитивных расстройств. Как таковой, раскрытый в этом описании способ лечения когнитивного расстройства включает этап введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере одного соединения согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутого расстройства у млекопитающего, при этом упомянутое расстройство выбрано из группы, которую составляют деменция (связанная с болезнью Альцгеймера, ишемией, травмой, инсультом, ВИЧ-болезнью, болезнью Паркинсона, хореей Гентингтона, интеллектуальной неполноценностью, аутизмом и другими общими медицинскими состояниями или злоупотреблением наркотическими веществами), бред, амнестические расстройства и возрастное ухудшение умственной деятельности. В справочнике *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fourth edition, Revised) (DSM-IV-TR)* (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) предложены средства диагностики когнитивных расстройств, в том числе деменции (связанной с болезнью Альцгеймера, ишемией, травмой, инсультом, ВИЧ-болезнью, болезнью Паркинсона, хореей Гентингтона и другими общими медицинскими состояниями или злоупотреблением наркотическими веществами), бреда, амнестических расстройств и возрастного ухудшения умственной деятельности.

В другом аспекте этого изобретения раскрытые соединения могут быть применены для лечения, или могут быть компонентами фармацевтической композиции, применяемой для лечения нейродегенеративных расстройств. Как таковой, раскрытый в этом описании способ лечения нейродегенеративного расстройства включает этап введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере одного соединения согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения нейродегенеративного расстройства у млекопитающего.

В другом аспекте этого изобретения раскрытые соединения могут быть применены для лечения шизофрении или психоза. Как таковой, раскрытый в этом описании способ лечения расстройства, связанного с шизофренией или психозом, включает этап введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, по меньшей мере одного соединения согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутого расстройства у млекопитающего, при этом расстройство, связанное с шизофренией или психозом, выбрано из группы, которую составляют параноидная, спонтанная, кататоническая или недифференцированная шизофрения, шизофрениморфное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, психотическое расстройство, вызванное наркотическими веществами. В справочнике *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fourth edition, Revised) (DSM-IV-TR)* (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) предложены средства диагностики параноидной, спонтанной, кататонической или недифференцированной шизофрении, шизофрениморфного расстройства, шизоаффективного расстройства, бредового расстройства, кратковременного психотического расстройства, психотического расстройства, связанного с наркотическими веществами.

Соединения по настоящему изобретению, кроме того, пригодны для предотвращения, лечения, контроля, уменьшения интенсивности симптомов или снижения риска возникновения вышеупомянутых заболеваний, расстройств и болезненных состояний в комбинации с другими средствами, в том числе агонистом mGluR.

2. Способы совместного введения.

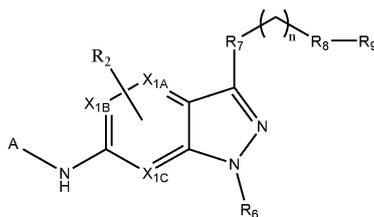
Соединения по этому изобретению могут быть применены как единственные средства или в комби-

нации с одним или несколькими другими лекарственными препаратами для лечения, предотвращения, контролирования, уменьшения интенсивности симптомов или снижения риска возникновения вышеупомянутых заболеваний, расстройств и состояний, при которых полезны соединения формулы I или другие лекарственные препараты, причем комбинация лекарственных препаратов, действующих совместно, более безопасна или более эффективна, чем любой лекарственный препарат по отдельности. Следовательно, другой лекарственный препарат или другие лекарственные препараты могут быть введены таким путем и в таком количестве, которые обычно применяют с этой целью, одновременно или последовательно с раскрытым соединением. Если раскрытое соединение применяют одновременно с одним или более другими лекарственными препаратами, то предпочтительна фармацевтическая композиция в виде дозированной лекарственной формы, содержащей такие лекарственные препараты и упомянутое соединение. Однако также можно применять комбинированную терапию, при которой лекарственные препараты вводят по схеме с частичным перекрытием по времени. Также следует иметь в виду, что комбинация одного или нескольких активных ингредиентов и раскрытого соединения может быть более эффективной, чем любое из средств отдельно.

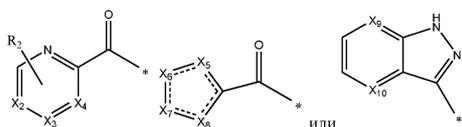
В одном из аспектов настоящего изобретения упомянутые соединения могут быть введены совместно со средствами для лечения болезни Альцгеймера, ингибиторами бета-секретазы, ингибиторами гамма-секретазы, мускариновыми агонистами, мускариновыми потенциаторами ингибиторов HMG-CoA редуктазы, нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами и антиамилоидными антителами. В другом аспекте настоящего изобретения упомянутые соединения можно вводить в комбинации с седативными средствами, снотворными средствами, анксиолитическими средствами, антипсихотическими средствами, селективными ингибиторами повторного захвата серотонина (SSRI), ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI), антагонистами 5-HT₂, ингибиторами GlyT1 и подобными, такими как, но без ограничения ими: рисперидон, клозапин, галоперидол, флуоксетин, празепам, ксаномелин, препараты лития, фенобарбитол, и их соли и комбинации.

В другом аспекте настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может быть применено в комбинации с леводопой (с селективным ингибитором экстрацеребральной декарбоксилазы или без него), антихолинергическими средствами, такими как бипериден, ингибиторами COMT, такими как энтакапон, антагонистами аденозину A_{2a}, холинергическими агонистами, антагонистами рецепторов NMDA и агонистами допамина.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний, связанных с активностью mGluR4 у млекопитающего, включающим этап совместного введения упомянутому млекопитающему по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли с лекарственным препаратом, имеющим известное побочное действие, заключающееся в повышении активности метаботропного глутаматного рецептора, согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутой дисфункции у млекопитающего, при этом упомянутое соединение имеет структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где А выбран из



- X_{1A}: CH, CR₁ или N;
- X_{1B}: CH, CR₁ или N;
- X_{1C}: CH, CR₁ или N;
- X₂: CH, CR₁ или N;
- X₃: CH, CR₁ или N;
- X₄: CH, CR₁ или N;
- X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;
- X₆: CH, CR₁, S, NH или N;
- X₇: CH, CR₁ или NH, N;
- X₈: CH, CR₁, NH, N, S или O;
- X₉: CH, CR₁ или N;
- X₁₀: CH, CR₁ или N;

каждый R_1 является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CD_3 , галоген, F, алкил, Me, CD_3 , циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R_2 является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD_3 , циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R_3 выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R_4 выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R_5 выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R_6 -H, CH_3 или CD_3 ;

R_7 - O или -CO-;

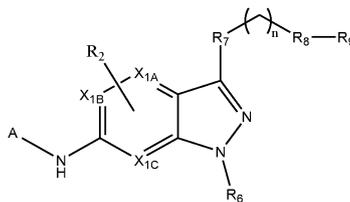
R_8 - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R_9 является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , алкил, CH_3 ,

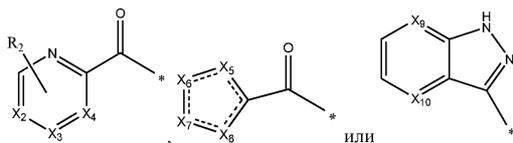
n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD_3 , CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний, связанных с активностью mGluR4 у млекопитающего, включающим этап совместного введения упомянутому млекопитающему по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутой дисфункции у млекопитающего, с известным лекарственным препаратом для лечения расстройства, связанного с повышением активности метаботропного глутаматного рецептора, при этом упомянутое соединение имеет структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где A выбран из



X_{1A} : CH, CR_1 или N;

X_{1B} : CH, CR_1 или N;

X_{1C} : CH, CR_1 или N;

X_2 : CH, CR_1 или N;

X_3 : CH, CR_1 или N;

X_4 : CH, CR_1 или N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 или N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH или N;

X_7 : CH, CR_1 или NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S или O;

X_9 : CH, CR_1 или N;

X_{10} : CH, CR_1 или N;

каждый R_1 является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CD_3 , галоген, F, алкил, Me, CD_3 , циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R_2 является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD_3 , циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R_3 выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R_4 выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R_5 выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R_6 -H, CH_3 или CD_3 ; R_7 - O или -CO-;

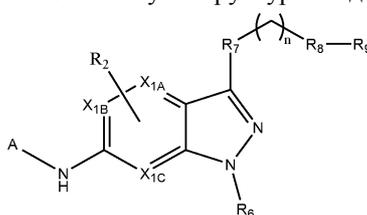
R_8 - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R_9 является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , алкил, CH_3 ,

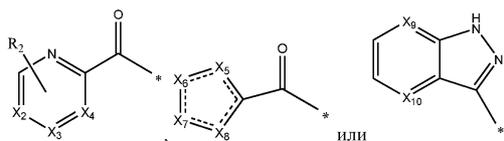
n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD_3 , CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний, связанных с активностью mGluR4 у млекопитающего, включающим этап совместного введения упомянутому млекопитающему по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно схеме применения и в количестве, эффективном для лечения упомянутой дисфункции у млекопитающего, с известным лекарственным препаратом для лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний, при этом упомянутое соединение имеет структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где A выбран из



X_{1A} : CH, CR_1 или N; X_{1B} : CH, CR_1 или N;

X_{1C} : CH, CR_1 или N;

X_2 : CH, CR_1 или N;

X_3 : CH, CR_1 или N;

X_4 : CH, CR_1 или N;

X_5 : CH, CR_1 , S, O, NH, NCH_3 или N;

X_6 : CH, CR_1 , S, NH или N;

X_7 : CH, CR_1 или NH, N;

X_8 : CH, CR_1 , NH, N, S или O;

X_9 : CH, CR_1 или N;

X_{10} : CH, CR_1 или N;

каждый R_1 является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CD_3 , галоген, F, алкил, Me, CD_3 , циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R_2 является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD_3 , циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R_3 выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R_4 выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R_5 выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R_6 - H, CH_3 или CD_3 ;

R_7 - O или -CO-;

R_8 - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R_9 является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD_3 , CF_2 , CD_2-CH_3 , алкил, CH_3 ,

n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, $CONH_2$, NH_2 , NR_3R_4 , OR_5 , F, CHF_2 , CF_3 , галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD_3 , CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа.

Е. Активность метаботропных глутаматных рецепторов.

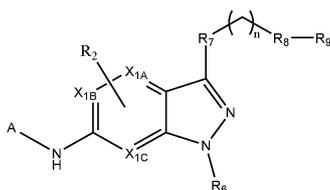
С использованием любой приемлемой методики, известной в данной области, соединения и композиции, раскрытые в этом изобретении, могут быть оценены по их способности действовать как средство потенцирования активности метаболитного глутаматного рецептора, в частности, активности mGluR4. Например, клетки яичника китайского хомячка (CHO), трансфицированные человеческим mGluR4, или клетки НЕК, котрансфицированные крысиным mGluR4 и G-белком, регулируемым калиевым каналом внутреннего выпрямления (GIRK), помещали в аналитические планшеты с прозрачным дном для исследования в флуориметрическом планшет-ридере Hamamatsu FDSS. Клетки загружали или с чувствительным к Ca^{2+} флуоресцентным красителем, или с красителем, реагирующим на таллий, и планшеты промывали, и помещали в соответствующий кинетический планшет-ридер. Для исследований человеческого mGluR4 в течение 3-5 с устанавливали базовый уровень флуоресценции, затем к клеткам добавляли раскрытые соединения, и измеряли реакцию клеток. Через приблизительно 2,5 мин к клеткам добавляли ортостерический агонист mGluR4 (например, глутамат, L-AP4 или L-SOP) в концентрации, вызывающей приблизительно 20% (EC_{20}) максимальной реакции агониста, и измеряли реакцию клеток. Через 2 мин к клеткам добавляли агонист mGluR4 (например, глутамат, L-AP4 или L-SOP) в концентрации, вызывающей 80% (EC_{80}) максимальной реакции агониста, и измеряли реакцию клеток. Для экспериментов с крысиным mGluR4/GIRK базовый уровень флуоресценции устанавливали в течение приблизительно 5 с, добавляли соединения по этому изобретению, и через приблизительно 2,5 мин добавляли агонист в концентрации EC_{20} или EC_{80} . Потенцирование или антагонизм активности реакции агониста mGluR4 на раскрытые соединения наблюдали как увеличение или уменьшение ответа на концентрацию агониста EC_{20} в присутствии соединения по сравнению с ответом на агонист в отсутствие соединения. Аналогично, потенцирование или антагонизм реакции агониста mGluR4 на раскрытые соединения наблюдали как увеличение или уменьшение ответа на концентрацию агониста EC_{80} в присутствии соединения по сравнению с ответом на агонист в отсутствие соединения.

Описанное выше исследование выполняли в двух режимах. В первом режиме к клеткам добавляли раскрытые соединения в принятом диапазоне концентраций, а затем добавляли агонист в единственной фиксированной концентрации. Если соединение по этому изобретению действовало как потенциатор, значение EC_{80} для потенцирования и максимальную степень потенцирования соединением при этой концентрации агониста определяли подгонкой нелинейной кривой. Если соединение по настоящему изобретению действовало как антагонист, значение IC_{50} определяли подгонкой нелинейной кривой. Во втором режиме в различные лунки на планшете добавляли раскрытое соединение в нескольких фиксированных концентрациях, а затем добавляли агонист в некотором диапазоне концентраций для каждой концентрации раскрытого соединения. Значения EC_{80} для агониста при каждой концентрации соединения определяли подгонкой нелинейной кривой. Уменьшение значения EC_{80} агониста с увеличением концентрации образца соединения (сдвиг влево кривой концентрация агониста-реакция) показывает степень потенцирования mGluR4 при заданной концентрации образца соединения. Уменьшение максимальной реакции агониста при увеличении концентраций образца соединения, со сдвигом или без сдвига вправо кривой агонистической эффективности, показывает степень антагонизма на mGluR4. Второй режим также показывает, оказывают ли образцы соединений воздействие также и на максимальную реакцию mGluR4 на агонисты.

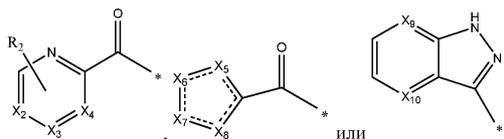
В частности, было установлено, что соединения нижеследующих примеров были в вышеупомянутых исследованиях определены как такие, которые имеют активность в потенцировании рецепторов mGluR4, как правило, с EC_{80} для потенцирования меньше чем приблизительно 10 мкМ. В одном из своих аспектов соединения по этому изобретению имеют активность в потенцировании крысиных и человеческих рецепторов mGluR4 с EC_{80} для потенцирования меньше чем приблизительно 500 нМ. Эти соединения также вызывают более чем 2-кратный сдвиг влево кривой агониста EC_{80} . Эти соединения являются позитивными аллостерическими модуляторами (потенциаторами) человеческого и крысиного mGluR4.

Ф. Изготовление лекарственного препарата.

В одном из аспектов это изобретение имеет отношение к способам изготовления лекарственного средства для потенцирования активности рецептора mGluR4 у млекопитающего, включающим комбинирование соединения, имеющего структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где А выбран из



X_{1A}: CH, CR₁ или N;

X_{1B}: CH, CR₁ или N;

X_{1C}: CH, CR₁ или N;

X₂: CH, CR₁ или N;

X₃: CH, CR₁ или N;

X₄: CH, CR₁ или N;

X₅: CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;

X₆: CH, CR₁, S, NH или N;

X₇: CH, CR₁ или NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S или O;

X₉: CH, CR₁ или N;

X₁₀: CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CD₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆-H, CH₃ или CD₃;

R₇ - O или -CO-;

R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, алкил, CH₃,

n составляет 0-6;

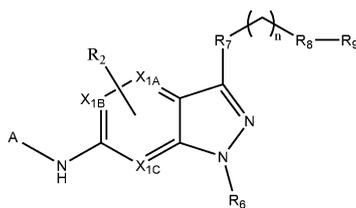
при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа; или

его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым носителем.

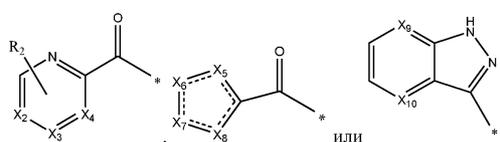
Таким образом, раскрытые соединения и композиции могут также иметь отношение к способу изготовления лекарственного препарата для потенцирования активности глутаматного рецептора (например, для лечения одного или нескольких неврологических и/или психических расстройств и других болезненных состояний, связанных с глутаматергической дисфункцией) у млекопитающих (например, людей), включающему комбинирование одного или нескольких раскрытых соединений, производных или композиций с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

G. Применение соединений.

В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли для потенцирования активности рецептора mGluR4 у млекопитающего, при этом упомянутое соединение имеет структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где A выбран из



X_{1A} : CH, CR₁ или N;
 X_{1B} : CH, CR₁ или N;
 X_{1C} : CH, CR₁ или N;
 X_2 : CH, CR₁ или N;
 X_3 : CH, CR₁ или N;
 X_4 : CH, CR₁ или N;
 X_5 : CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;
 X_6 : CH, CR₁, S, NH или N;
 X_7 : CH, CR₁ или NH, N;
 X_8 : CH, CR₁, NH, N, S или O;
 X_9 : CH, CR₁ или N;
 X_{10} : CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CD₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆ - H, CH₃ или CD₃;

R₇ - O или -CO-;

R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, алкил, CH₃,

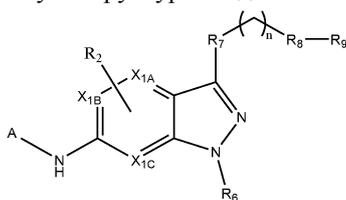
n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа.

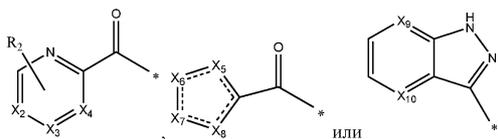
Раскрытые применения для потенцирования активности рецептора mGluR4 у млекопитающего могут также иметь отношение к применению для лечения одного или нескольких расстройств, например, неврологических и психических расстройств и других болезненных состояний, связанных с дисфункцией глутаматной нейротрансмиссии (например, болезни Паркинсона), у субъекта, например, млекопитающего или человека.

H. Наборы.

В одном из своих аспектов это изобретение имеет отношение к наборам, содержащим соединение, имеющее структуру, которая соответствует структуре соединения следующей формулы:



где A выбран из



X_{1A} : CH, CR₁ или N;
 X_{1B} : CH, CR₁ или N;
 X_{1C} : CH, CR₁ или N;
 X_2 : CH, CR₁ или N;
 X_3 : CH, CR₁ или N;
 X_4 : CH, CR₁ или N;
 X_5 : CH, CR₁, S, O, NH, NCH₃ или N;
 X_6 : CH, CR₁, S, NH или N;
 X_7 : CH, CR₁ или NH, N;

X₈: CH, CR₁, NH, N, S или O;

X₉: CH, CR₁ или N;

X₁₀: CH, CR₁ или N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CD₃, галоген, F, алкил, Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

каждый R₂ является факультативно присутствующим, независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, циклоалкил, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- и алкилалкоксигруппа;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, алкил, алкоксигруппа и OH;

R₅ выбран из группы, которую составляют H и алкил;

R₆-H, CH₃ или CD₃;

R₇ - O или -CO-;

R₈ - связь, алкил, -NH-, -O-, алкил-O-;

R₉ является замещенным или незамещенным и выбран из группы, которую составляют H, гетероарил, арил, гетероциклоалкил, кислородсодержащий гетероцикл, циклоалкил, CD₃, CF₂, CD₂-CH₃, алкил, CH₃,

n составляет 0-6;

при этом каждый гетероарил, арил, гетероциклоалкил, циклоалкил, в случае, если он выбран, может быть факультативно замещен одним или более из таких заместителей как H, D, OH, CONH₂, NH₂, NR₃R₄, OR₅, F, CHF₂, CF₃, галоген, F, алкил, Me, O-Me, алкил-O-Me, CD₃, CN, метокси-, алкокси-, алкилметокси- или алкилалкоксигруппа; или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемое производное соединение, и одно или несколько из таких лекарственных средств как лекарственный препарат, имеющий известное побочное действие, заключающееся в повышении активности метаболитного глутаматного рецептора, известный лекарственный препарат для лечения расстройства, связанного с повышением активности метаболитного глутаматного рецептора, и/или известный лекарственный препарат для лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний.

В различных аспектах настоящего изобретения упомянутые наборы могут содержать раскрытые соединения, композиции и/или производные, совместно упакованные, совместно введенные в состав лекарственного препарата и/или такие, которые совместно доставляются с другими компонентами. Например, изготовитель лекарственных средств, оптовый поставщик лекарственных средств, врач или фармацевт могут предоставить набор, содержащий раскрытые пероральные дозированные формы и другой компонент для доставки в организм пациента.

В других аспектах настоящего изобретения упомянутые наборы могут содержать один или несколько других компонентов (например, один или несколько из таких лекарственных препаратов как лекарственный препарат, имеющий известное побочное действие, заключающееся в повышении активности метаболитного глутаматного рецептора, известный лекарственный препарат для лечения расстройства, связанного с повышением активности метаболитного глутаматного рецептора, и/или известное лекарственное средство для лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний), и инструкции по совместному введению в организм пациента одного или нескольких из раскрытых в этом описании соединений, композиций и/или производных. Например, изготовитель лекарственных средств, оптовый поставщик лекарственных препаратов, врач или фармацевт могут предоставить набор, содержащий один или несколько других компонентов (например, один или несколько из лекарственного препарата, имеющего хорошо известное побочное действие, заключающееся в повышении активности метаболитного глутаматного рецептора, известного лекарственного препарата для лечения расстройства, связанного с повышением активности метаболитного глутаматного рецептора, и/или известного лекарственного препарата для лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний) и инструкции по совместному введению в организм пациента одного или нескольких раскрытых в этом изобретении соединений, композиций и/или производных.

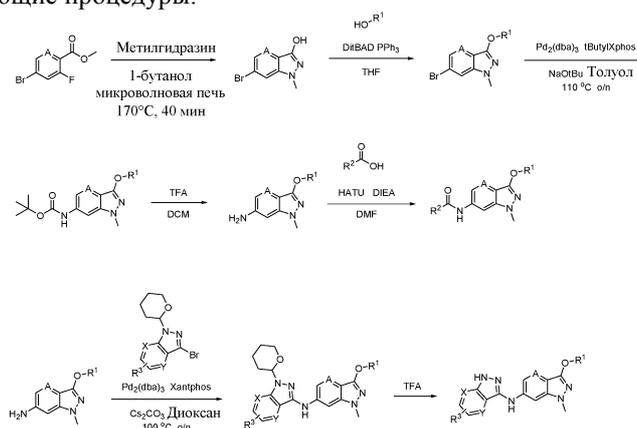
I. Экспериментальная часть.

Приведенные ниже примеры предназначены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, каким образом соединения, композиции, изделия, устройства и/или способы, заявленные настоящим изобретением, изготавливаются и определяют количественные характеристики. Упомянутые примеры имеют чисто иллюстративный характер и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели рассматривают как свое изобретение. Были приложены усилия по обеспечению точности приводимых чисел (например, количеств, температур и т.п.), однако следует учитывать возможность некоторых погрешностей и отклонений. Если не указано иное, части являются массовыми частями, температура указана в градусах Цельсия (°C) или является температурой окружающей среды, и давление равно или является близким к атмосферному давлению.

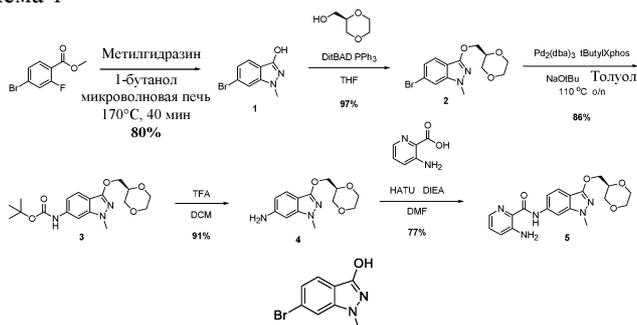
Несколько способов получения соединений, раскрытых в настоящем описании, проиллюстрированы в приведенных ниже Примерах. Исходные материалы и необходимые промежуточные химические

продукты в некоторых случаях являются доступными для приобретения или могут быть получены согласно методикам, приведенным в литературных источниках или в настоящем описании. Все ЯМР спектры были записаны с помощью одного из двух спектрофотометров, таких как Varian Inova 400 (400 МГц) или Varian Inova 500 (500 МГц). Величина химических сдвигов ядер ^1H представлена в значениях δ в млн^{-1} в сторону слабого поля от Me_4Si в качестве внутреннего стандарта в CDCl_3 . Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - квартет, br - уширенный, m - мультиплет), интеграция, константа взаимодействия (Гц). Величина химических сдвигов ядер ^{13}C представлена в значениях δ в млн^{-1} с максимумом сигналов атомов углерода в CDCl_3 , установленным на $77,23 \text{ млн}^{-1}$. Масс-спектры низкого разрешения были получены на спектрометре HP1100 MSD с ионизацией электрораспылением. Массовые спектры высокого разрешения были зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker Daltonics 3T с ионным циклотронным резонансом с преобразованием Фурье (FT/ICR) с ионизацией электрораспылением. Аналитическую тонкослойную хроматографию проводили на силикагелевых пластинках 60-F (толщина слоя 0,25 мм) EM Reagent. Аналитическую жидкостную хроматографию высокой эффективности проводили на установке HP1100 с УФ-детектированием при 214 нм и 254 нм, наряду с детектированием с помощью ELSD (испарительный световой детектор рассеяния), LC/MS (J-Sphere80-C18, $3,0 \times 50$ мм, градиент 4,1 мин, от 5% [0,05%TFA/ CH_3CN]:95% [0,05%TFA/ H_2O] до 100% [0,05%TFA/ CH_3CN]). Препаративную очистку выполняли на специализированной очистительной системе HP1100 (комплектация 16) с отбором, иницируемым масс-спектрометрическим обнаружением. Для экстрагирования, промывания и хроматографирования использовали растворители хроматографической чистоты. N-Вос-n-фенилендиамин был закуплен от Fluka, и 1,2-бензолдисульфонилдихлорид был закуплен от TCI America. Все другие реагенты были закуплены от Aldrich Chemical Co., и использовались без очистки.

Иллюстративные общие процедуры.

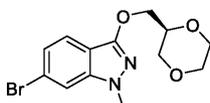


Иллюстративная схема 1



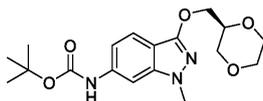
6-Бром-1-метилендазол-3-ол (1).

Метил-4-бromo-2-фторбензоат (4,00 г, 17,17 ммоль, 1,00 экв.) и метилгидразин (2,93 г, 63,51 ммоль, 3,70 экв.) растворяли в 1-бутаноле (36 мл), и реакционную смесь нагревали микроволновым облучением до 170°C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали, и твердое вещество суспендировали в DCM. Суспензию фильтровали, и получали чистый продукт, фильтрат концентрировали, и растворяли в DCM. Дальнейшее фильтрование проводили до тех пор, пока весь желаемый продукт не был собран, и получали 3,10 г (80%) упомянутого в заголовке соединения в виде белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,63$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=1,60, 8,48$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 227,2.



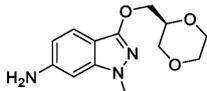
(S)-3-((1,4-Диоксан-2-ил)метокси)-6-бромо-1-метил-1H-индазол (2).

Соединение 1 (1,00 г, 4,40 ммоль, 1,00 экв.), [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метанол (546 мг, 4,62 ммоль, 1,05 экв.) и трифенилфосфин (2,54 г, 9,69 ммоль, 2,20 экв.) растворяли в THF (22 мл), и охлаждали до 0°C. Добавляли ди-трет-бутил азодикарбоксилат (1,62 г, 7,05 ммоль, 1,60 экв.), и реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. После завершения реакции, которое было определено по данным жидкостной хроматографии с масс-спектроскопическим детектированием (LCMS), реакционную смесь концентрировали, очищали флеш-хроматографией на силикагеле, с использованием смеси 0-35% гексаны/этилацетат, и получали 1,40 г (97%) упомянутого в заголовке соединения в виде прозрачного желтого масла: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=1,4, 8,6 Гц, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 5H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,53-3,37 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 327,3.



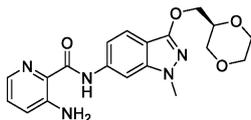
трет-Бутил-(S)-3-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)карбамат (3).

Соединение 2 (1,40 г, 4,28 ммоль, 1,00 экв.), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (164 мг, 0,385 ммоль, 0,0900 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (118 мг, 0,128 ммоль, 0,0300 экв.), трет-бутил карбамат (602 мг, 5,13 ммоль, 1,20 экв.), и трет-бутоксид натрия (576 мг, 5,99 ммоль, 1,40 экв.) растворяли в толуоле (21 мл) в RBF. Смесь продували азотом, и грели при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через целит, и промывали 5% раствором метанола в DCM. Объединенные органические вещества концентрировали, и очищали флеш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-40% гексаны/этилацетат, и получали 1,33 г (86%) упомянутого в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=1,5, 8,7 Гц, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 5H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,53-3,56 (m 2H), 1,49 (s, 9H); ES-MS [M+1]⁺: 364,5.



(S)-3-((1,4-Диоксан-2-ил)метокси)-1-метил-1H-индазол-6-амин (4).

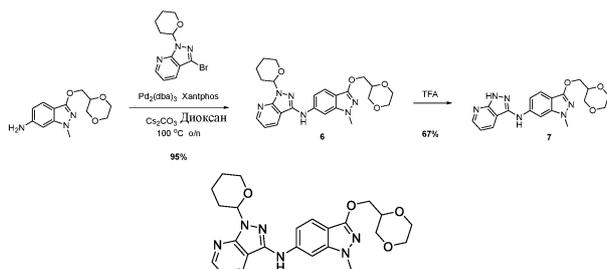
Соединение 3 (1,29 г, 3,55 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в DCM (35 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту (17,60 мл, 230,00 ммоль, 65,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции, которое было определено по данным LCMS, после чего ее нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, и экстрагировали смесью (3:1) CHCl₃/IPA (2×). Объединенные органические вещества концентрировали, и получали 852 мг (91%) неочищенного продукта, который использовали без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=1,1, 8,6 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 6H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H).



(S)-N-(3-((1,4-Диоксан-2-ил)метокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-аминопиколинамид (5).

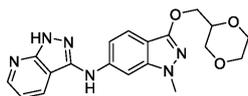
Соединение 4 (793 мг, 3,01 ммоль, 1,00 экв.), 3-аминопиколиновую кислоту (416 мг, 3,01 ммоль, 1,00 экв.), (1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат) (1,37 г, 3,62 ммоль, 1,20 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,09 мл, 6,02 ммоль, 2,00 экв.) растворяли в DMF (15 мл), и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (2×). Водные смывы подвергали обратному экстрагированию этилацетатом, объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали in vacuo. После очистки флеш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-50% гексаны/этилацетат получали 885 мг (77%) упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 5H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,55-3,38 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 384,4.

Иллюстративная схема 2.



N-(3-((1,4-Диоксан-2-ил)метокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (6).

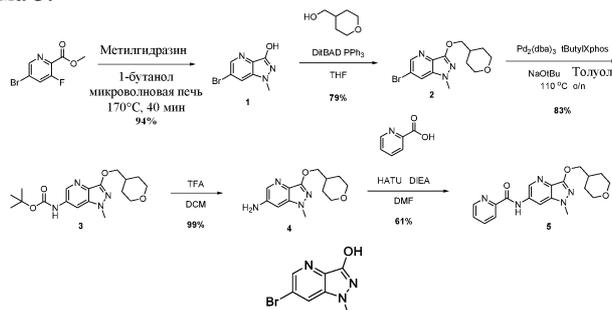
Соединение 4 (131 мг, 0,498 ммоль, 1,00 экв.), 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (168 мг, 0,597 ммоль, 1,20 экв.), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (43,2 мг, 0,0746 ммоль, 0,150 экв.), трис(дибензилиденацетон)диалладий(0) (45,6 мг, 0,0498 ммоль, 0,100 экв.) и карбонат цезия (340 мг, 1,04 ммоль, 2,10 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (2,5 мл) в герметизированной колбе, и грели при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит, и промывали 5% раствором метанола в DCM. Органические вещества концентрировали, очищали флеш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-25% DCM/(DCM/MeOH/NH₄OH 89:10:1), и получали 220 мг (95%) упомянутого в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,53 (dd, J=1,5, 4,6 Гц, 1H), 8,47 (dd, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=4,6, 8,0 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 5,97 (dd, J=2,4, 9,7 Гц, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,84 (dd, J=2,5, 11,4 Гц, 1H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,71-3,58 (m, 3H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 465,5.



N-(3-((1,4-Диоксан-2-ил)метокси)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (7).

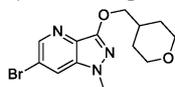
Соединение 6 (230 мг, 0,495 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в трифторуксусной кислоте (7,07 мл, 92,4 ммоль, 187 экв.) в круглодонной колбе, и перемешивали до завершения реакции, которое было определено по данным LCMS. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, и экстрагировали смесью (3:1) CHCl₃/IPA (2×). Объединенные органические вещества концентрировали, очищали хроматографией с обратной фазой, и получали 126 мг (67%) упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,47 (dd, J=1,6, 4,5 Гц 1H), 8,43 (dd, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,83 (dd, J=2,6, 11,4 Гц, 1H), 3,80-3,71 (m, 4H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H); ES-MS [M+1]⁺: 381,4.

Иллюстративная схема 3.



6-Бром-1-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ол (1).

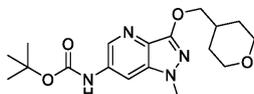
Метил 5-бром-3-фторпиколинат (5,00 г, 21,4 ммоль, 1,00 экв.) и метилгидразин (3,64 г, 79,1 ммоль, 3,70 экв.) растворяли в 1-бутаноле (45 мл), и реакционную смесь нагревали микроволновым облучением до 170°C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали флеш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-5% DCM/MeOH, и получали 4,60 г (94%) упомянутого в заголовке соединения в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 228,2.



6-Бром-1-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-b] пиридин (2).

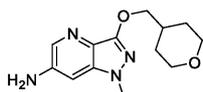
Соединение 1 (2,40 г, 10,5 ммоль, 1,00 экв.), оксан-4-илметанол (1,47 г, 12,6 ммоль, 1,20 экв.) и трифенилфосфин (6,07 г, 23,2 ммоль, 2,20 экв.) растворяли в THF (30 мл), и охлаждали до 0°C. Добавляли

ди-трет-бутил-азодикарбоксилат (3,88 г, 16,8 ммоль, 1,60 экв.), и реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. После завершения реакции, которое было определено по данным LCMS, реакционную смесь концентрировали, и очищали флеш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-40% гексаны/этилацетат, и получали 2,71 г (79%) упомянутого в заголовке соединения твердого вещества не совсем белого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (s, 2H), 4,21 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,90-3,82 (m, 5H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,68 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 326,2.



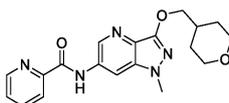
трет-Бутил-(1-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)карбамат (3).

Соединение 2 (2,71 г, 8,30 ммоль, 1,00 экв.), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (317 мг, 0,747 ммоль, 0,0900 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (228 мг, 0,249 ммоль, 0,0300 экв.), трет-бутилкарбамат (1,17 г, 9,96 ммоль, 1,20 экв.), и трет-бутоксид натрия (1,12 г, 11,6 ммоль, 1,40 экв.) растворяли в толуоле (40 мл) в RBF. Смесь продували азотом, и грели при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через целит, и промывали 5% раствором метанола в DCM. Объединенные органические вещества концентрировали, и очищали флеш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-40% гексаны/этилацетат, и получали 2,50 г (83%) упомянутого в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,25 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,17 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,40-1,27 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 363,4.



1-Метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-амин (4).

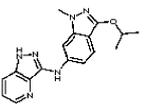
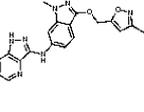
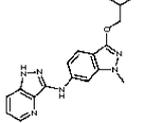
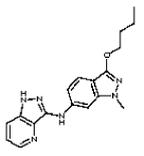
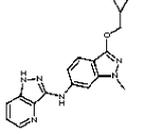
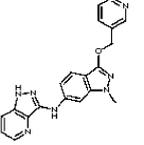
Соединение 3 (2,50 г, 6,90 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в DCM (69 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту (36,7 мл, 479 ммоль, 69,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции, которое было определено по данным LCMS, после чего ее нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, и экстрагировали смесью (3:1) CHCl_3/IPA (2 \times). Объединенные органические вещества концентрировали, и получали 1,81 г (99%) неочищенного продукта, который использовали без дальнейшей очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,83 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,66 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,12 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,50-3,22 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 263,2.

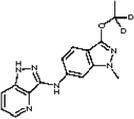
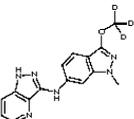
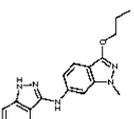
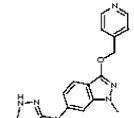
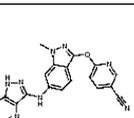
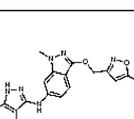
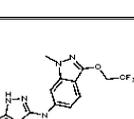
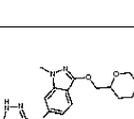
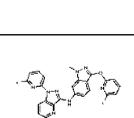
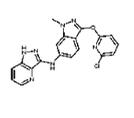
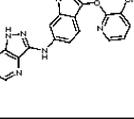
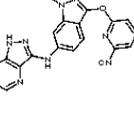


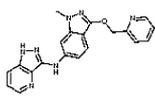
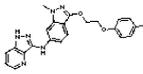
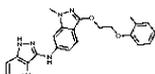
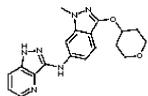
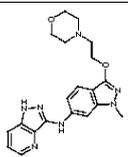
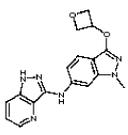
N-(1-Метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (5).

Соединение 4 (1,81 г, 6,90 ммоль, 1,00 экв.), пиколиновую кислоту (849 мг, 6,90 ммоль, 1,00 экв.), (1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксидгексафторфосфат) (3,15 г, 8,28 ммоль, 1,20 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (6,01 мл, 34,5 ммоль, 5,00 экв.) растворяли в DMF (40 мл), и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, и промывали водой (2 \times). Водные смывы подвергали обратному экстрагированию этилацетатом, объединенные органические вещества сушили (MgSO_4), фильтровали, и концентрировали *in vacuo*. После очистки флеш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 0-70% гексаны/этилацетат получали 1,55 г (61%) упомянутого в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,80-8,76 (m, 2H), 8,59 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,11 (td, J=1,8, 7,6 Гц, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 4,23 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,89 (dd, J=3,7, 11,3 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,72 (dd, J=1,9, 12,9 Гц, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 368,4.

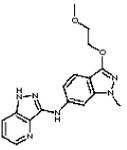
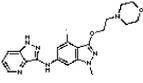
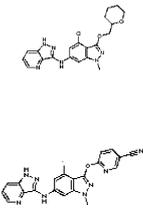
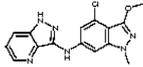
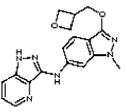
В приведенной ниже таблице приведены структура, масса, установленная методом жидкостной хроматографии-танDEMной масс-спектрометрии (LCMS) с низким разрешением (аналитический масс-спектрометр серии Agilent 1200), и EC_{80} позитивного аллостерического модулятора mGlu4 (в nM) в человеческих клетках mGlu4/G $_{\text{q}15}$ с $\sim\text{EC}_{20}$ концентрацией глутамата, которая определена на Hamamatsu FDDS 7000.

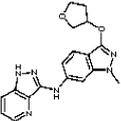
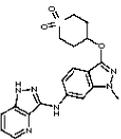
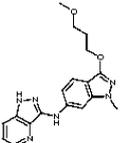
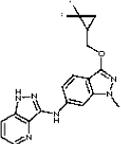
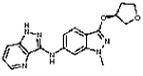
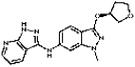
Соединение	Структура	ES-MS [M+1] ⁺	mGlu4 PAM EC50 (μM)
1		323,1	413
2		375,0	104
3		337,1	231
4		337,1	333
5		335,2	164
6		372,1	82,7

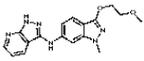
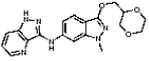
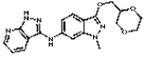
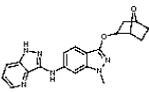
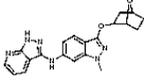
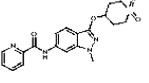
7		311,0	356
8		298,2	294
9		323,1	171
10		372,2	65,7
11		383,1	157
12		376,1	203
13		363,1	175
14		379,0	85,6
15	  	383,1	184
16		383,1	111

17		372,2	462
18		419,1	852
19		419,1	483
20		365,2	45,4
21		393,1	238
22		337,1	629

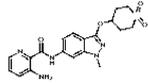
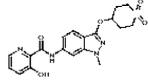
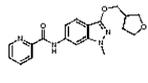
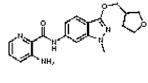
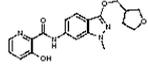
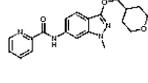
043291

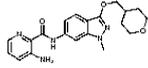
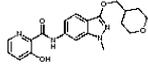
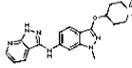
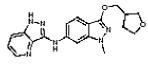
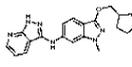
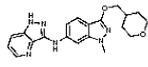
23		339,4	380 (n=2)
24		428,0	322
25		416,9	482
26		329,0	707
27		351,0	96,4

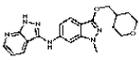
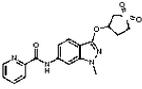
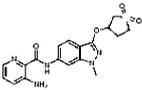
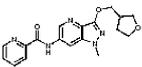
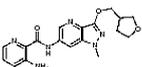
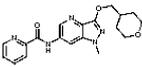
28		351,0	726
29		413,2	214
30		353,0	172
31		371,0	112
32		351,3	456
33		351,3	575

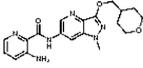
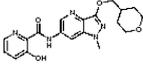
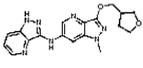
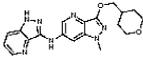
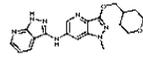
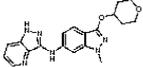
34		339,2	529
35		381,0	361
36		381,3	176 (n=2)
37		377,0	306
38		377,0	601
39		400,8	417

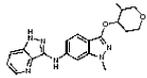
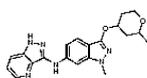
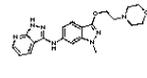
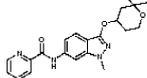
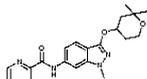
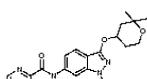
043291

40		415,9	142
41		416,9	403
42		353,0	81,2
43		368,0	75,4
44		369,0	53
45		367,0	63

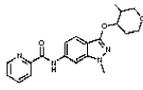
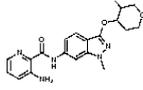
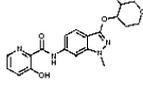
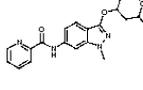
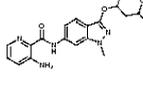
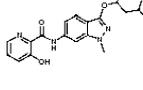
46		382,0	87,7
47		383,0	36,8
48		412,9	335
49		365,0	30,5
50		365,0	135
51		379,0	40,4

52		379,0	157
53		387,3	272
54		402,4	117
55		354,0	873
56		369,0	86,8
57		368,0	255

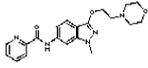
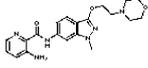
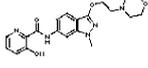
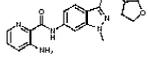
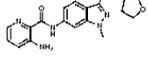
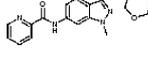
58		383,0	50,5
59		384,0	599
60		366,0	293
61		380,0	209
62		380,0	353
63		393,0	169

64		383,0	89
65		379,0	134
66		394,0	398
67		381,0	80,2
68		396,0	131
69		397,0	117

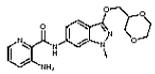
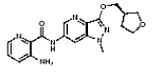
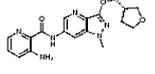
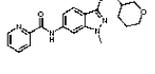
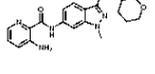
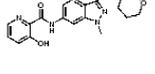
043291

70		371,0	84,7
71		386,0	125
72		387,0	132
73		367,0	398
74		382,0	431
75		383,0	431

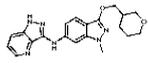
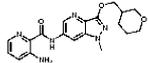
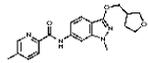
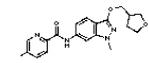
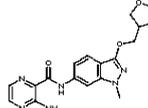
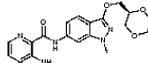
043291

76		382,0	703
77		397,0	133
78		398,0	255
79		368,4	27,3
80		368,4	36,9
81		369,0	205

043291

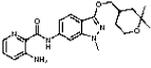
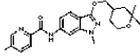
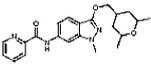
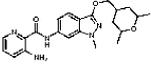
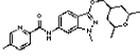
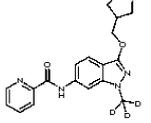
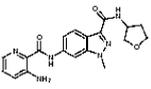
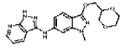
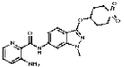
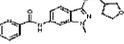
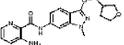
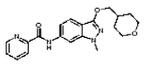
82		384,0	66,1
83		369,0	120
84		369,0	166
85		367,0	170
86		382,0	182
87		383,0	100

043291

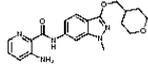
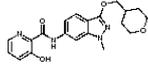
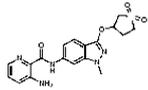
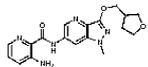
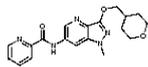
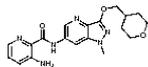
88		379,0	63,8
89		383,0	181
90		367,2	574
91		371,2	49,6
92		369,4	115
93		384,4	30,5 (n=2)

043291

94		384,4	58,7 (n=2)
95		371,0	211
96		356,0	339
97		371,0	505
98		371,0	991
99		387,2	820
100		389,2	801
101		381,0	75,6
102		396,0	109
103		399,0	297
104		395,0	58,8

105		410,0	127
106		413,0	277
107		395,0	45,1
108		410,0	187
109		413,0	83,6
110		356,4	50,4
111		381,3	421
112		381,3	176 (n=2)
113		415,9	142
114		353,0	81,2
115		368,0	75,4
116		367,0	63

043291

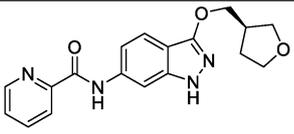
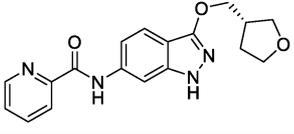
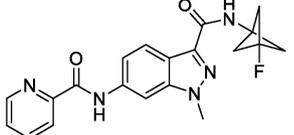
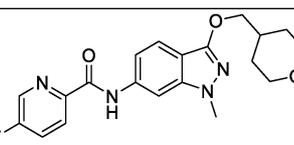
117		382,0	87,7
118		383,0	36,8
119		402,4	117
120		369,0	86,8
121		368,0	255
122		383,0	50,5

123		396,0	131
124		368,0	27,3
125		368,0	36,9
126		384,0	66,1
127		369,0	120
128		369,0	166
129		383,0	181
130		384,4	24,6
131		384,4	50,1

В приведенной ниже таблице приведены структура, масса, установленная методом жидкостной хроматографии-гандемной масс-спектрометрии (LCMS) с низким разрешением (аналитический масс-спектрометр серии Agilent 1200) и EC_{80} позитивного аллостерического модулятора mGlu4 (в нМ) в человеческих клетках mGlu4/G_{q15} с $\sim EC_{20}$ концентрацией глутамата, которая определена на Hamamatsu FDSS 7000.

Структура	hmGluR4 PAM EC_{50} (нМ)	Плазма:головной мозг K_p
	75,4	3,09

	86,8	0,72
	394 (n=3)	1,51
	27,3	2,47
	24,2 (n=2)	2,90
	120	1,84
	166	1,83
	50,1 (n=5)	2,30
	58,7 (n=2)	1,88
	360	2,09
	266 (n=2)	3,35
	324	1,09
	119 (n=2)	1,47

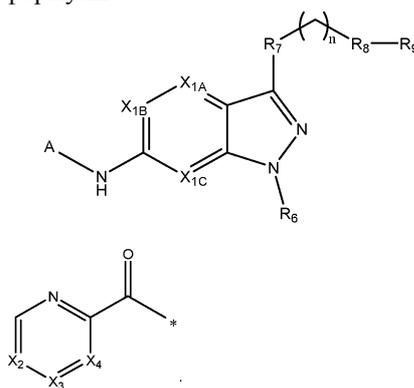
	201 (n=2)	1,44
	228 (n=2)	1,42
	569 (n=2)	1,43
	99,2	3,29 (n=2)

Следует иметь в виду, что специалистами в данной области в это изобретение могут быть внесены различные модификация и изменения без выхода за пределы объема или сущности настоящего изобретения. Специалистам в данной области, ознакомившимся с описанием и практическим осуществлением изобретения, раскрытого в этом описании, станут понятны и другие аспекты этого изобретения. Следует иметь в виду, что упомянутые описание и примеры имеют исключительно иллюстративный характер, при этом сущность и фактический объем настоящего изобретения определены прилагаемой формулой изобретения.

Следует иметь в виду, что если не оговорено противное, то все числа, выражающие количество ингредиентов, характеристики, такие как условия реакции и т.д., используемые в этом описании, следует понимать как такие, которые во всех случаях приведены с термином "приблизительно". Соответственно, если не оговорено противное, то численные параметры, приведенные в этом описании, имеют приближенные значения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых характеристик, которые были определены в этом изобретении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей формулы:



где А представляет собой

X_{1A} выбран из CH, CR₁ и N;

X_{1B} выбран из CH, CR₁ и N;

X_{1C} выбран из CH, CR₁ и N;

X₂ выбран из CH, CR₁ и N;

X₃ выбран из CH, CR₁ и N;

X₄ выбран из CH, CR₁ и N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, галоген,

Me;

R₆ выбран из H, CH₃ и CD₃;

R₇ выбран из O и -CO-;

R₈ выбран из связи, -NH- и -O-;

R₉ - циклоалкил,

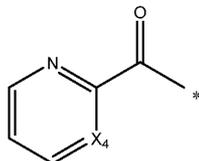
n составляет 0-6;

при этом циклоалкил выбран из группы, которую составляют циклопропил, циклобутил, тетрагидропиран, диоксан, тетрагидрофуран, тетрагидротиопирандиоксид, тетрагидротиофендиоксид, морфолин; и при этом он может быть необязательно замещен одним или более из заместителей: H, D, OH, CONH₂, CHF₂, CF₃, галоген, Me, O-Me, CD₃, CN;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1,

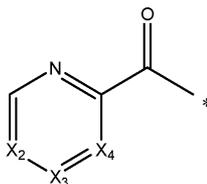
где А является:



(i)

где X₄ выбран из CH и CR₁ и

R₁ выбран из NH₂, F и OH; или



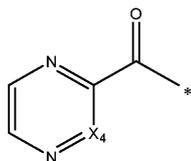
(ii)

где X₂ выбран из CH и CR₁;

X₃ выбран из CH и CR₁;

X₄ выбран из CH и CR₁ и

R₁ является независимо CH₃, F, Cl, NH₂ или OH; или



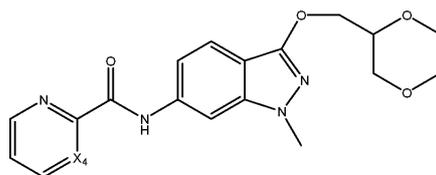
(iii)

где X₄ выбран из CH и CR₁ и

R₁ выбран из NH₂ и OH.

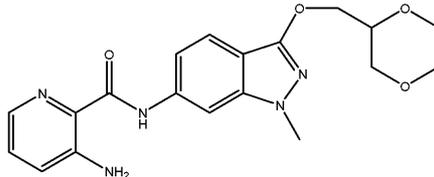
3. Соединение по одному из пп.1 или 2, где циклоалкил является 1,4-диоксаном, тетрагидропираном, диметилтетрагидропираном, тетрагидрофураном, диметилтетрагидрофураном.

4. Соединение по п.1, которое имеет следующую формулу:



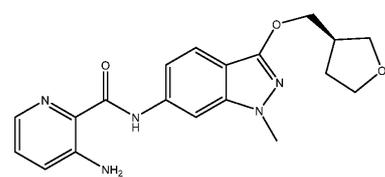
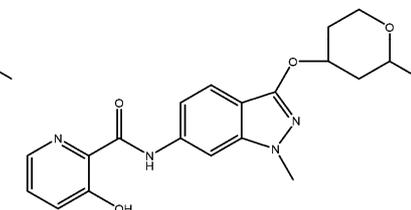
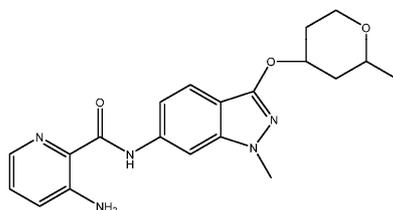
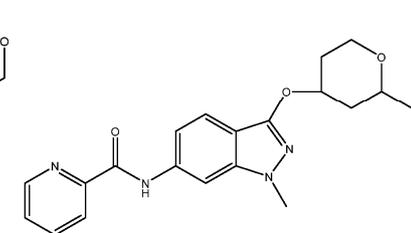
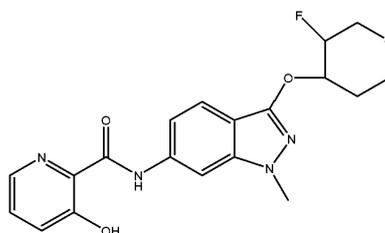
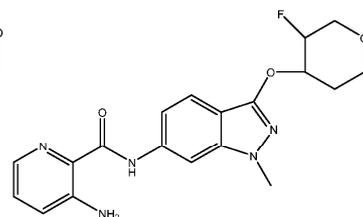
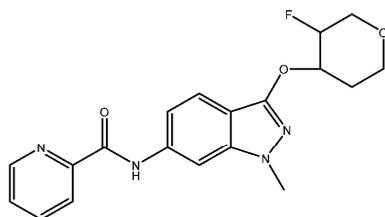
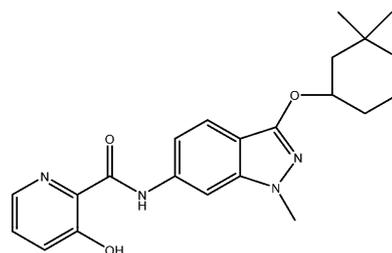
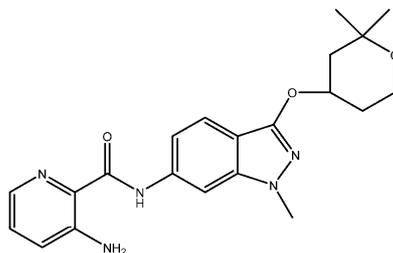
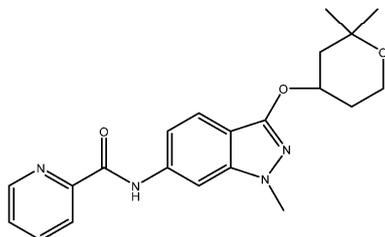
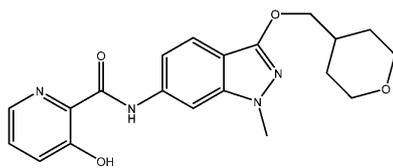
где X₄ - CH или C-NH₂.

5. Соединение по п.1, которое имеет следующую формулу:

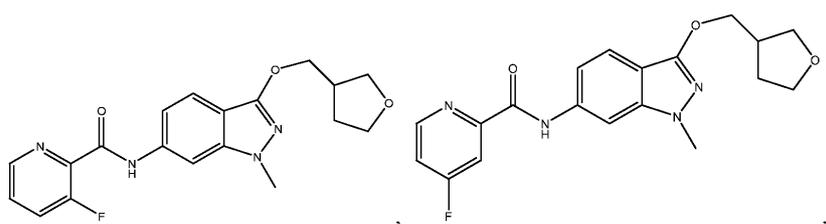
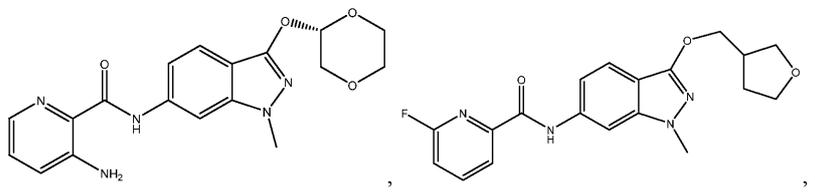
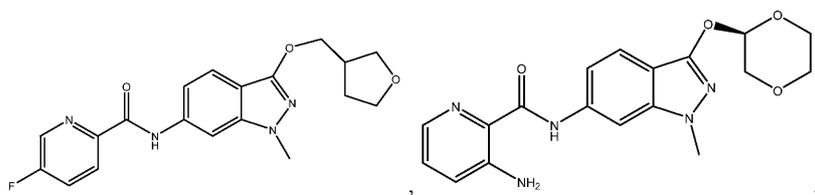
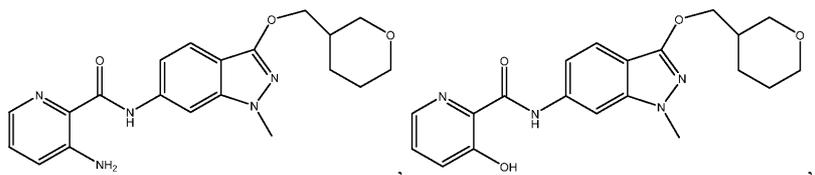
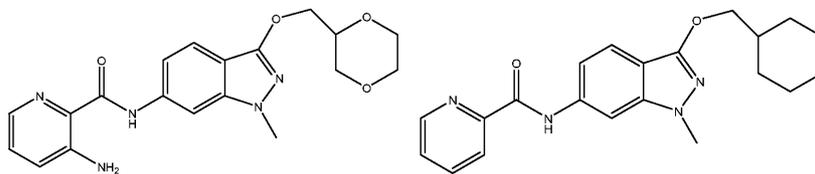
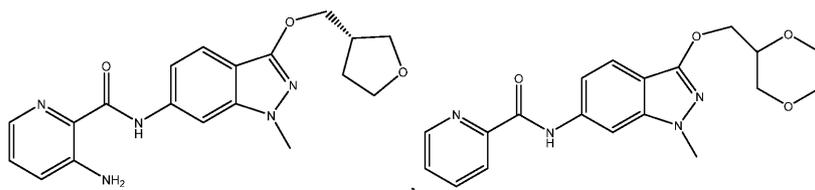


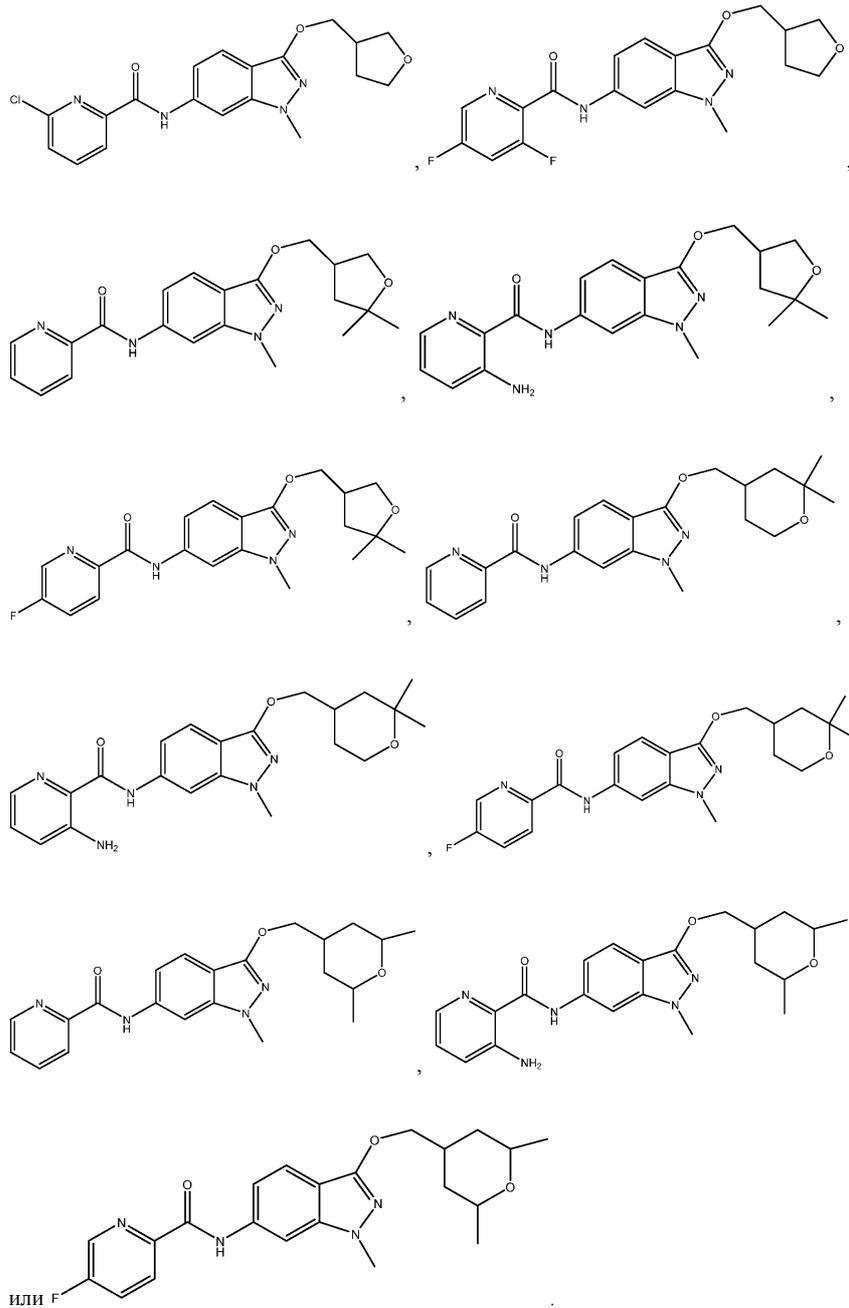
6. Соединение по п.1, которое имеет одну из следующих формул:

043291

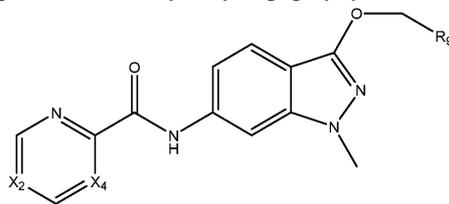


043291





7. Соединение по п.1, которое имеет следующую формулу:



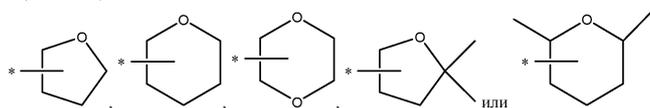
где X_2 - CH или CR_1 ;

X_4 - CH или CR_1 ;

R_1 - NH_2 или F;

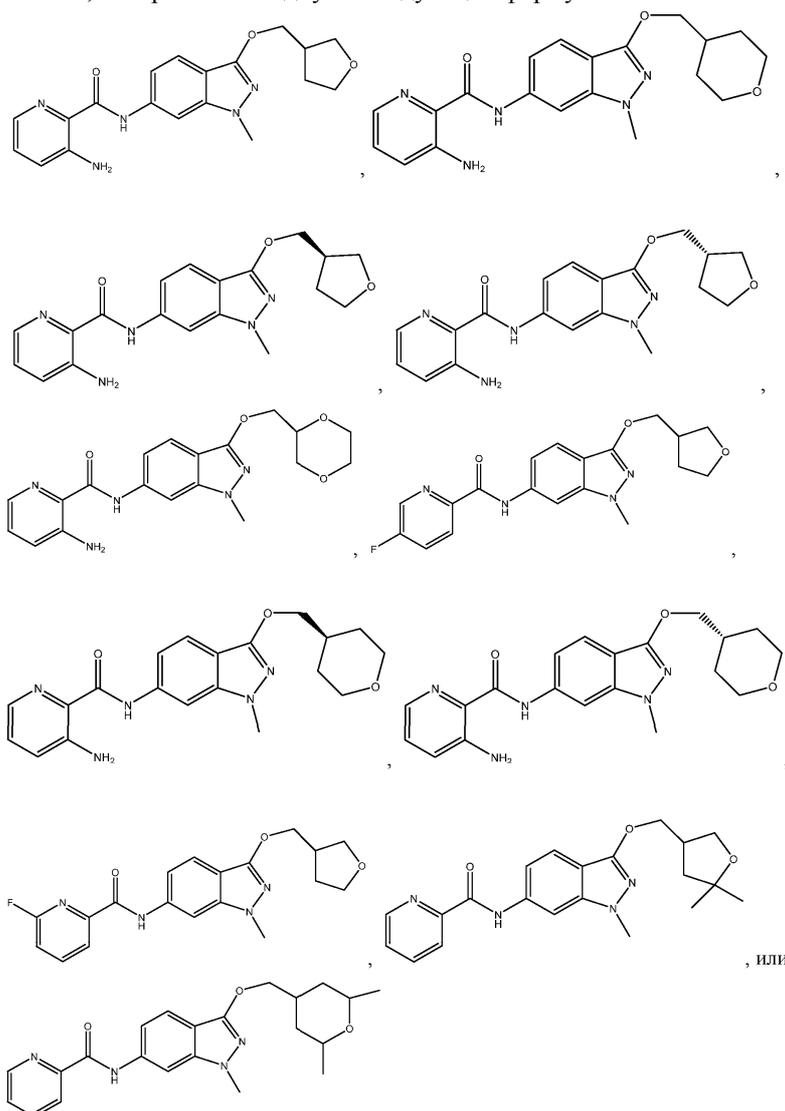
R_9 является 1,4-диоксаном, тетрагидропираном, диметилтетрагидропираном, тетрагидрофураном или диметилтетрагидрофураном.

8. Соединение по п.7, где R_9 является



или его фармацевтически приемлемая соль.

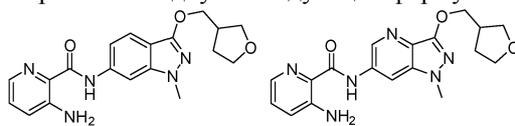
9. Соединение по п.1, которое имеет одну из следующих формул:

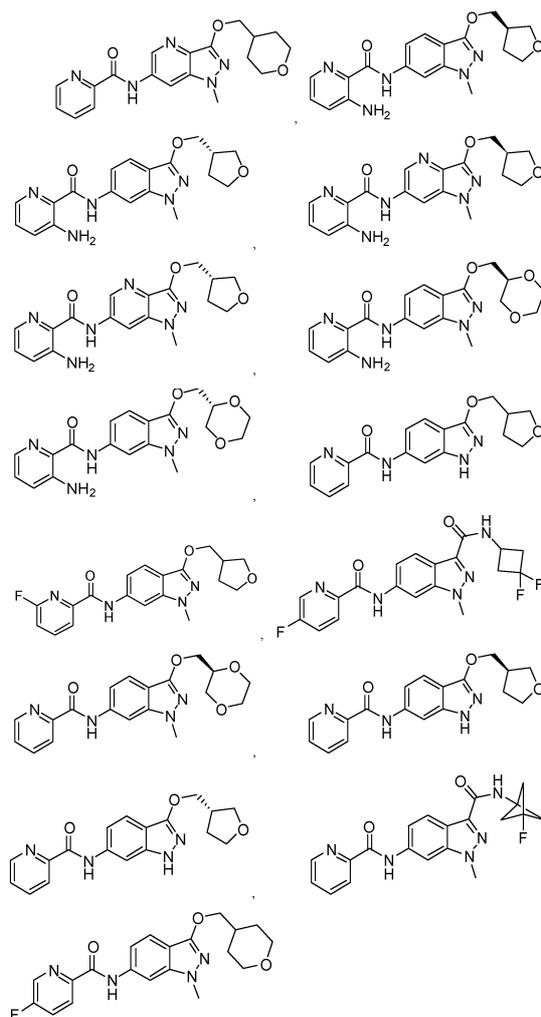


, или

или его фармацевтически приемлемая соль.

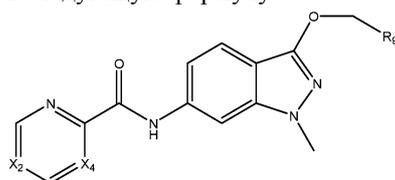
10. Соединение по п.1, которое имеет одну из следующих формул:





или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение, которое имеет следующую формулу:



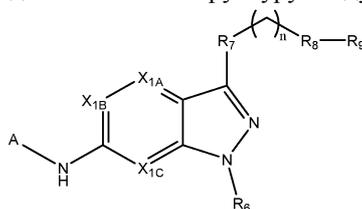
где X_2 - CH;

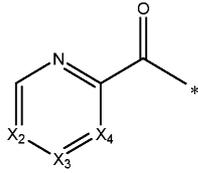
X_4 - CH или CR_1 ;

R_1 - NH_2 ;

R_9 является либо незамещенным либо замещенным галогеном и/или CH_3 и выбран из группы, которую составляют тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, циклобутил, тетрагидропиран; или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Способ лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний, связанных с активностью mGluR4, у млекопитающего, который включает этап введения млекопитающему по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно режиму дозирования и в количестве, эффективном для лечения упомянутых дисфункции или болезненных состояний у млекопитающего, при этом упомянутое соединение имеет структуру следующей формулы:





где А представляет собой

X_{1А} выбран из CH, CR₁ и N;

X_{1В} выбран из CH, CR₁ и N;

X_{1С} выбран из CH, CR₁ и N;

X₂ выбран из CH, CR₁ и N;

X₃ выбран из CH, CR₁ и N;

X₄ выбран из CH, CR₁ и N;

каждый R₁ является независимым и выбран из группы, которую составляют H, D, OH, NH₂, галоген, Me;

R₆ выбран из H, CH₃ и CD₃;

R₇ выбран из O и -CO-;

R₈ выбран из связи, -NH-, -O-;

R₉ - циклоалкил,

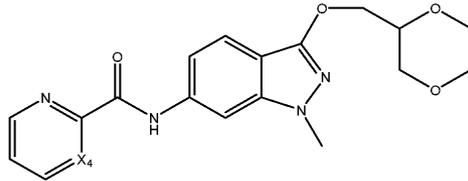
n составляет 0-6;

при этом циклоалкил выбран из группы, которую составляют циклопропил, циклобутил; тетрагидропиран, диоксан, тетрагидрофуран, тетрагидротиопирандиоксид, тетрагидротиофендиоксид, морфолин, и при этом он может быть необязательно замещен одним или более из заместителей: H, D, OH, CONH₂, CHF₂, CF₃, галоген, Me, O-Me, CD₃, CN.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что упомянутым млекопитающим является человек.

14. Способ по п.12, отличающийся тем, что упомянутой дисфункцией является болезнь Паркинсона.

15. Способ по п.12, отличающийся тем, что упомянутое соединение имеет следующую формулу:

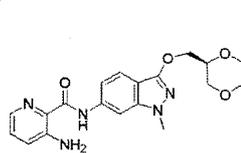


где X₄ - CH или C-NH₂.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

А

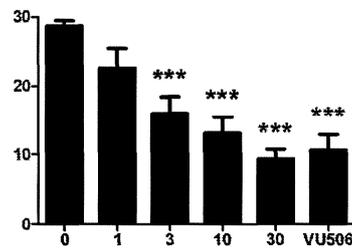


Пример 131,
Головной мозг:плазма,
K_p=1,6

Латентность к синдрому
отмены (с)

В

Галоперидол-индуцированная
каталепсия



Доза препарата Примера 131 (мг/кг)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2