

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7253832号  
(P7253832)

(45)発行日 令和5年4月7日(2023.4.7)

(24)登録日 令和5年3月30日(2023.3.30)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 401/12 (2006.01)	F I	C 0 7 D 401/12
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18

請求項の数 20 (全127頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-508581(P2020-508581)  
 (86)(22)出願日 平成30年8月16日(2018.8.16)  
 (65)公表番号 特表2020-531454(P2020-531454  
 A)  
 (43)公表日 令和2年11月5日(2020.11.5)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/046801  
 (87)国際公開番号 WO2019/036534  
 (87)国際公開日 平成31年2月21日(2019.2.21)  
 審査請求日 令和3年8月5日(2021.8.5)  
 (31)優先権主張番号 62/546,290  
 (32)優先日 平成29年8月16日(2017.8.16)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73)特許権者 511183973  
 ヴァンダービルト ユニバーシティー  
 V A N D E R B I L T U N I V E R S  
 I T Y  
 アメリカ合衆国、テネシー 37240  
 、ナッシュビル、ウエスト エンド アベ  
 ニュー 2201、パークランド ホール  
 305  
 305 Kirkland Hall, 2  
 201 West End Avenue  
 , Nashville, Tennessee  
 37240, U.S.A.  
 (74)代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎  
 (74)代理人 100159385

最終頁に続く

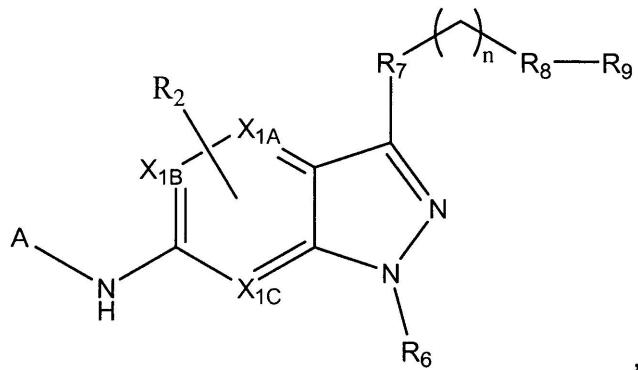
(54)【発明の名称】 mGluR4アロステリック増強剤としてのインダゾール化合物、組成物、および神経機能不全を治療する方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

次の式：

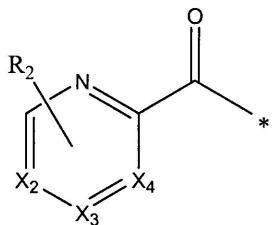
## 【化1】



10

(式中：  
 Aは、

## 【化2】



から選択され、

10

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は存在してもしなくてもよく、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

20

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換されているかまたは無置換であり、H、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

30

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルは、選択される場合、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換されていてもいなくてもよい)

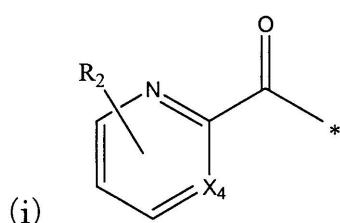
の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

## 【請求項2】

40

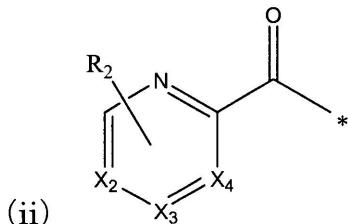
Aは、

## 【化3】



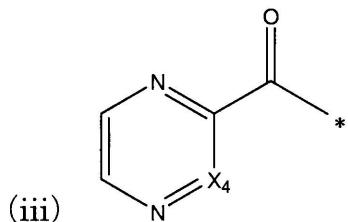
50

(式中、  
 $X_4$ はCH、またはCR<sub>1</sub>であり；そして  
 $R_1$ はNH<sub>2</sub>、F、またはOHである)であるか；または  
【化4】



10

(式中、  
 $X_2$  : CH、またはCR<sub>1</sub>；  
 $X_3$  : CH、またはCR<sub>1</sub>；  
 $X_4$  : CH、またはCR<sub>1</sub>；および  
 $R_1$ は独立してCH<sub>3</sub>、F、Cl、NH<sub>2</sub>、またはOHである)であるか；または  
【化5】



20

(式中、  
 $X_4$  : CH、またはCR<sub>1</sub>；および  
 $R_1$  : NH<sub>2</sub>、またはOHである、  
請求項1に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。)

30

**【請求項3】**

$X_1$ がC-Clである請求項1又は2に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

**【請求項4】**

$R_8$ は結合手、アルキル、またはアルキル-O-であり；

$R_9$ はH、アルキル、CH<sub>3</sub>、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CF<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>である、  
請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。)

**【請求項5】**

ヘテロアリールは置換されているかまたは無置換であり、イソオキサゾールまたはピリジンから選択され；

40

シクロアルキルは置換されているかまたは無置換であり、シクロプロピル、シクロブチルから選択され；

ヘテロシクロアルキルは置換されているかまたは無置換であり、テトラヒドロピラン、オキセタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-チオピラン-ジオキシド、テトラヒドロ-チオフェン-ジオキシド、ビシクロヘテロアリール、モルホリンから選択され；そして

アリールは置換または無置換のフェニルである、

請求項4に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。)

**【請求項6】**

ヘテロシクロアルキルは、1,4-ジオキサン、テトラヒドロピラン、ジメチル テトラヒ

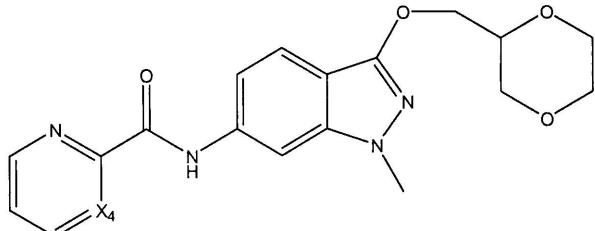
50

ドロピラン、テトラヒドロフラン、ジメチル テトラヒドロフランである請求項 1 ~ 5 の  
いづれか 1 項に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 7】

次の式 :

【化 6】



10

;

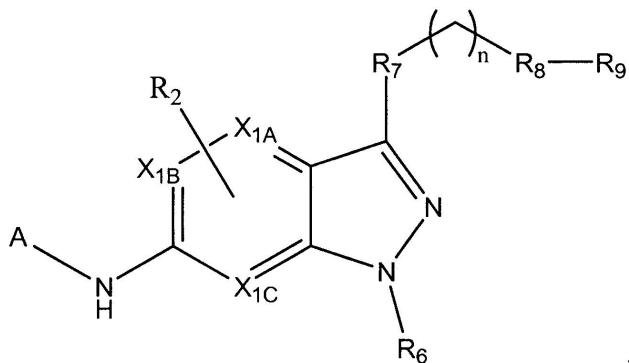
(式中、 $X_4$ はCHまたはC-NH<sub>2</sub>である)

の請求項 1 もしくは 2 または請求項 1 もしくは 2 を引用する場合の請求項 4 ~ 6 のいづれか 1 項に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 8】

次の式 :

【化 7】



20

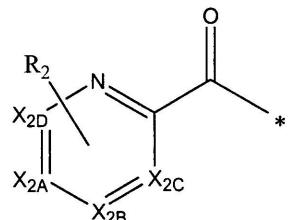
30

,

(式中 :

A は、

【化 8】



40

から選択され、

$X_{1A}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN ;

$X_{1B}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN ;

$X_{1C}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN ;

$X_{2A}$  : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub> ;

$X_{2B}$  : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub> ;

$X_{2C}$  : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub> ;

50

$X_{2D}$  : CH、またはCR<sub>1</sub> ;

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換されているかまたは無置換であり、H、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルは、選択される場合、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換されていてもよい）

の化合物で表される構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

#### 【請求項 9】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

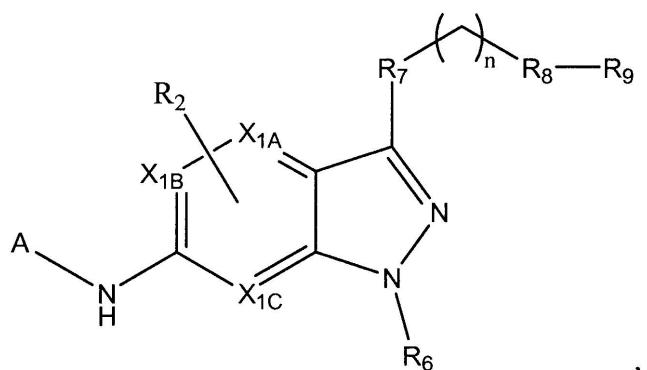
#### 【請求項 10】

パーキンソン病を治療するための請求項8又は9に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 11】

次の式：

#### 【化9】



(式中：

Aは、

10

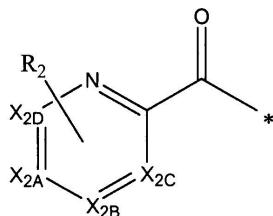
20

30

40

50

## 【化10】



から選択され、

10

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub>；

X<sub>2B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub>；

X<sub>2C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub>；

X<sub>2D</sub> : CH、またはCR<sub>1</sub>；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

20

各R<sub>2</sub>は独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換されているかまたは無置換であり、H、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

30

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルは、選択される場合、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換されていてもよい）

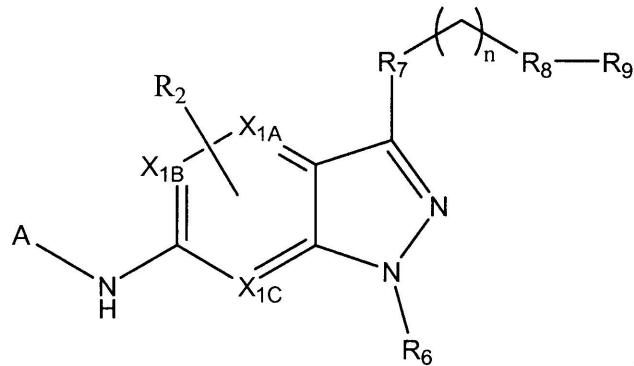
の化合物で表される構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩を、医薬的に許容される担体と組み合わせることを含む、哺乳類におけるmGluR4受容体活性を増強するための医薬の製造方法。

40

## 【請求項12】

次の式：

## 【化11】

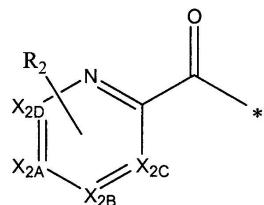


10

(式中 :

Aは、

## 【化12】



20

から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>2A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub>；X<sub>2B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub>；X<sub>2C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NまたはNH<sub>2</sub>；X<sub>2D</sub> : CH、またはCR<sub>1</sub>；各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；各R<sub>2</sub>は独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；R<sub>9</sub>は置換されているかまたは無置換であり、H、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0~6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルは、選択される場合、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、

30

40

50

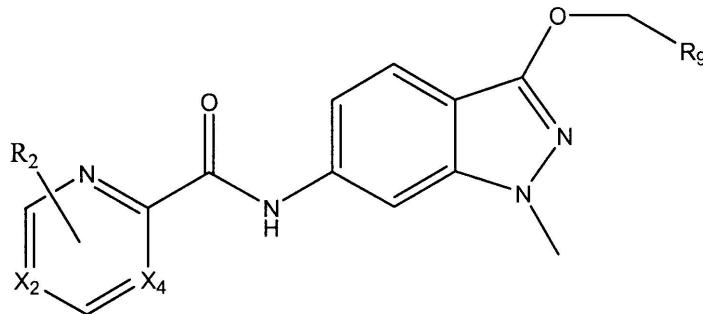
F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル - メトキシ、またはアルキル - アルコキシの1つ以上で置換されていてもよい)

の化合物で表される構造を有する少なくとも1つの化合物または医薬的に許容されるその塩を含む、mGluR4活性を増強する組成物。

**【請求項13】**

次の式：

**【化13】**



,

(式中：

X<sub>2</sub>はCHまたはCR<sub>1</sub>であり；

X<sub>4</sub>はCHまたはCR<sub>1</sub>であり；

R<sub>1</sub>はNH<sub>2</sub>またはFであり；

R<sub>2</sub>は存在してもしなくてもよく、フッ素から選択され；

R<sub>9</sub>はヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキルである)

の請求項1に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

**【請求項14】**

ヘテロシクロアルキルが、1,4-ジオキサン、テトラヒドロピラン、ジメチル テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジメチル テトラヒドロフランである、請求項13に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

**【請求項15】**

次の式：

10

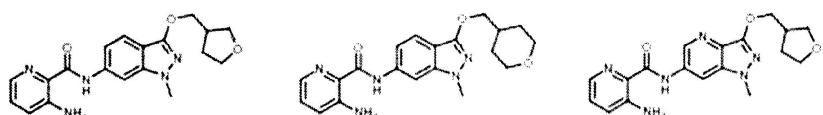
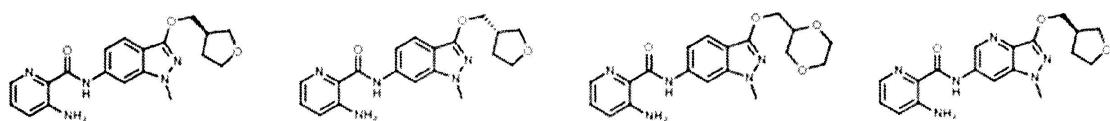
20

30

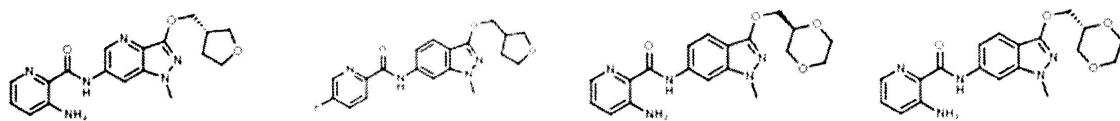
40

50

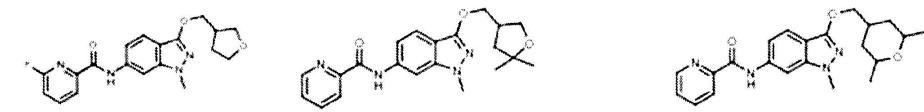
【化 1 4】

，  
，  
，

10

，  
，  
，

20

，  
，  
，，  
，  
，  
；

30

の請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

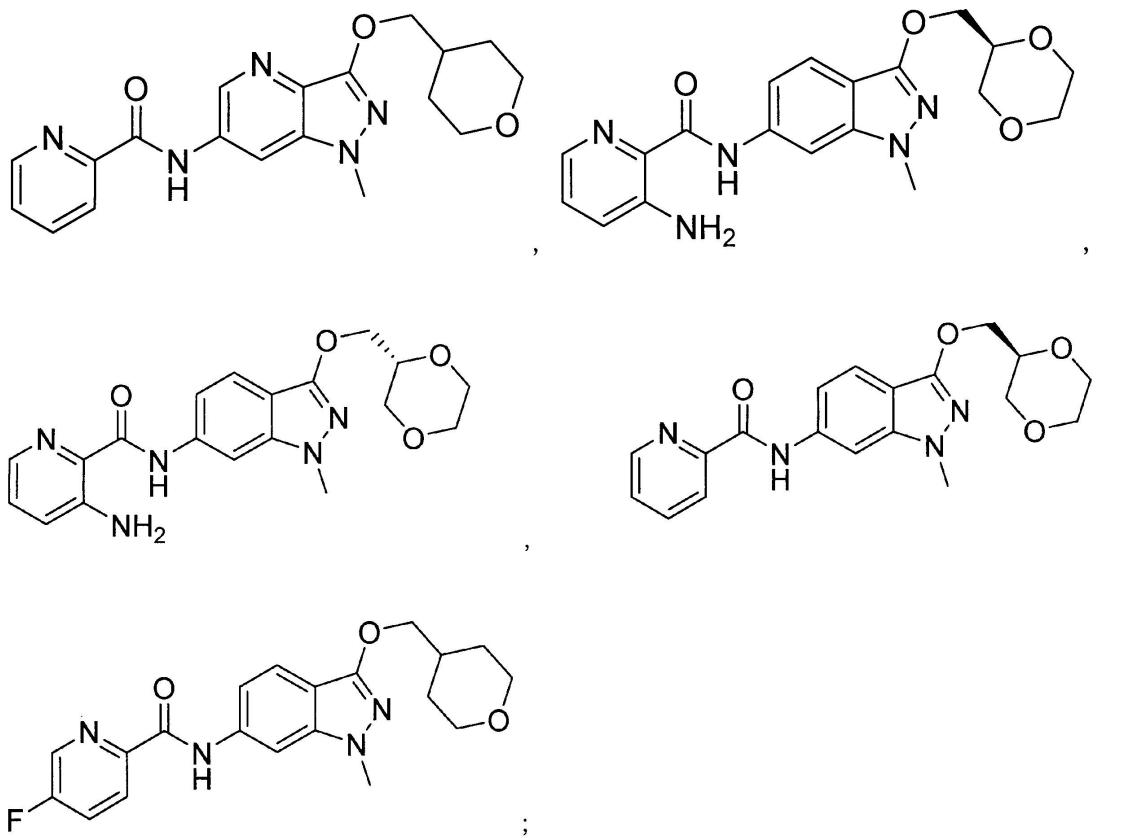
【請求項 1 6】

次の式：

40

50

【化15】

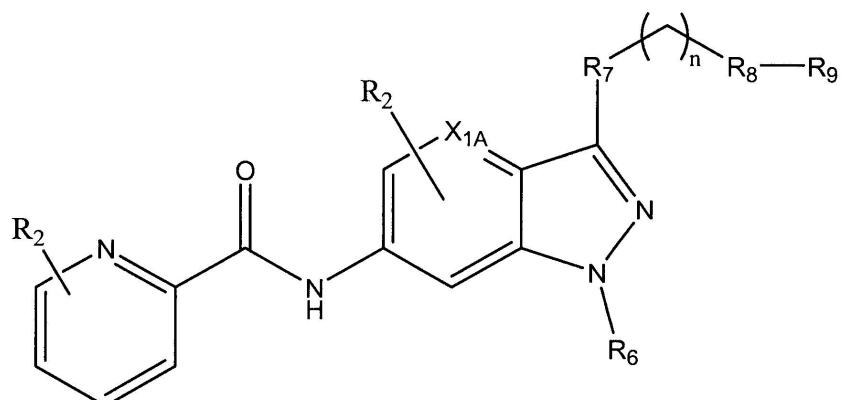


の請求項1に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項17】

次の式：

【化16】



(式中：

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNであり；各R<sub>2</sub>は存在してもしなくてもよく、独立であり、H、D、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、またはCD<sub>3</sub>から選択され；R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；R<sub>9</sub>は置換されているかまたは無置換であり、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロブチル、テトラヒドロピランから選択され；そして

nは0～6である)

10

20

30

40

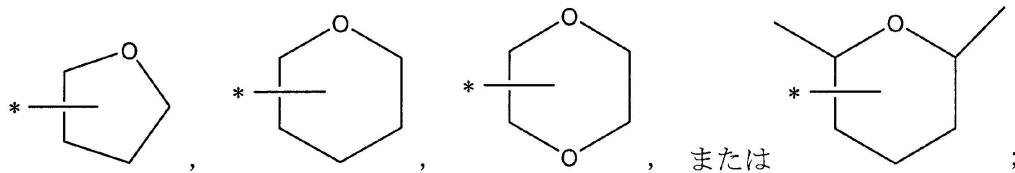
50

の化合物または医薬的に許容されるその塩。

**【請求項 18】**

R<sub>9</sub>が次の式：

**【化 17】**



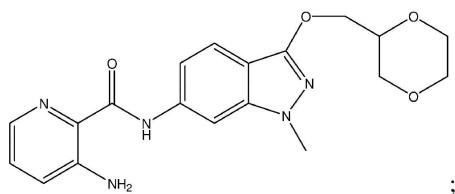
10

である、請求項17に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

**【請求項 19】**

次の式：

**【化 18】**



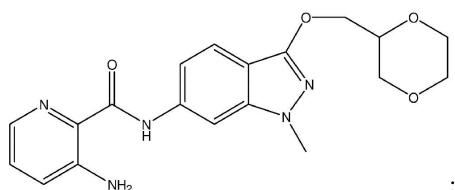
20

の化合物または医薬的に許容されるその塩。

**【請求項 20】**

前記化合物が次の式：

**【化 19】**



30

の化合物である、請求項12に記載の組成物。

**【発明の詳細な説明】**

**【背景技術】**

**【0001】**

アミノ酸 L-グルタメート（本明細書では単にグルタメートと呼ばれる）は、哺乳類の中枢神経系（CNS）における、主な興奮性神経伝達物質である。CNS内で、グルタメートはシナプス可塑性（例えば長期増強電位（学習および記憶の基礎）、運動制御および知覚において重要な役割を果たしている。現在、限定されないが、統合失調症 一般的精神病および認知障害を含む種々の神経および精神疾患は、グルタメート作動系における機能不全に関連することが十分に理解されている。したがって、グルタメート作動系の調節が治療の重要な目標である。グルタメートは、2つの異なる受容体：イオンチャネル型および代謝型グルタメート受容体を通して作用する。第一のクラスのイオンチャネル型グルタメート受容体は、興奮性ポストシナプス電流を仲介する複数のサブユニットリガンドゲート化イオンチャネル（multi-subunit ligand-gated ion channels）からなる。イオンチャネル型グルタメート受容体の3つのサブタイプは同定されており、グルタメートは3つの全ての受容体サブタイプに対してアゴニストとして働くにもかかわらず、各サブタイプを活性化する選択的リガンドが発見されている。イオンチャネル型グルタメート受容体は、それらのそれぞれの選択的なリガンドにちなんで、カイネート受容体、AMPA受容体およびNMDA受容体と名前が付けられている。

40

**【0002】**

50

代謝型グルタメート受容体 (mGluR) と呼ばれるグルタメート受容体の第二のクラスは、それらの場所（プレ-またはポスト-シナプス）に基づいて神経伝達物質放出またはシナプス伝達の強度を調節するG-タンパク質共役受容体 (GPCR) である。mGluRは、受容体のアミノ末端ドメインでの大きな (~560アミノ酸) 「ハエジゴク (Venus fly trap)」アゴニスト結合ドメインによって特徴付けられるCファミリーのGPCRである。この特有のアゴニスト結合ドメインは、Cファミリー-GPCRを、AおよびBファミリー-GPCRから区別し、該アゴニスト結合ドメインは、7-ストランド (strand) 膜貫通 (7TM) 領域内またはこの領域にストランドを結合する細胞外ループ内に位置する。今まで、8つの異なるmGluRが同定され、クローニングされ、および配列決定がされている。構造的類似性、細胞内シグナル経路への第一のカップリング、および薬理学に基づいて、mGluRは、3つのグループ：グループI (mGluR1およびmGluR5)、グループII (mGluR2およびmGluR3) およびグループIII (mGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8) に割り当てられている。グループIのmGluRは、G<sub>q/11</sub>により結合され、イノシトールリン酸および代謝を増加させ、その結果、細胞内カルシウムを増加させる。グループIのmGluRは、主としてポストシナプスに位置し、イオンチャネル活性化および神經細胞の興奮性において調節効果を有する。グループII (mGluR2およびmGluR3) およびグループIII (mGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8) のmGluRは、主としてプレシナプスに位置し、そこで、グルタメートのような神經伝達物質の放出を調節する。グループIIおよびグループIIIのmGluRは、G<sub>i</sub>およびアデニル酸シクラーゼのようなその関連エフェクターに結合される。

#### 【0003】

mGluR4は、グループIII mGluRのサブファミリーに属し、主に中枢神經系のプレシナプス部に位置し (Benitezら, 2000; Bradleyら, 1996; Bradleyら, 1999; Mateosら, 1998; Phillipsら, 1997)、そこでGABAおよびグルタメートの両方の放出を制御するために、それは自己-およびヘテロ-受容体としての役割を果たす。mGluR4はまた、いくつかのポストシナプス部にて低レベルで発現することが示されている (Benitezら, 2000)。多くの報告は、mGluR4がほとんどの脳の領域、特に大脳基底核の機能 (Bradleyら, 1999; Cortiら, 2002; Kuramotoら, 2007; Marinoら, 2003a)、学習および記憶 (Bradleyら, 1996)、視覚 (Akazawaら, 1994; Koulenら, 1996; Quraishiら, 2007)、小脳機能 (Makoffら, 1996)、摂食および視床下部ホルモンの調節 (Florら, 1995)、睡眠および覚醒 (Noriegaら, 2007) ならびに他の多くにおいて重要な役割を果たすことが知られているニューロンにおいて発現されていることを示している。現在、パーキンソン病 (Battagliaら, 2006; Lopezら, 2007; Marinoら, 2005; Marinoら, 2003b; Ossowskaら, 2007; Valentiら, 2003)、不安神経症 (Stachowiczら, 2006; Stachowiczら, 2004)、アルコール摂取後の運動作用 (Blednovら, 2004)、神経運命拘束 (neurogenic fate commitment) およびニューロンの生存 (Saxeら, 2007)、てんかん (Chapmanら, 2001; Pitschら, 2007; Sneadら, 2000; Wangら, 2005) および癌、特に髄芽腫 (Iacovelliら, 2004) におけるmGluR4調節の役割を記載している多くの文献がある。

#### 【0004】

さらに、(ランゲルハンス島に発現された) mGluR4受容体の活性化が、グルカゴン分泌を阻害するだろうとの証拠がある (Ueharaら, 2004)。したがって、mGluR4の活性化は、低血糖症、2型糖尿病および肥満のようなグルコース代謝の欠陥を含む障害の効果的な治療法になり得る。

#### 【0005】

また、グループIII mGluR、特にmGluR4の活性化は、多発性硬化症のような神經炎症性疾患および関連障害の効果的な治療法になり得る (Besongら, 2002)。

#### 【0006】

また、グループIII mGluR、特にmGluR4ポジティブアロステリック調節剤 (PAM) の活性化は、多発性硬化症のような神經炎症性疾患および関連障害の効果的な治療法になり得る (Besongら, 2002; Taylorら, 2003; Fallarinoら, 2010)。

10

20

30

40

50

## 【0007】

味覚組織に発現するmGluR4受容体には2つの変異型があり、それゆえ、mGluR4の活性剤は、味覚エンハンサー、特定の味覚の阻害または風味剤、香味剤もしくは他の食品添加物として用いられ得る(Kurihara, 2009; Chaudhariら, 2009)。典型的および非定型の抗精神病薬の主要な問題は、ドーパミン受容体の過剰な抑制によるカタレプシーの誘発(例えば、錐体外路系副作用)、ならびに長期使用および遅発性ジスキネジア(TD)への誘導である(Caroffら, Neurol, Clin 2011)。mGluR4 PAMは、前臨床げっ歯類モデルでハロペリドール誘発カタレプシーを逆転させる強力な効力を実証している(Niswenderら, ACS Chem, Neurosci., 2016; Jonesら, JPET 2012)。したがって、mGluR4 PAMは、カタレプシーを軽減および/または排除し、TDの発症を遅延および/または予防するために、統合失調症の補助療法として有用となる可能性がある。

## 【0008】

mGluR4研究の進展にも拘らず、グルタメート作動性神経伝達機能不全および疾患に関連する神経障害および精神障害、ならびに炎症性中枢神経系障害、髄芽腫、グルタメート作動性機能不全に関連する代謝性障害および味覚増強、ならびにmGluR4受容体が関与する疾患の治療にも効果的である、mGluR4を効果的に増強する化合物の不足がまだある。さらに、慣用のmGluR4受容体調節剤は、一般的に満足のいく水溶解度を欠いており、乏しい経口生物学的利用能を示す。これらのおよび他のニーズは本発明によって満たされる。

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

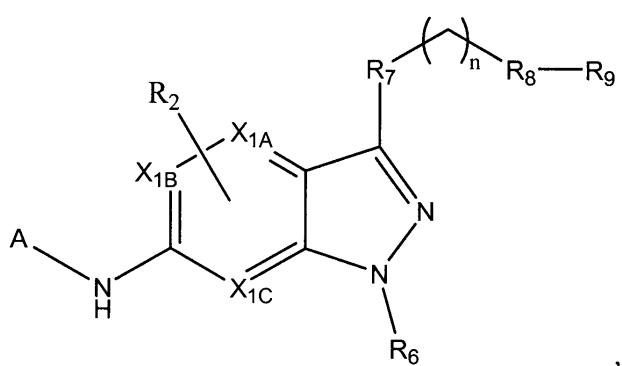
## 【0009】

本発明の目的によれば、本明細書に具体化され、幅広く記載されているように、一つの態様において、本発明は、mGluR4受容体活性のアロステリック(allosteric)調節剤として有用な化合物、それを作る方法、それを含む医薬組成物、およびそれを用いてグルタメート機能不全に関連する神経および精神疾患、例えばパーキンソン病を治療する方法に関する。さらに、mGluR4活性に関連する疾患の治疗方法および治療に有用な医薬組成物を開示する。一つの態様において、開示される化合物は、オルトステリック(orthosteric)アゴニスト結合部位に結合することなく、またはオルトステリックアゴニスト自身として作用することなく、mGluR4受容体のアゴニストに対する感受性に影響を及ぼすことができる。本明細書で使用される「受容体アロステリックアゴニスト-PAM」は、一般に、アロステリック調節剤として、および単独でアゴニストとして機能するリガンドとして定義される(後者は通常、高濃度時のみである)。アロステリックアゴニスト-PAM(Ago-PAM)活性の存在により、特定の脳領域で基底のグルタミン酸作動性の緊張が低いさまざまなCNSおよび神経障害に利点がもたらされる可能性がある。

## 【0010】

哺乳類の機能不全を治療するための有効な投薬量で、少なくとも1つの化合物を哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全またはmGluR4活性に関連する他の疾患状態の治疗方法が開示され、前記化合物は、次の式:

## 【化1】



10

20

30

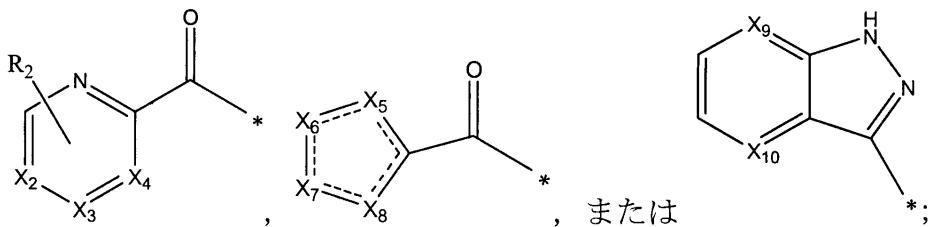
40

50

(式中、

Aは、

【化2】



10

から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0~6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)

で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体である。

【0011】

次の式：

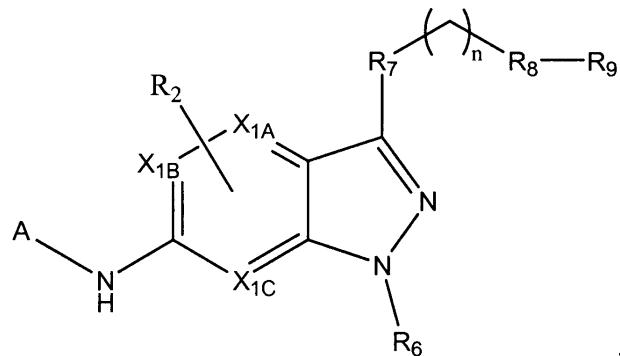
20

30

40

50

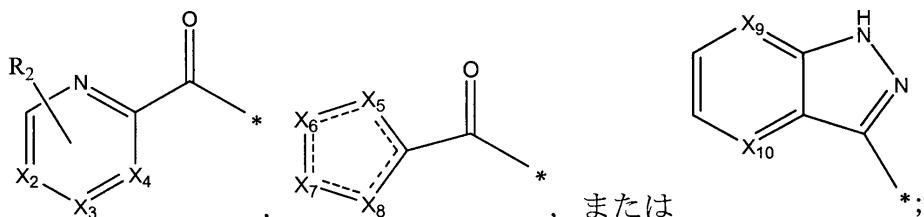
【化3】



(式中、

Aは、

【化4】



から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロア

30

40

50

ルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される）

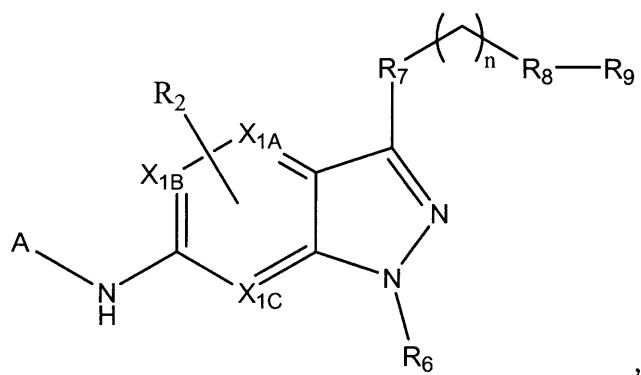
で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体の少なくとも一つを対象に投与する工程を含む、対象のmGluR4活性を増強する方法も開示される。

10

【0012】

次の式：

【化5】

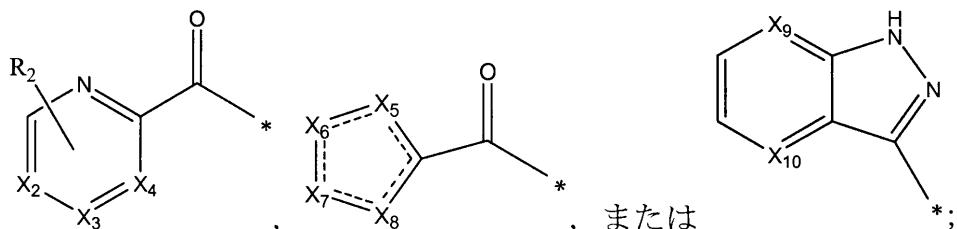


20

(式中、

Aは、

【化6】



30

から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メト

40

50

キシ、またはアルキル - アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、C HF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル - メトキシ、またはアルキル - アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

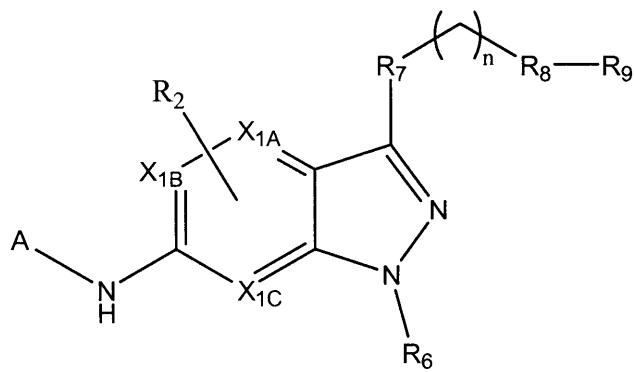
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル - メトキシ、またはアルキル - アルコキシの1つ以上で置換される）

で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体の少なくとも一つを、少なくとも一つの細胞中のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な量で少なくとも一つの細胞に接触させる工程を含む、少なくとも一つの細胞のmGluR4活性を増強する方法も開示される。

### 【0013】

次の式：

### 【化7】



10

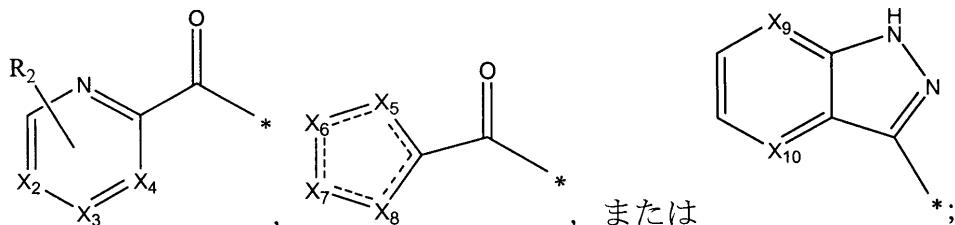
20

30

(式中、

Aは、

### 【化8】



40

から選択され、

50

$X_{1A}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_{1B}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_{1C}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_2$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_3$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_4$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_5$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；  
 $X_6$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；  
 $X_7$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；  
 $X_8$  : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；  
 $X_9$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_{10}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

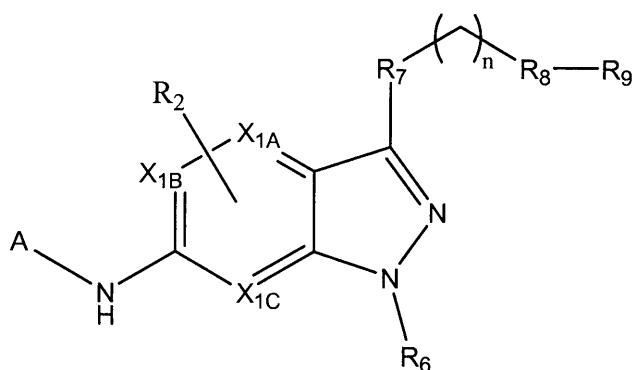
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される）

で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

#### 【0014】

次の式：

#### 【化9】



10

20

30

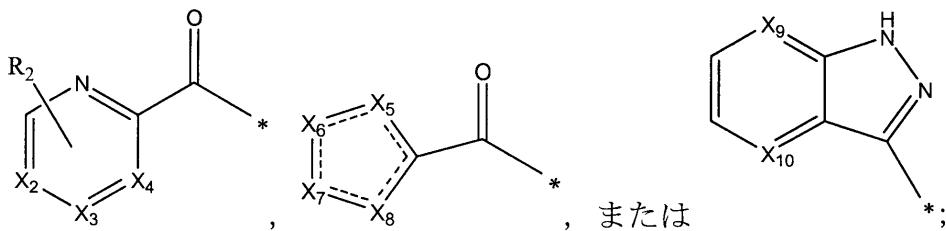
40

50

(式中、

Aは、

【化10】



10

から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)

で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体と医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物も開示される。

【0015】

少なくとも一つの細胞中のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な量で、開示される少なくとも一つの化合物を少なくとも一つの細胞に接触させる工程を含む、少なくとも一

20

30

40

50

つの細胞のmGluR4活性を増強する方法も開示される。

【0016】

対象のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な投薬量で、開示される少なくとも一つの化合物の治療的に有効な量を対象に投与する工程を含む、対象のmGluR4活性を増強する方法も開示される。

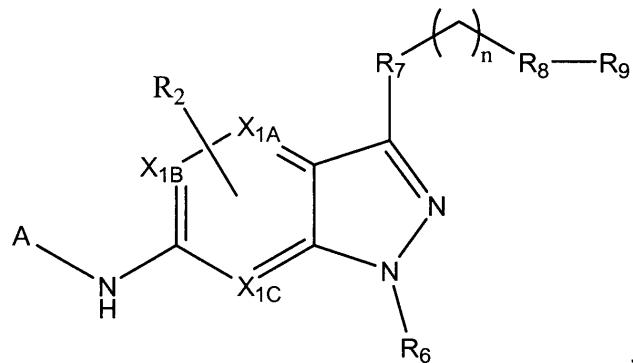
【0017】

哺乳類のmGluR4神経伝達機能不全もしくはその他のmGluR4介在疾患状態に関連する障害を治療するのに有効な投薬量で、開示される少なくとも一つの化合物を哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類の前記障害を治療する方法も開示される。

【0018】

次の式：

【化11】



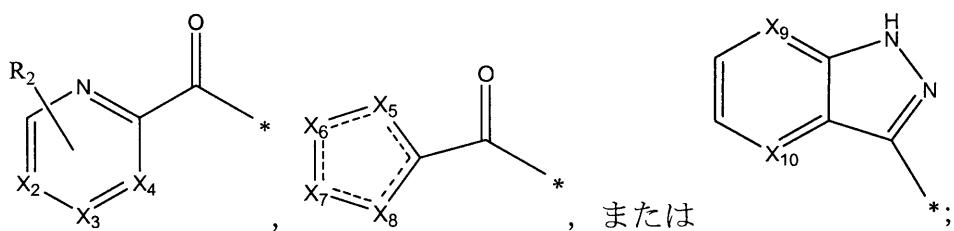
10

20

(式中、

Aは、

【化12】



30

から選択される)

で表わされる構造を有するアミン化合物を提供する工程を含む化合物を製造する方法も、開示され、以下の実施例に示されているように、その変数は本明細書で定義される。

【0019】

開示される製造方法の生成物も開示される。

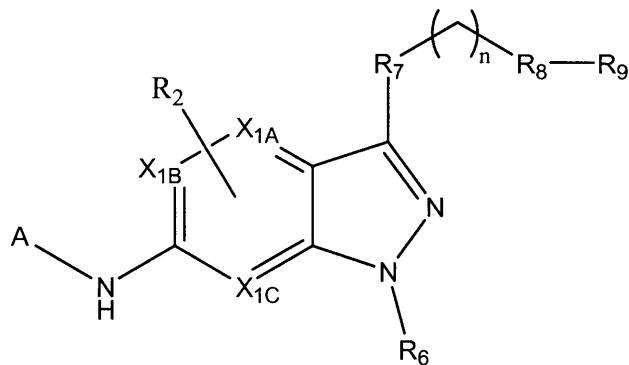
【0020】

次の式：

40

50

【化13】

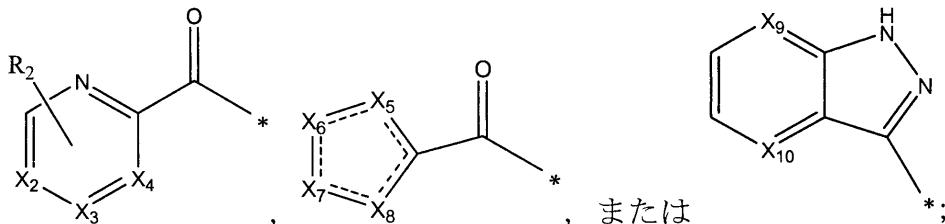


10

(式中、

Aは、

【化14】



20

から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロア

30

40

50

ルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される）

で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体と組み合わせることを含む、哺乳類のmGluR4受容体活性を増強するための医薬を製造するための方法も開示される。

10

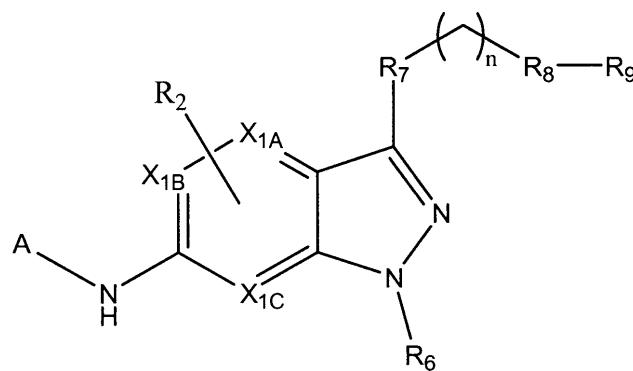
【0021】

医薬を製造するための開示される方法の生成物も開示される。

【0022】

哺乳類のmGluR4受容体活性を増強するための、次の式：

【化15】



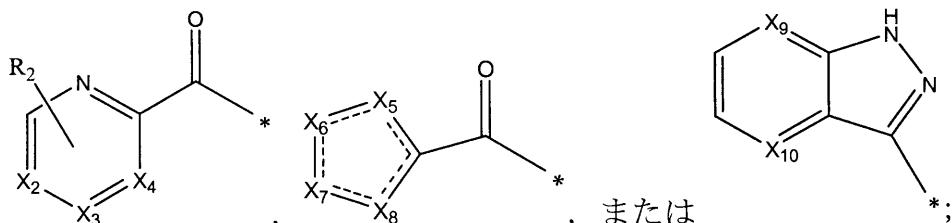
20

(式中、

Aは、

【化16】

30



から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

40

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

50

$X_{10}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN ;

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され ;

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され ;

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され ;

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され ;

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され ;

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり ;

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり ;

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり ;

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され ;

nは0~6であり ;

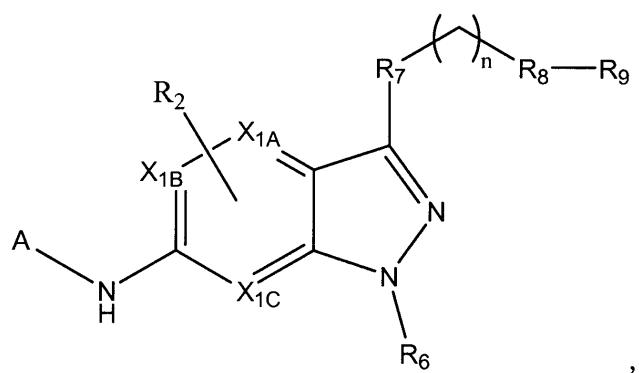
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される )

で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体の使用も開示される。

### 【0023】

哺乳類のmGluR4活性に関連する神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、次の式 :

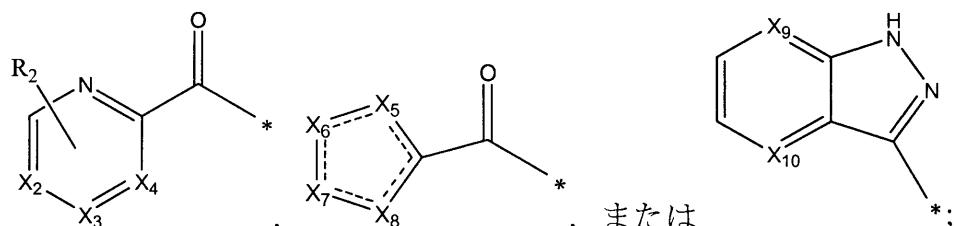
### 【化17】



(式中、

Aは、

### 【化18】



10

20

30

40

50

から選択され、

$X_{1A}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_{1B}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_{1C}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_2$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_3$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_4$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_5$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；  
 $X_6$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；  
 $X_7$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；  
 $X_8$  : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；  
 $X_9$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 $X_{10}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体の少なくとも一つの化合物を、代謝型グルタメート受容体活性を増大することの知られている副作用を有する薬物と一緒に哺乳類に併用投与(co-administering)する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連するその他の疾患状態を治療するための方法も開示される。

#### 【0024】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、次の式：

10

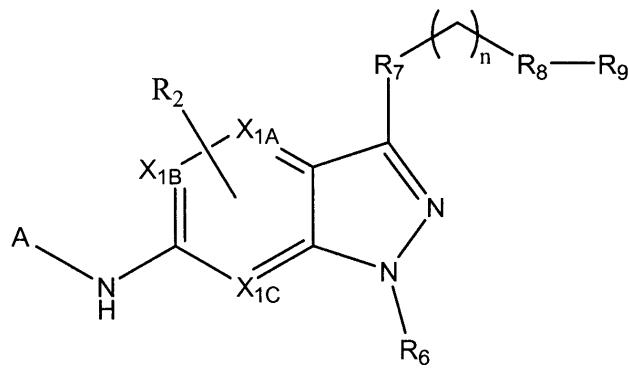
20

30

40

50

【化19】

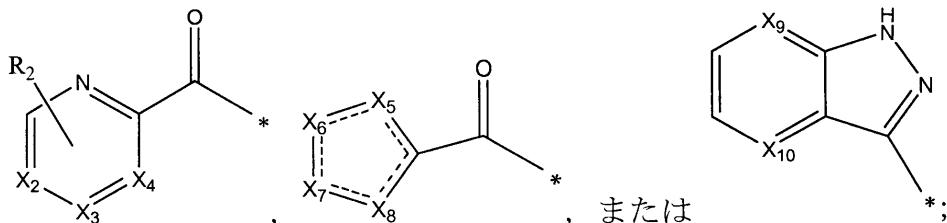


10

(式中、

 $A$ は、

【化20】



20

から選択され、

 $X_{1A}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN； $X_{1B}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN； $X_{1C}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN； $X_2$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN； $X_3$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN； $X_4$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN； $X_5$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN； $X_6$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN； $X_7$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N； $X_8$  : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO； $X_9$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN； $X_{10}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロア

30

40

50

ルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される）

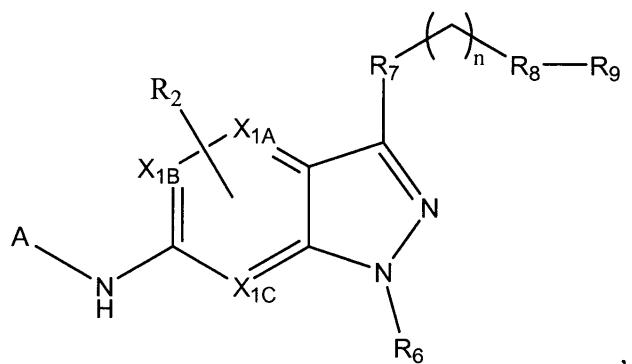
の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体の少なくとも一つの化合物を、代謝型グルタメート受容体活性を増大することに関連する障害を治療することが知られている薬物と一緒に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法も開示される。

10

### 【0025】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、次の式：

### 【化21】



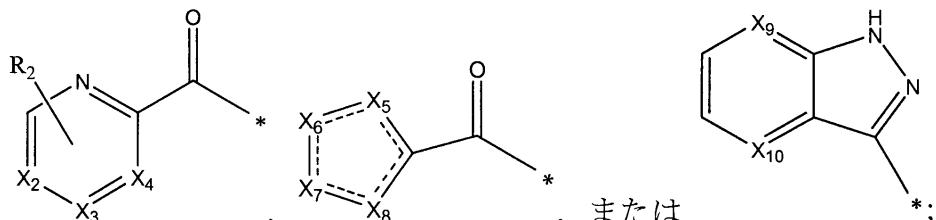
20

(式中、

Aは、

### 【化22】

30



から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

40

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

50

$X_{10}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN ;

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され ;

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され ;

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され ;

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され ;

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され ;

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり ;

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり ;

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり ;

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され ;

nは0~6であり ;

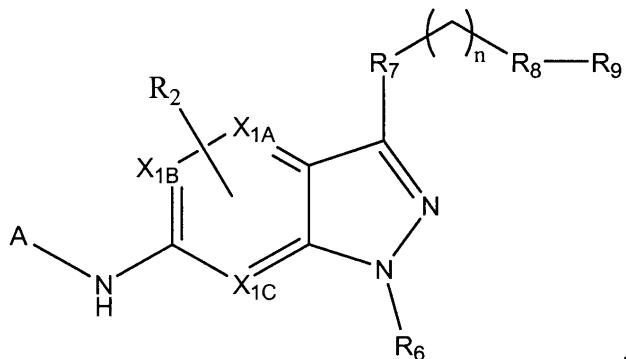
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される )

で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体の少なくとも一つの化合物を、代謝型グルタメート受容体活性を増大することに関連する障害を治療することが知られている薬物と一緒に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連するその他の疾患状態を治療するための方法も開示される。

#### 【0026】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、次の式 :

#### 【化23】



(式中、  
Aは、

10

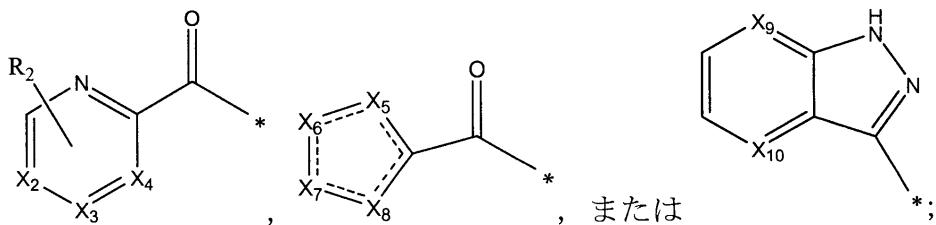
20

30

40

50

## 【化24】



から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0~6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)

の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体の少なくとも一つの化合物を、哺乳類の神経伝達機能不全およびその他の疾患状態を治療することが知られている薬物と一緒に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連するその他の疾患状態を治療するための方法も開示される。

## 【0027】

本発明の化合物を含むキットも開示される。

10

20

30

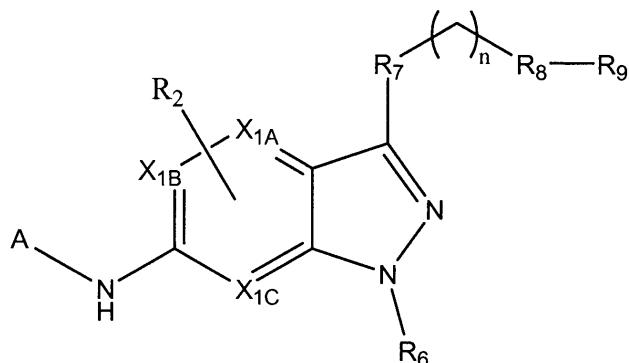
40

50

【0028】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、次の式：

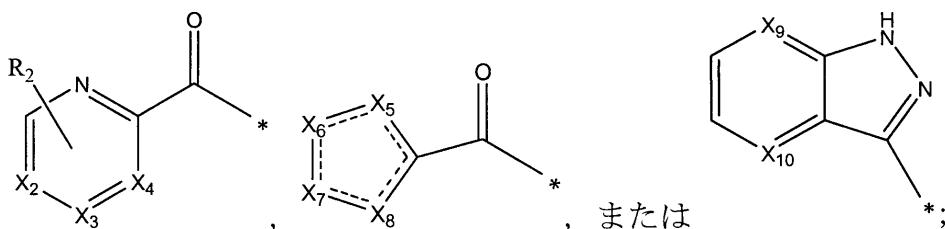
【化25】



(式中、

Aは、

【化26】



から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

10

20

30

40

40

50

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される）

の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体の少なくとも一つの化合物を、代謝型グルタメート受容体活性を増大することの公知の副作用を有する1以上の薬物、代謝型グルタメート受容体活性を増大することに関連する障害を治療することが知られている薬物、および/または神経伝達機能不全を治療することが知られている薬物と哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法も開示される。

### 【0029】

本発明のさらなる利点は、以下の記載の一部に述べられ、該説明から部分的に明らかになるか、または本発明の実施により習得され得る。本発明の利点は、添付の請求項において、特に指摘される要素および組み合わせにより実現され得る。前述の一般的記載および以下の詳細な説明の両方は、単に例示および説明であって、特許請求される本発明を制限しないことを理解されたい。

### 【図面の簡単な説明】

### 【0030】

【図1】図1は、A)ラットCNS透過を強調している例示的なmGlu<sub>4</sub> PAM実施例131の構造(K<sub>p</sub>=1.6)、B)対照mGlu<sub>4</sub> PAM、VU506と比較したハロペリドール誘発カタレプシーの標準PDモデルにおける実施例131の効果を示す。ここでは、ハロペリドールがカタレプシー状態を誘発するために投与され、続いて実施例131の経口用量が投与され、それはVU506に匹敵して用量依存的にカタレプシーを逆転させる。したがって、実施例131は、PDのげっ歯類(哺乳類)モデルにおける効果を実証する。a)Engers, D.W.; Gagliotti, R.D.; Cheung, Y-Y.; Salovich, J.M.; Garcia-Barrantes, P.M.; Daniels, J.S.; Morris on, 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 (mGlu<sub>4</sub>)」 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 (mGlu<sub>4</sub>) homomeric receptors from mGlu<sub>2/4</sub> heteromers」 ACS Chem. Neurosci., 2016, 7, 1201-1211を参照。

### 【発明を実施するための形態】

### 【0031】

本発明は、本発明の以下の詳細な説明および本明細書に含まれる実施例を参照することにより、さらに容易に理解され得る。

### 【0032】

本化合物、組成物、物品、システム、デバイスおよび/または方法を開示および記述する前に、特別の定めのない限り、特定の合成方法、または特別の定めのない限り、特定の試薬に限定されず、したがって、当然、異なり得ることを理解されたい。また、本明細書

10

20

30

40

50

に使用される用語は、特定の態様を記載するためのものであり、限定を意図するものではないことを理解されたい。本明細書に記載されるものと同様のまたは等価なあらゆる方法および材料は、本発明の実施または試験において使用されることができるが、実施例の方法および材料がここで記載される。

### 【 0 0 3 3 】

本明細書で言及される全ての刊行物は、刊行物を引用するものに関連する方法および／または材料を開示および記述するために、参照として本明細書に組み込まれる。本明細書に論じられる刊行物は、本願の出願日前の開示に対してのみ提供される。本明細書には、先願発明に基づいて本発明がこのような刊行物に先行する権利がないことが認められると解釈されるものは何もない。さらに、本明細書に提供される刊行物の日付は、実際の刊行日とは異なる場合があり、独立して確認する必要があり得る。

10

### 【 0 0 3 4 】

#### A . 定義

本明細書および添付の請求項に使用される、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明確に違ったふうに指示していなければ、複数形の意味も含む。したがって、例えば、「官能基(a functional group)」、「アルキル(an alkyl)」または「残基(a residue)」の意味は、2つ以上のそのような官能基、アルキル、または残基等の混合物を含む。

### 【 0 0 3 5 】

範囲は、「約」ある特定値から、および／または「約」別の特定値までとして本明細書に表現されることができる。そのような範囲が表現される場合、さらなる態様は、ある特定値から、および／または別の特定値までを含む。同様に、値が近似値として表現される場合、先行する「約」の使用により、特定値がさらなる態様を形成することが理解されよう。それぞれの範囲の端点は、他方の端点と関連して、および他方の端点と関係せず、有意であることがさらに理解されよう。また、本明細書に開示される多くの値があり、各値はまた、その値自身に加えて「約」の特定値として、本明細書に開示されることも理解されたい。例えば、値「10」が開示される場合、「約10」もまた開示される。また、2つの特定の単位間の各単位もまた開示されることも理解されたい。例えば、10および15が開示される場合、11、12、13および14もまた開示される。

20

### 【 0 0 3 6 】

本明細書に使用される用語「任意の」または「任意に」は、それに続いて記載される事象または状況が起こり得るか、起こり得ないことを意味し、該説明は、該事象または状況が起こる例および起こらない例を含むことを意味する。

30

### 【 0 0 3 7 】

本明細書に使用される用語「受容体の正のアロステリック調節剤」は、動物、特に哺乳類、例えばヒトにおける、内因性リガンド（グルタメート、L-セリンO-リン酸塩（L-SOP）、その他の内因性リガンド、その他の神経伝達物質などのような）の存在下または非存在下で、該受容体のあらゆる形態（例えば、ホモマーの、ヘテロマーの、オリゴマーの、または他のタンパク質あるいは細胞成分と相互に作用する形態）の活性を直接または間接的に増加させる、あらゆる体外から投与される化合物または薬剤を意味する。用語「受容体の正のアロステリック調節剤」は、「受容体アロステリック増強剤」または「受容体アロステリックアゴニスト」／「受容体アロステリックアゴニスト-PAM」である化合物、ならびに「受容体アロステリック増強剤」と「mGluR受容体アロステリックアゴニスト」の両方としての混合された活性を有する化合物を含む。

40

### 【 0 0 3 8 】

本明細書に使用される用語「受容体アロステリック増強剤」は、動物、特に哺乳類、例えばヒトのあらゆる形態の受容体のアロステリック部位に結合するとき、内因性リガンド（グルタメートL-セリンO-リン酸塩（L-SOP）、その他の内因性リガンド、その他の神経伝達物質などのような）によって產生されるあらゆる形態（例えば、ホモマーの、ヘテロマーの、オリゴマーの、または他のタンパク質あるいは細胞成分と相互に作用する形態）の応答を直接または間接的に増加させる、あらゆる体外から投与される化合物または薬剤

50

を意味する。該受容体アロステリック増強剤は、オルトステリック部位以外の部位（アロステリック部位）に結合し、アゴニストへの受容体の応答を正に増加させる。受容体の脱感受性をより少なく誘発すると予測されるので、受容体アロステリック増強剤として化合物の活性は、純粋な受容体アロステリックアゴニストの使用に優る利点を提供する。そのような利点は、例えば、安全性の限界の増加、より高い忍容性、乱用の可能性の減少、および毒性の低下を含むことができる。

#### 【0039】

本明細書に使用される用語「受容体アロステリックアゴニスト-PAM」は、動物、特に哺乳類、例えばヒトにおける、内因性リガンド（グルタメート、L-セリンO-リン酸塩（L-SOP）、その他の内因性リガンド、その他の神経伝達物質などのような）の非存在下で、該受容体のあらゆる形態（例えば、ホモマーの、ヘテロマーの、オリゴマーの、または他のタンパク質あるいは細胞成分と相互に作用する形態）の活性を直接増加させる、あらゆる体外から投与される化合物または薬剤を意味する。該受容体アロステリックアゴニストは、受容体のアロステリック部位に結合し、該受容体のオルトステリック部位に直接影響を及ぼす。用語「受容体の正のアロステリック調節剤」は、動物、特に哺乳類、例えばヒトにおける、内因性リガンド（グルタメート、L-セリンO-リン酸塩（L-SOP）、その他の内因性リガンド、その他の神経伝達物質などのような）の存在下または非存在下で、該受容体の活性を直接または間接的に増加させる、あらゆる体外から投与される化合物または薬剤を意味する。用語「受容体の正のアロステリック調節剤」は、「受容体アロステリック増強剤」または「受容体アロステリックアゴニスト」である化合物、ならびに「受容体アロステリック増強剤」と「mGluR受容体アロステリックアゴニスト」の両方としての混合された活性を有する化合物を含む。10

#### 【0040】

開示される方法のいくつかの態様において、対象は、投与工程の前に、1以上の神経および/または精神障害および/またはグルタメート機能不全に関連するあらゆるその他の疾患状態の治療が必要と診断されている。開示される方法のいくつかの態様において、対象は、投与工程の前に、代謝型グルタメート受容体活性の増強が必要と診断されている。開示される方法のいくつかの態様において、対象は、投与工程の前に、代謝型グルタメート受容体活性のパーシャルアゴニズム(partial agonism)が必要と診断されている。いくつかの態様において、開示される方法は、開示される障害の治療の必要性を有する対象を特定する工程をさらに含み得る。20

#### 【0041】

本明細書に使用される用語「治療」は、疾患、病態または障害を治療する、改善する、安定させるか、または予防する意図での、患者の医学的管理を意味する。この用語は、積極的治療、すなわち疾患、病態、または障害の改善に特に向けられた治療を含み、また、原因治療、すなわち関連疾患、病態、または障害の原因の排除に向けられた治療も含む。さらに、この用語は、緩和治療、すなわち疾患、病態、または障害の治癒よりもむしろ症状の緩和のために設計された治療、予防的治療、すなわち関連疾患、病態、または障害の進行を最小限にする、あるいは、部分的または完全に阻害することに向けられた治療、ならびに補助的治療、すなわち関連疾患、病態、または障害の改善に向けられた別の特定の治療を補完するために利用される治療を含む。30

#### 【0042】

本明細書に使用される用語「予防する」または「予防」は、特に事前の措置により、何かが生じるのを不可能にする、回避する、未然に防ぐ、未然に食い止める、停止させる、または妨害することを意味する。軽減する、阻害する、または予防するが本明細書に使用される場合、特別の定めのない限り、他の2つの単語の使用はまた、明白に開示されることを理解されたい。

#### 【0043】

本明細書に使用される用語「診断される」は、熟練者、例えば医者により理学的検査を受け、診断され得るか、または本明細書に開示される化合物、組成物、または方法により40

治療され得る病状を有することが認められることを意味する。例えば、「mGluR4活性の増強により治療可能である障害と診断される」とは、熟練者、例えば医者により理学的検査を受け、診断され得るか、またはmGluR4活性を有利に増強することができる化合物または組成物により治療され得る病状を有することが認められることを意味する。さらなる例として、「mGluR4活性の増強が必要と診断される」とは、熟練者、例えば医者により理学的検査を受け、異常なmGluR4活性により特徴付けられる病状を有することが認められることを意味する。そのような診断は、本明細書で議論されるように、パーキンソン病等のような障害に関してであり得る。

#### 【0044】

##### A. 定義

本明細書に使用される「障害の治療が必要であると同定される」等の語句は、障害の治療の必要性に基づく、対象の選択を意味する。例えば、対象は、熟練者によるより早期の診断に基づいて、障害（例えば、mGluR4活性に関連する障害）の治療の必要性を有するとして特定され、その後、該障害の治療を受けることができる。ある態様において、前記特定は、診断を行う人とは異なる人によって行われ得ることが意図される。さらなる態様において、投与は、投与をその後に行う人によって行われることも意図される。

#### 【0045】

本明細書に使用される用語「代謝型グルタメート受容体活性の増強が必要と診断される」は、熟練者、例えば医者により理学的検査を受け、診断され得るか、代謝型グルタメート受容体活性の増強により治療され得る病状を有することが認められることを意味する。

#### 【0046】

本明細書に使用される、「代謝型グルタメート受容体活性のパーシャルアゴニズムが必要と診断される」とは、熟練者、例えば医者により理学的検査を受け、診断され得るか、代謝型グルタメート受容体活性のパーシャルアゴニズムにより治療され得る病状を有することが認められることを意味する。

#### 【0047】

本明細書に使用される、「グルタメート機能不全に関連する、1以上の神経および／もしくは精神障害またはあらゆる疾患の治療が必要と判断される」とは、熟練者、例えば医者により理学的検査を受け、グルタメート機能不全に関連する、1以上の神経および／もしくは精神障害を有することが認められることを意味する。

#### 【0048】

本明細書に使用される用語「投与する」および「投与」は、対象への医薬製剤を提供するあらゆる方法を意味する。そのような方法は、当業者に公知であり、経口投与、経皮投与、吸入による投与、鼻腔内投与、局所投与、膣内投与、眼内投与、耳内投与、脳内投与、直腸投与、ならびに静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、および皮下投与のような注射を含む非経口投与を含むが、これらに限定されない。投与は、継続的または間欠的であり得る。種々の態様において、製剤は、治療的に投与され得る、すなわち、既存の疾患または病状を治療するために投与される。さらに種々の態様において、製剤は、予防的に投与され得る、すなわち、疾患または病状を予防するために投与される。

#### 【0049】

本明細書に使用される用語「有効量」は、所望の結果を得るために十分な量か、または望ましくない状態に影響を及ぼす量を意味する。例えば、「治療有効量」とは、所望の治療結果を得るか、または望ましくない症状において効果を及ぼすのに十分であるが、有害な副作用を引き起こすのには一般的に不十分である量を意味する。任意の特定の患者に対する具体的な治療有効量レベルは、治療される障害およびその障害の重篤度；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、一般健康、性別、および食事；投与の時間；投与経路；使用される特定の化合物の排出速度；治療の期間；使用される特定の化合物と組み合わせるか、または同時に使用される薬物を含む種々の要因、ならびに医療技術における公知の要因等に依存するであろう。例えば、所望の治療効果を達成するために必要とされるものよりも低いレベルで化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を漸増す

10

20

30

40

50

ることは、当該分野の十分な技術の範囲内である。必要なら、効果的な1日量は、投与のために複数回投与に分けることができる。それゆえに、単回の投与組成物は、そのような量、または、1日量を成すその分割量(submultiples)を含むことができる。該投与量は、あらゆる禁忌の事象において、個々の医師により調整され得る。投与量は変わり得、1日または数日間、1日当たり1回以上の用量投与において投与され得る。ガイダンスは、医薬品の所定のクラスに対する適切な投与量に関する説明書に見出され得る。さらに種々の態様において、製剤は、「予防的有効量」、すなわち、疾患または病状を予防するのに有効な量において投与することができる。

#### 【0050】

本明細書に使用される用語「医薬的に許容される担体」は、無菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液、または乳剤、ならびに使用直前の無菌の注射液または分散液への再構成のための無菌粉末を意味する。適した水性または非水性担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール(グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のような)、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの適した混合物、植物油(オリーブ油のような)、およびオレイン酸エチルのような注入可能な有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング材の使用、分散の際に必要とされる粒度の維持、および界面活性剤の使用により維持され得る。これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤のようなアジュvantを含有し得る。微生物の作用の予防は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等のような種々の抗菌剤および抗真菌剤の包含により確保され得る。糖類、塩化ナトリウム等のような等張剤を含むことも望ましい。注入可能な医薬剤形の持続的吸収は、吸収を遅延する、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような薬剤の包含により引き起こされ得る。注入可能なデポー剤形は、ポリラクチド-ポリグリコライド、ポリ(オルトエステル)、およびポリ(無水物)のような生分解性のポリマー中の薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより作製される。ポリマーに対する薬物の割合および利用される特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出の速度が、制御され得る。デポー型注入可能な製剤はまた、体内組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンにおいて薬物を封入することにより製造される。注入可能な製剤は、例えば、細菌保持濾過器を通して濾過により、または滅菌水に溶解されるか、または分散され得る無菌固体組成物、または使用直前に注入可能な他の無菌の注入可能な媒体の形態中に、滅菌剤を組み込むことにより、滅菌され得る。適した不活性担体は、乳糖のような糖類を含むことができる。望ましくは、活性成分の粒子の少なくとも95重量%は、0.01~10マイクロメータの範囲の有効な粒径を有する。

#### 【0051】

明細書および結末請求項で用いられる化学種の残基は、その部分が化学種から実際に得られるかどうかに関係なく、特定の反応スキームまたはそれに続く構築または化学生成物において化学種から生じる生成物質である部分を意味する。したがって、ポリエステルにおけるエチレングリコール残基は、エチレングリコールがポリエステルを製造するのに用いられたかどうかに関係なく、ポリエステル中の1以上の-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-単位を意味する。同様に、ポリエステル中のセバシン酸残基は、該残基が該ポリエステルを得るためにセバシン酸またはそのエステルを反応させることによって得られるかどうかに関係なく、ポリエステル中の1以上の-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO-部分を意味する。

#### 【0052】

本明細書に使用される用語「置換された」は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが意図される。広範な態様において、許容される置換基は、有機化合物の非環式および環式置換基、または分枝および非分枝置換基、炭素環および複素環置換基、ならびに芳香族および非芳香族置換基を含む。例示的な置換基は、例えば、以下に記載されるものを含む。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上でかつ同一または異なり得る。本開示のために、窒素のようなヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載される有機化合物の水素置換基および/またはあらゆる許容される置換基

10

20

30

40

50

を有することができる。本開示は、有機化合物の許容される置換基によりあらゆる手段において限定されることを意図されない。また、「置換」または「～で置換される」の用語は、そのような置換が、置換された原子および置換基の許容される原子価にしたがい、置換が、安定化合物、例えば、転位、環化、脱離等によるような変化を自然発生的に行わない化合物をもたらすという暗黙の条件が含まれる。開示されているすべての化合物または置換基は、置換または非置換であると推定される。言い換えれば、R<sub>9</sub>がヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは置換または非置換ヘテロアリールを含むと推定される。

#### 【0053】

種々の用語を定義する際、「A<sup>1</sup>」、「A<sup>2</sup>」、「A<sup>3</sup>」、および「A<sup>4</sup>」は、種々の特定の置換基を表すために一般的な記号として本明細書にて使用される。これらの記号は、本明細書に開示されるものに限定されず、任意の置換基であり得、一例において、ある置換基であるように定義される場合、別例において、一部の他の置換基として定義され得る。

10

#### 【0054】

本明細書に使用される用語「アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、s-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシル等のような1～24個の炭素原子の分枝または非分枝飽和の炭化水素基である。アルキル基は、環式または非環式であり得る。アルキル基は、分枝または非分枝であり得る。アルキル基はまた、置換または非置換であり得る。例えば、アルキル基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。「低級アルキル」基は、1～6個（例えば、1～4個）の炭素原子を含むアルキル基である。

20

#### 【0055】

本明細書にわたって、「アルキル」は、一般に、非置換アルキル基および置換アルキル基の両方を意味するために使用されるが、置換アルキル基はまた、アルキル基における特定の置換基を特定することにより本明細書に特定される。例えば、用語「ハロゲン化アルキル」は、特に、1つ以上のハロイド、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素で置換されるアルキル基を意味する。用語「アルコキシアルキル」は、特に、以下に記載される、1つ以上のアルコキシ基で置換されるアルキル基を意味する。用語「アルキルアミノ」は、特に、以下に記載される、1つ以上のアミノ基で置換されるアルキル基を意味する、等である。「アルキル」が、一例において使用され、「アルキルアルコール」のような特定の用語が別において使用される場合、用語「アルキル」が、「アルキルアルコール」等のような特定用語も意味しないことを暗示することを意味するものではない。

30

#### 【0056】

このプラクティス(practice)はまた、本明細書に記載される他の基にも使用される。すなわち、「シクロアルキル」のような用語は、非置換および置換シクロアルキル部分の両方を意味し、さらに、該置換部分は、本明細書に具体的に特定され得、例えば、特定の置換シクロアルキルは、例えば、「アルキルシクロアルキル」のように称することができる。同様に、置換アルコキシは、例えば、「ハロゲン化アルコキシ」のように具体的に称することができ、特定の置換アルケニルは、例えば、「アルケニルアルコール」等であり得る。さらにまた、「シクロアルキル」のような一般用語および「アルキルシクロアルキル」のような特定用語を使用するプラクティスは、該一般用語が特定用語も含まないことを暗示することを意味するものではない。

40

#### 【0057】

本明細書に使用される用語「シクロアルキル」は、少なくとも3個の炭素原子から構成される非芳香族炭素ベースの環である。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル等を含むが、これらに限定されない。用語「ヘテロシクロアルキル」は、上記に定義される、シクロアルキル基の一種

50

であり、用語「シクロアルキル」の意味の範囲内に含まれ、該環の少なくとも1個の炭素原子は、窒素、酸素、硫黄、またはリンのような、それに限定されないヘテロ原子と置き換えられる。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1つ以上の基で置換され得る。

#### 【0058】

本明細書に使用される用語「ポリアルキレン基」は、互いに結合された2個以上のCH<sub>2</sub>基を有する基である。ポリアルキレン基は、「a」が2~500の整数である場合には、式-(CH<sub>2</sub>)<sup>a</sup>-により表され得る。10

#### 【0059】

本明細書に使用される用語「アルコキシ」および「アルコキシル」は、エーテル結合を通して結合されるアルキルまたはシクロアルキル基を意味する。すなわち、「アルコキシ」基は、A<sup>1</sup>が上記に定義されるアルキルまたはシクロアルキルである、-OA<sup>1</sup>として定義され得る。「アルコキシ」はまた、ちょうど今記載されたアルコキシ基のポリマーを含む。すなわち、アルコキシは、「a」が1~200の整数であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、およびA<sup>3</sup>がアルキルおよび/またはシクロアルキル基である、-OA<sup>1</sup>-OA<sup>2</sup>または-OA<sup>1</sup>-(OA<sup>2</sup>)<sup>a</sup>-OA<sup>3</sup>のようなポリエーテルであり得る。

#### 【0060】

本明細書に使用される用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する構造式を有する2~24個の炭素原子の炭化水素基である。(A<sup>1</sup>A<sup>2</sup>)C=C(A<sup>3</sup>A<sup>4</sup>)のような非対称構造は、EおよびZ異性体の両方を含むことが意図される。このことは、非対称アルケンが存在する本明細書の構造式において推定され得るか、または結合シンボルC=Cにより明白に示され得る。アルケニル基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1つ以上の基で置換され得る。20

#### 【0061】

本明細書に使用される用語「シクロアルケニル」は、少なくとも3個の炭素原子から構成される非芳香族炭素ベースの環であり、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合、すなわち、C=Cを含有する。シクロアルケニル基の例は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルネニル等を含むが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルケニル」の用語は、上記で定義される、シクロアルケニル基の一種であり、「シクロアルケニル」の用語の意味の範囲内に含まれ、該環の少なくとも1個の炭素原子は、窒素、酸素、硫黄、またはリンのような、それらに限定されないヘテロ原子で置き換えられる。シクロアルケニル基およびヘテロシクロアルケニル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルケニル基およびヘテロシクロアルケニル基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1つ以上の基で置換され得る。30

#### 【0062】

本明細書に使用される用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する構造式を有する2~24個の炭素原子の炭化水素基である。アルキニル基は、非置換であるか、または本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1つ以上の基で置換され得る。40

ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1つ以上の基で置換され得る。

#### 【0063】

本明細書に使用される用語「シクロアルキニル」は、少なくとも7個の炭素原子から構成される非芳香族炭素ベースの環であり、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する。シクロアルキニル基の例は、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニニル等を含むが、これらに限定されない。用語「ヘテロシクロアルキニル」は、上記で定義される、シクロアルキニル基の一種であり、用語「シクロアルキニル」の意味の範囲内に含まれ、該環の少なくとも1個の炭素原子は、窒素、酸素、硫黄、またはリンのような、それらに限定されないヘテロ原子と置き換えられる。シクロアルキニル基およびヘテロシクロアルキニル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルキニル基およびヘテロシクロアルキニル基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1つ以上の基で置換され得る。

10

#### 【0064】

本明細書に使用される用語「アリール」は、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ビフェニル、フェノキシベンゼン等を含むが、これらに限定されない、あらゆる炭素ベースの芳香族基を含有する基である。用語「アリール」はまた、芳香族基の環内に組み込まれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族基を含有する基として定義される、「ヘテロアリール」も含む。ヘテロ原子の例は、窒素、酸素、硫黄、およびリンを含むが、これらに限定されない。同じく、用語「アリール」にも含まれる、用語「非ヘテロアリール」は、ヘテロ原子を含有しない芳香族基を含有する基を定義する。アリール基は、置換または非置換であり得る。アリール基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1つ以上の基で置換され得る。用語「ビアリール」は、アリール基の特定の一種であり、「アリール」の定義に含まれる。ビアリールは、ナフタレンにおけるように、縮合環構造を介して共に結合されるか、またはビフェニルにおけるように、1つ以上の炭素-炭素結合を介して結びつけられる、2個のアリール基を意味する。

20

#### 【0065】

本明細書に使用される用語「アルデヒド」は、式-C(O)Hにより表される。本明細書にわたって、「C(O)」は、カルボニル基、すなわち、C=Oの略語である。

30

#### 【0066】

本明細書に使用される用語「アミン」または「アミノ」は、式NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>A<sup>3</sup>で表され、式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>は独立して、水素または本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

40

#### 【0067】

本明細書に使用される用語「カルボン酸」は、式-C(O)OHにより表される。

#### 【0068】

本明細書に使用される用語「エステル」は、式-OC(O)A<sup>1</sup>または-C(O)OA<sup>1</sup>により表され、式中、A<sup>1</sup>は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書に使用される用語「ポリエステル」は、式-(A<sup>1</sup>O(O)C-A<sup>2</sup>-C(O)O)<sub>a</sub>-または-(A<sup>1</sup>O(O)C-A<sup>2</sup>-OC(O))<sub>a</sub>-により表され、式中、A<sup>1</sup> およびA<sup>2</sup> は独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、

50

シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、「a」は1~500の整数である。「ポリエステル」は、少なくとも2個のカルボン酸基を有する化合物と少なくとも2個のヒドロキシ基を有する化合物との間の反応により生成される基を記載するために使用される用語である。

#### 【0069】

本明細書に使用される用語「エーテル」は、式 $A^1O A^2$ により表され、式中、 $A^1$ および $A^2$ は独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書に使用される用語「ポリエーテル」は、式-( $A^1O-A^2O$ ) $a$ -により表され、式中、 $A^1$ および $A^2$ は独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、「a」は、1~500の整数である。ポリエーテル基の例は、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、およびポリブチレンオキシドを含む。

#### 【0070】

本明細書に使用される用語「ハライド」は、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素)を意味する。

#### 【0071】

本明細書に使用される用語「複素環」は、環の要素の少なくとも一つが水素以外である、単環および多環の芳香族もしくは非芳香族環系を意味する。複素環は、ピリジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾールおよび1,3,4-オキサジアゾールを含むオキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾールおよび1,3,4-チアジアゾールを含むチアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,3,4-トリアゾールを含むトリアゾール、1,2,3,4-テトラゾールおよび1,2,4,5-テトラゾールを含むテトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,4-トリアジンおよび1,3,5-トリアジンを含むトリアジン、1,2,4,5-テトラジンを含むテトラジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アゼチジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等を含む。

#### 【0072】

本明細書に使用される用語「ヒドロキシ」は、式-OHにより表される。

#### 【0073】

本明細書に使用される用語「ケトン」は、式 $A^1C(O)A^2$ により表され、式中、 $A^1$ および $A^2$ は独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

#### 【0074】

本明細書に使用される用語「アジド」は、式-N<sub>3</sub>により表される。

#### 【0075】

本明細書に使用される用語「ニトロ」は、式-NO<sub>2</sub>により表される。

#### 【0076】

本明細書に使用される用語「ニトリル」は、式-CNにより表される。

#### 【0077】

本明細書に使用される用語「シリル」は、式-SiA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>A<sup>3</sup>により表され、式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>は独立して、水素または本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

#### 【0078】

本明細書に使用される用語「スルホ-オキソ」は、式-S(O)A<sup>1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>A<sup>1</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>A<sup>1</sup>または-OS(O)<sub>2</sub>OA<sup>1</sup>により表され、式中、A<sup>1</sup>は、水素または本明細書に記載される、任意

10

20

30

40

50

に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書にわたって、「S(O)」は、S=Oの略語である。「スルホニル」は、式-S(O)<sub>2</sub>A<sup>1</sup>により表されるスルホキソ基を意味するために本明細書に使用され、式中、A<sup>1</sup>は、水素または本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書に使用される用語「スルホン」は、式A<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>A<sup>2</sup>により表され、式中、A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書に使用される用語「スルホキシド」は、式A<sup>1</sup>S(O)A<sup>2</sup>により表され、式中、A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。10

#### 【0079】

本明細書に使用される用語「チオール」は、式-SHにより表される。

#### 【0080】

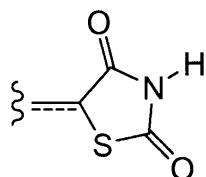
用語「有機残基」は、炭素含有残基、すなわち、少なくとも1個の炭素原子を含む残基を定義し、本明細書の前記に定義される炭素含有基、残基、またはラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。有機残基は、種々のヘテロ原子を含有するか、または酸素、窒素、硫黄、リン等を含むヘテロ原子を介して別の分子に結合することができる。有機残基の例は、アルキルもしくは置換アルキル、アルコキシもしくは置換アルコキシ、一置換もしくは二置換アミノ、アミド基等を含むが、これらに限定されない。有機残基は、好ましくは、1~18個の炭素原子、1~15個の炭素原子、1~12個の炭素原子、1~8個の炭素原子、1~6個の炭素原子、または1~4個の炭素原子を含むことができる。さらなる態様において、有機残基は、2~18個の炭素原子、2~15個の炭素原子、2~12個の炭素原子、2~8個の炭素原子、2~4個の炭素原子、または2~4個の炭素原子を含むことができる。20

#### 【0081】

用語「残基」に非常に近い同義語は、用語「ラジカル」であり、本明細書および結末請求項に用いられる場合、どのように分子が製造されるかにかかわらず、本明細書に記載される分子のフラグメント、基、またはサブ構造を意味する。例えば、特定の化合物において、2,4-チアゾリジンジオンラジカルは、チアゾリジンジオンラジカルが該化合物を製造するために使用されるかどうかにかかわらず、構造30

#### 【0082】

#### 【化27】



40

を有する。いくつか態様において、該ラジカル（例えば、アルキル）は、1つ以上の「置換基ラジカル」をそこに結合させることによりさらに修飾され得る（すなわち、置換されたアルキル）。所定のラジカルにおいて原子数は、本明細書の他の部分にそうでない旨が示されない限り、本発明に重要な意味を持たない。

#### 【0083】

本明細書に定義され、使用される用語「有機ラジカル」は、1個以上の炭素原子を含有する。例えば、有機ラジカルは、1~26個の炭素原子、1~18個の炭素原子、1~12個の炭素原子、1~8個の炭素原子、1~6個の炭素原子、または1~4個の炭素原子を有し得る50

。さらなる態様において、有機ラジカルは、2~26個の炭素原子、2~18個の炭素原子、2~12個の炭素原子、2~8個の炭素原子、2~6個の炭素原子、または2~4個の炭素原子を有し得る。有機ラジカルは、しばしば、有機ラジカルの少なくとも一部の炭素原子に結合する水素を有する。無機原子を含まない有機ラジカルのうちの一例は、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルである。いくつかの態様において、有機ラジカルは、そこに結合するか、またはその中に、ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、リン等を含む、1~10個の無機ヘテロ原子を含むことができる。有機ラジカルの例は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、複素環、または置換複素環ラジカルを含むが、これらに限定されず、それらの用語は、本明細書の別の部分で定義される。ヘテロ原子を含む有機ラジカルのいくつかの限定されない例は、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカル等を含む。

#### 【0084】

本明細書に定義され、使用される用語「無機ラジカル」は、炭素原子を含まず、それゆえ、炭素以外の原子のみを含む。無機ラジカルは、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレン、ならびにフッ素、塩素、臭素およびヨウ素のようなハロゲンから選択される原子の結合された組み合わせを含み、それらの化学的に安定した組み合わせにおいて、個々に存在するか、または共に結合し得る。無機ラジカルは、共に結合される上記に記載されるように、10以下、または好ましくは1~6個もしくは1~4個の無機原子を有する。無機ラジカルの例は、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、サルフェート、ホスフェート等、および同様の一般に知られている無機ラジカルを含むが、これらに限定されない。無機ラジカルは、周期律表の金属元素（アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニド金属、またはアクチニド金属のような）をその中に結合しない。しかし、そのような金属イオンは、時には、サルフェート、ホスフェートのようなアニオン性無機ラジカルまたは同様のアニオン性無機ラジカルに対して医薬的に許容されるカチオンとしての役割を果たす。一般的に、無機ラジカルは、本明細書の他の部分に特別に示されない限り、ホウ素、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、砒素、スズ、鉛、もしくはテルルのような半金属元素、または希ガス元素を含まない。

#### 【0085】

用語「医薬的に許容される」は、生物学的または他の点で好ましくなくはない、すなわち、望まない生物学的效果の許容できないレベルを引き起こすことがないか、有害な様式で相互作用することがない材料を表現する。

#### 【0086】

本明細書に使用される用語「誘導体」は、親化合物（例えば、本明細書に開示される化合物）の構造から誘導される構造を有し、その構造が、本明細書に開示される構造と十分に類似し、その類似性に基づいて、当業者により、請求項の化合物と同じかもしくは同様の活性および有用性を示すことが予測されるであろう化合物であるか、または請求項の化合物と同じかもしくは同様の活性および有用性を引き起こすための前駆体としての化合物を意味する。例示の誘導体は、親化合物の塩、エステル、アミド、エステルの塩もしくはアミドの塩、およびN-オキサイドを含む。

#### 【0087】

用語「加水分解可能な残基」は、例えば、塩基性または酸性条件下、加水分解を受けることができる官能基を指すことが意味される。加水分解可能な残基の例は、限定なしに、酸ハライドもしくは活性化カルボン酸の残基、トリアルキルシリルハライドの残基、アルコキシメチルハライドの残基、および当該技術で公知の種々の他の保護基（例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Int

10

20

30

40

50

erience, 1999を参照)を含む。

**【0088】**

用語「脱離基」は、それと一緒に結合電子を取り込み、安定な種として置き換えられ得る、電子吸引活性を有する原子(または原子のグループ)を意味する。好適な脱離基の例は、トリフレート、メシレート、トシレート、プロシレートを含むが、それらに限定されないスルホネートエステルおよびハライドを含む。

**【0089】**

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の二重結合を含み、したがって、シス/トランス(E/Z)異性体、ならびに他の立体配座異性体を潜在的に発生させ得る。別途そうでない旨が規定されない限り、本発明は、すべてのそのような可能性のある異性体、ならびにそのような異性体の混合物を含む。

10

**【0090】**

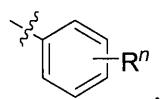
別途そうでない旨が規定されない限り、くさび形あるいは破線ではなく、実線のみで示される化学結合を有する式は、それぞれに可能性のある異性体、例えば、それぞれの鏡像異性体およびジアステレオマー、ならびにラセミまたは非ラセミ(scalemic)混合物のような異性体の混合物を意図する。本明細書に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含むことができ、したがって、ジアステレオマーおよび光学異性体を潜在的に発生させ得る。別途そうでない旨が規定されない限り、本発明は、すべてのそのような可能性のあるジアステレオマー、ならびにそれらのラセミ混合物、それらの実質的には純粹に分割された鏡像異性体、すべての可能性のある幾何異性体、ならびに医薬的に許容されるその塩を含む。立体異性体の混合物、ならびに単離された特定の立体異性体もまた、含まれる。そのような化合物を製造するために使用される合成手順の過程中、または当業者に知られているラセミ化またはエピマー化手順を用いる際、そのような手順の生成物は、立体異性体の混合物であり得る。

20

**【0091】**

いくつかの態様において、化合物の構造は、式:

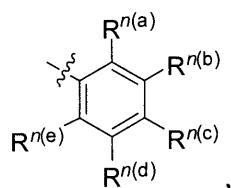
**【化28】**



30

により表すことができ、それは、式:

**【化29】**



40

(式中、nは一般的に整数である)

と等価であると理解されたい。

**【0092】**

すなわち、R<sup>n</sup>は、5つの独立した置換基、R<sup>n(a)</sup>、R<sup>n(b)</sup>、R<sup>n(c)</sup>、R<sup>n(d)</sup>、R<sup>n(e)</sup>を表わすと理解されたい。「独立した置換基」により、各R置換基は独立して定義され得ることが意味される。例えば、ある場合に、R<sup>n(a)</sup>がハロゲンであれば、そのとき、他の場合に、R<sup>n(b)</sup>は必ずしもハロゲンではない。同様に、基Rが4つの置換基として定義されるとき、Rは、4つの独立した置換基、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>を表すと理解されたい。別途そうでない旨が規定されない限り、置換基は、いずれかの特定の順序または配置に限定されない。

50

**【 0 0 9 3 】**

以下の略語が本明細書で使用される。DMF：ジメチルホルムアミド。EtOAc：酢酸エチル。THF：テトラヒドロフラン。DIPEAまたはDIEA：ジイソプロピルエチルアミン。HO Bt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール。EDC：1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]カルボジイミド塩酸塩。DMSO：ジメチルスルホキシド。DMAP：4-ジメチルアミノピリジン。RT：室温。h：時間。Min：分。DCM：ジクロロメタン。MeCN：アセトニトリル。MeOH：メタノール。iPrOH：2-ブロパノール。n-BuOH：1-ブタノール。

**【 0 0 9 4 】**

本発明の組成物を製造するために使用される成分、ならびに本明細書に開示される方法の範囲内で使用される組成物自体を開示する。これらおよび他の材料は、本明細書に開示され、これらの材料の組み合わせ、サブセット、相互作用、グループ等が開示される際、それぞれの種々の個別および集団的な組み合わせ、ならびにこれらの化合物の順列の具体的な参照が、明示的に開示され得ないが、それぞれが、本明細書に具体的に検討および記載されるように、開示されることを理解されたい。例えば、特定の化合物が、開示および議論され、その化合物を含む多くの分子になされ得る多くの修飾が論じられる場合、別途そうでない旨が示されない限り、化合物の各々およびあらゆる組み合わせおよび順列ならびに可能性のある修飾が、具体的に意図される。したがって、分子A、BおよびCのクラス、ならび分子D、EおよびFのクラスが、開示され、組み合わせ分子、A-Dの一例が開示される場合、それぞれ個別に列挙されない場合でも、それぞれが、個別および全体的に意図される、すなわち、組み合わせA-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-EおよびC-Fが開示されると見なされることを意味する。同じく、これらのあらゆるサブセットまたは組み合わせもまた、開示される。したがって、例えば、A-E、B-FおよびC-Eのサブ-グループも開示されると見なされる。この概念は、本発明の組成物を作製および使用する方法における工程に含まれるが、これらに限定されない、本明細書のすべての態様に適用される。したがって、行われ得る種々の追加の工程がある場合、これらの追加の工程のそれぞれが、あらゆる具体的な態様または本発明の方法の態様の組み合わせと共にに行われ得ることを理解されたい。

**【 0 0 9 5 】**

本明細書に開示される組成物は、ある機能を有することを理解されたい。本明細書に開示されるのは、開示される機能を行うためのある構造条件であり、開示される構造に関する同一の機能を行い得る種々の構造があり、これらの構造が、一般に、同一の結果を達成することを理解されたい。

**【 0 0 9 6 】****B . 化合物**

一つの態様において、本発明は、mGluR4活性の増強剤として有用な、化合物または医薬的に許容されるその誘導体に関する。一般的に、開示されるそれぞれの誘導体は、任意にさらに置換され得ることが意図される。いずれかの1以上の誘導体が本発明から任意に除外され得ることも意図される。開示される化合物は、開示される方法によって与えられることを理解されたい。開示される化合物は開示される使用の方法で用いられ得ることも理解されたい。開示される化合物はすべて、対応する医薬組成物として用いられ得ることも理解されたい。

**【 0 0 9 7 】**

一つの態様において、本発明は、次の式：

10

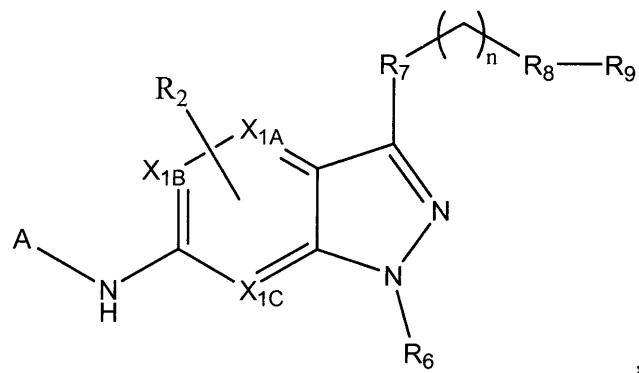
20

30

40

50

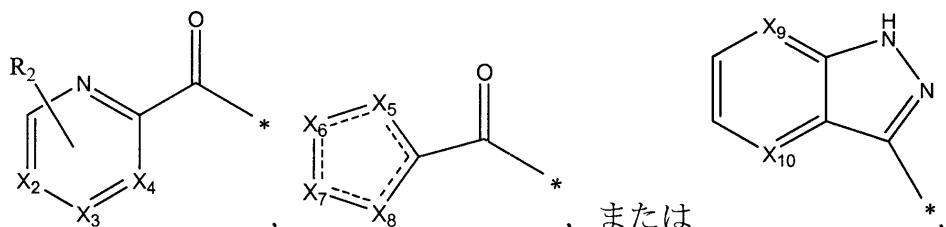
## 【化30】



(式中、

Aは、

## 【化31】



から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

10

20

30

40

50

$R_9$  は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、 $CD_3$ 、 $CF_2$ 、 $CD_2\text{-}CH_3$ 、アルキル、 $CH_3$ から選択され；

$n$  は0～6であり；

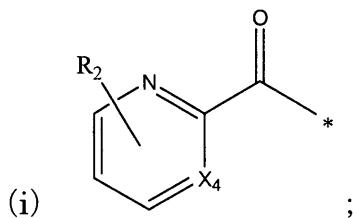
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、 $CONH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NR_3R_4$ 、 $OR_5$ 、F、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、 $CD_3$ 、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体に関する。

10

【0098】

Aは、

【化32】



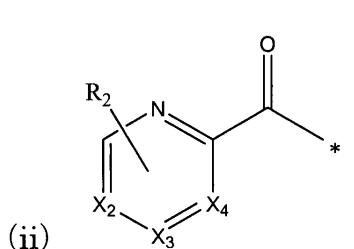
20

(式中、

$X_4$  は  $CH$ 、または  $CR_1$  であり；そして

$R_1$  は  $NH_2$ 、F、または  $OH$  である) であるか；または

【化33】



30

(式中、

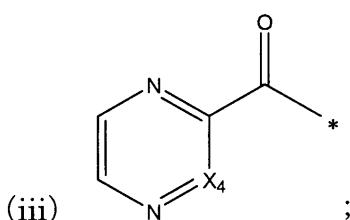
$X_2$  :  $CH$ 、または  $CR_1$ ；

$X_3$  :  $CH$ 、または  $CR_1$ ；

$X_4$  :  $CH$ 、または  $CR_1$ ；および

$R_1$  は独立して  $CH_3$ 、F、Cl、 $NH_2$ 、または  $OH$  である) であるか；または

【化34】



40

(式中、

$X_4$  :  $CH$ 、または  $CR_1$ ；および

$R_1$  :  $NH_2$ 、または  $OH$  である)

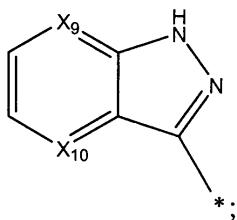
50

である化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

## 【0099】

Aは、

## 【化35】



10

(式中、

X<sub>9</sub>はCHまたはNであり；そして

X<sub>10</sub>はCHまたはNである)

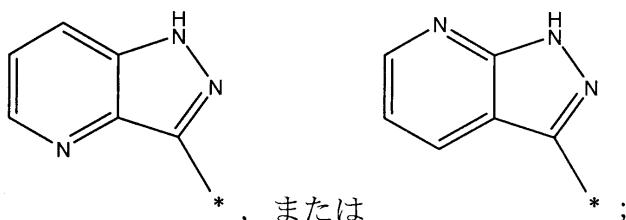
である化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

## 【0100】

Aは、

## 【化36】

20



である化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

30

## 【0101】

X<sub>1</sub>はC-Clである化合物も開示される。

## 【0102】

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、またはアルキル-O-であり；R<sub>7</sub>はH、アルキル、CH<sub>3</sub>、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CF<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>である化合物も開示される。その他の実施形態では、ヘテロアリールはイソオキサゾールまたはピリジンであり；シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチルであり；ヘテロシクロアルキルはテトラヒドロピラン、オセタン(ocetane)、ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-チオピラン-ジオキシド、テトラヒドロ-チオフェン-ジオキシド、ビシクロヘテロアリール、モルホリンであり；アリールはフェニルである。

40

## 【0103】

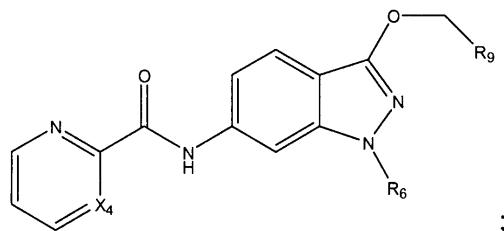
その他の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは1, 4, デオキサン、テトラヒドロピラン、ジメチル テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジメチル テトラヒドロフランである。

## 【0104】

次の式：

50

## 【化37】



(式中 :

10

X<sub>4</sub>はCHまたはC-NH<sub>2</sub>であり ;R<sub>6</sub>はHまたはMeであり ;R<sub>9</sub>はシクロアルキル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、または1, 4, ジオキサンである )

の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

## 【0105】

次の式 :

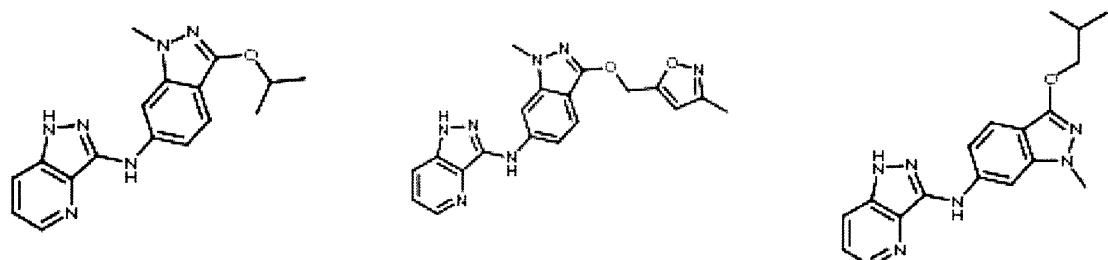
20

30

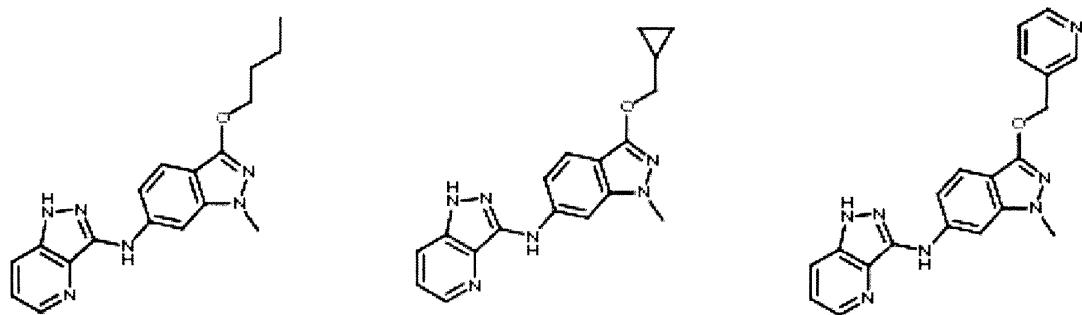
40

50

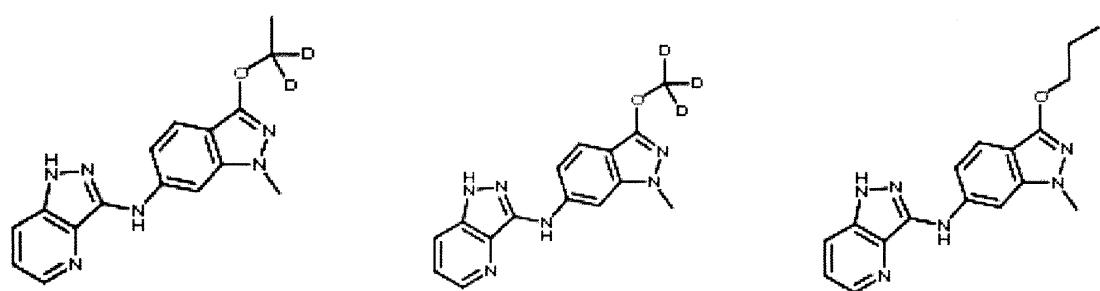
【化 3 8 - 1】



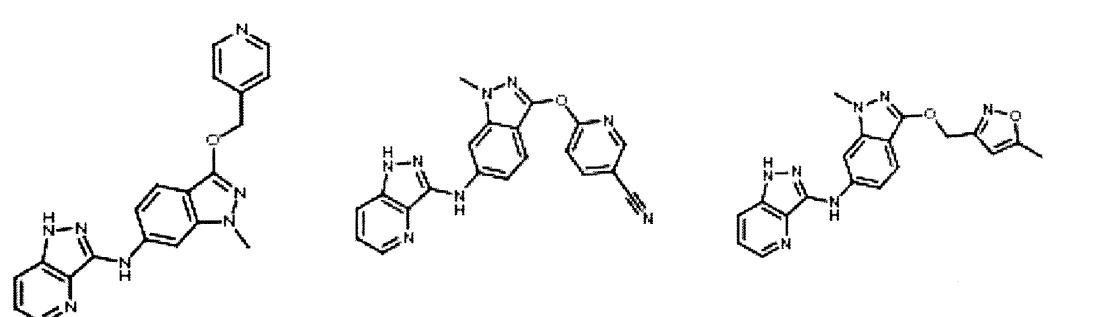
10



20



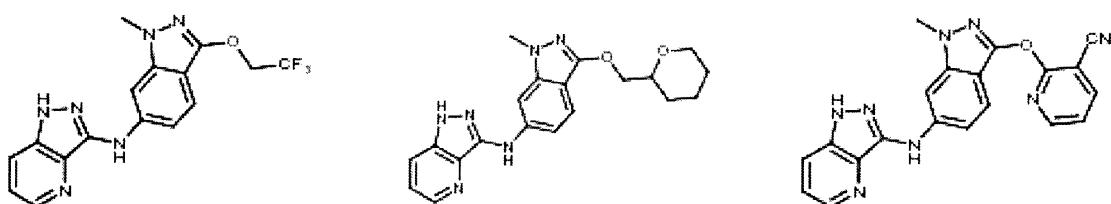
30



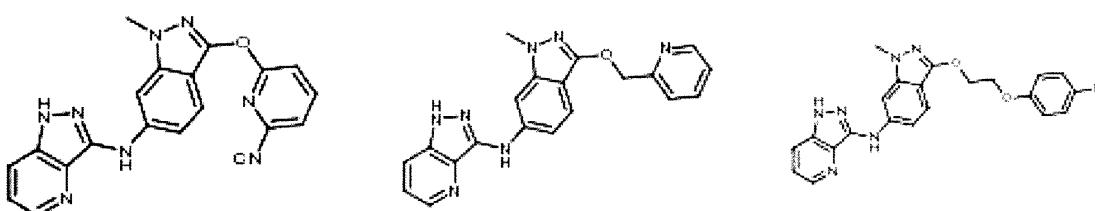
40

50

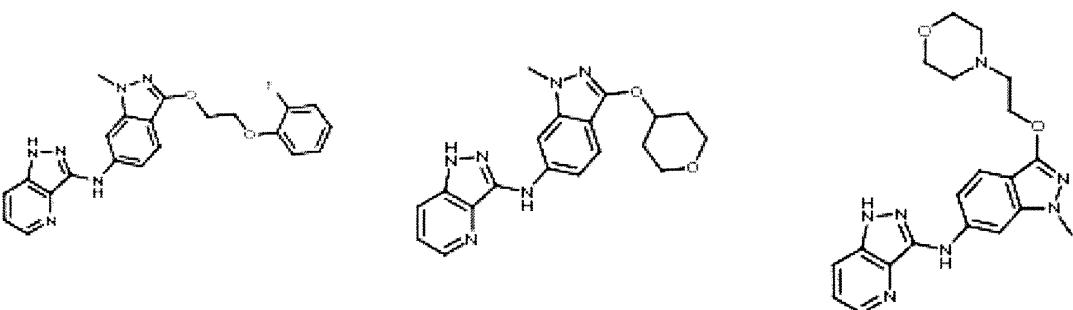
【化 3 8 - 2】



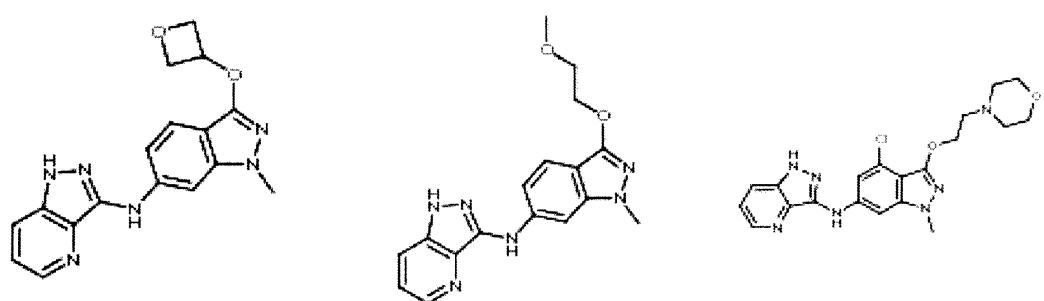
10



20



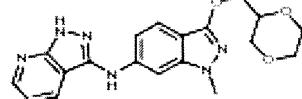
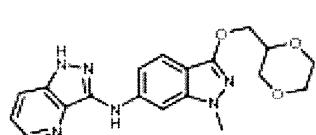
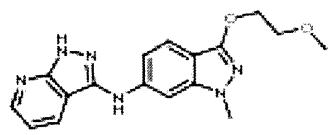
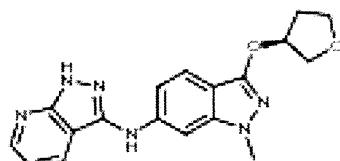
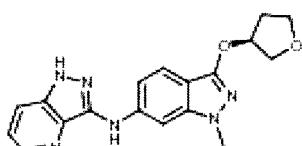
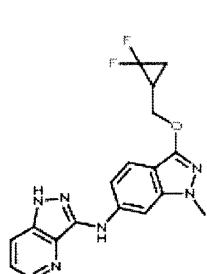
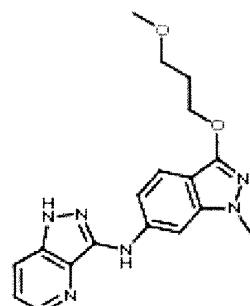
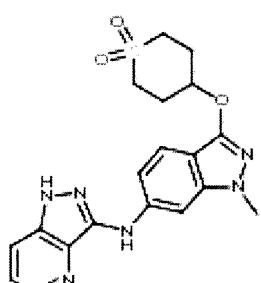
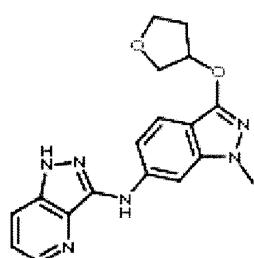
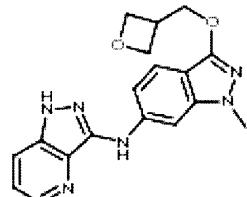
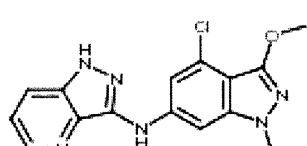
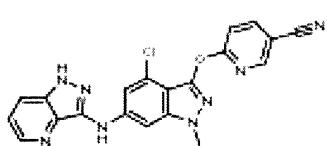
30



40

50

【化 3 8 - 3】



10

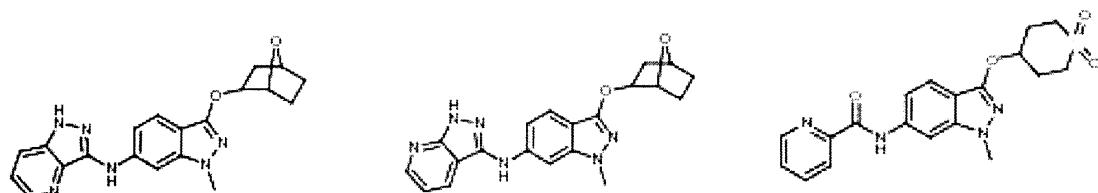
20

30

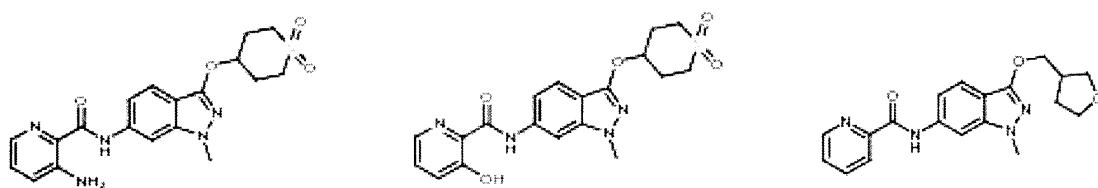
40

50

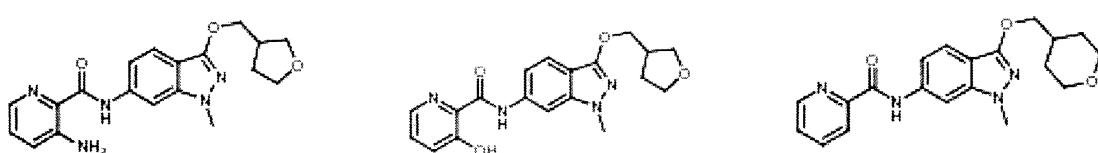
【化 3 8 - 4】



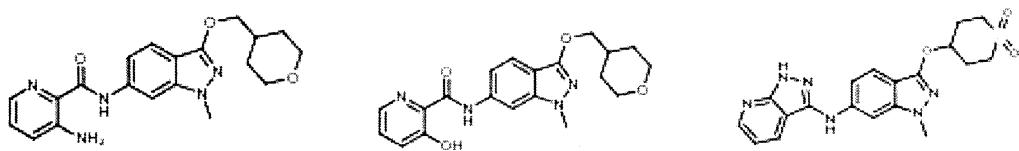
10



20



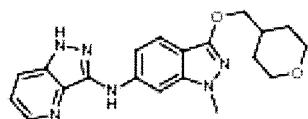
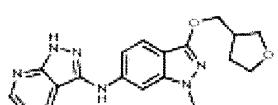
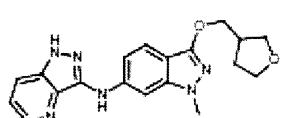
30



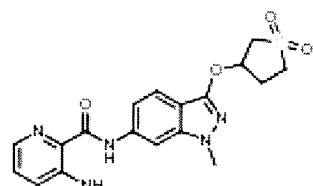
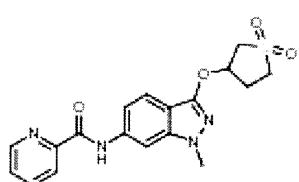
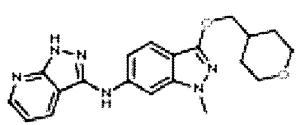
40

50

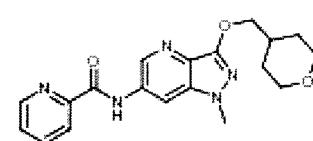
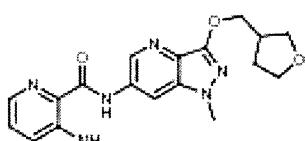
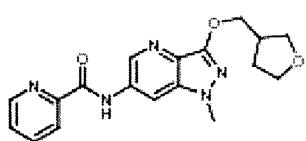
【化 3 8 - 5】

，  
，  
，

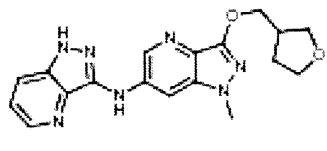
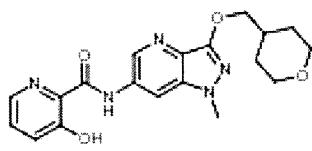
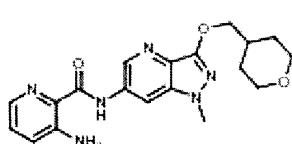
10

，  
，  
，

20

，  
，  
，

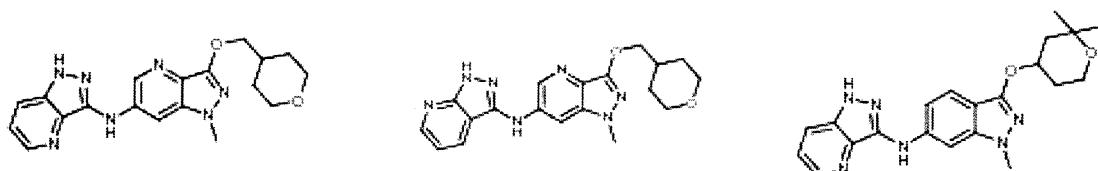
30

，  
，  
，

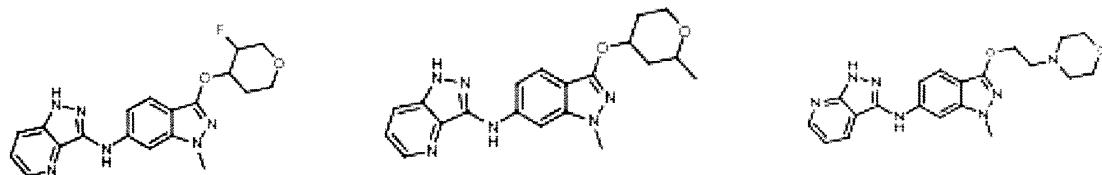
40

50

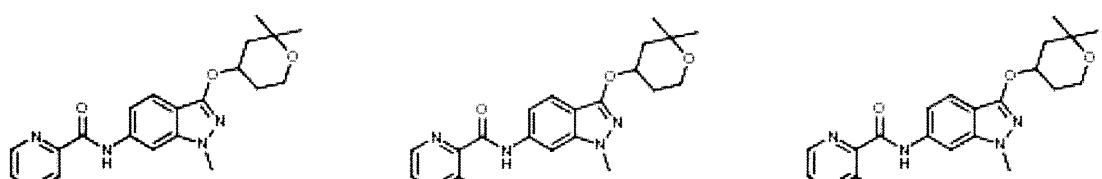
【化 3 8 - 6】



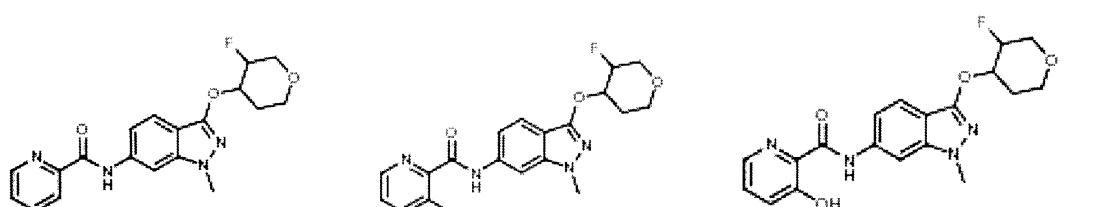
10



20



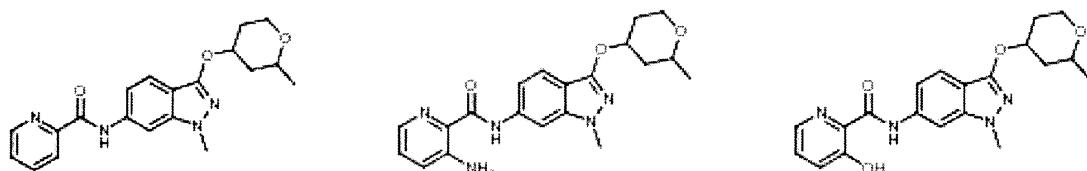
30



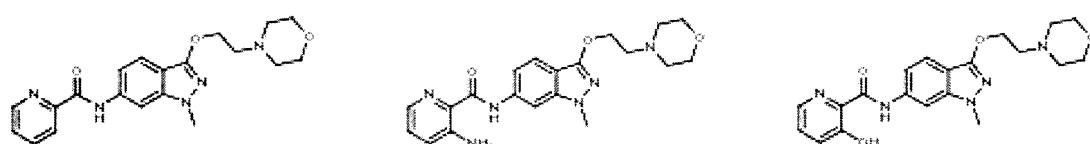
40

50

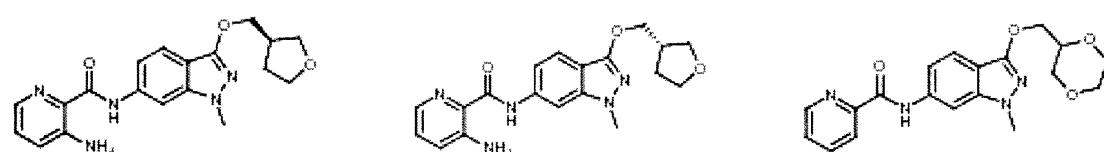
【化 3 8 - 7】

，  
，  
，

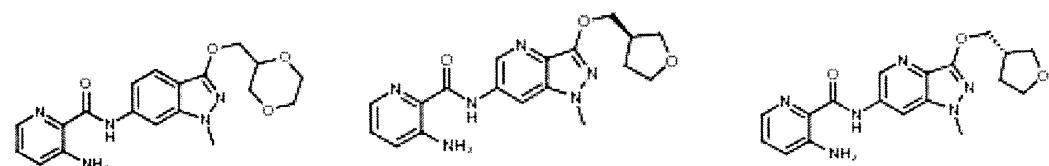
10

，  
，  
，

20

，  
，  
，

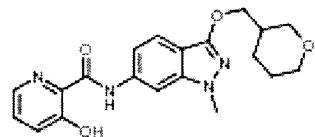
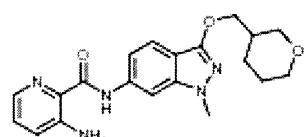
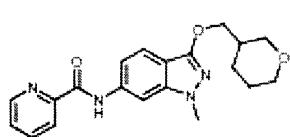
30

，  
，  
，

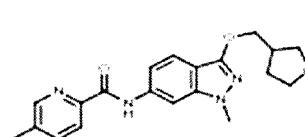
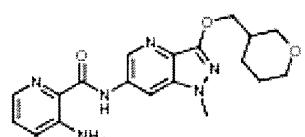
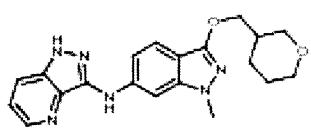
40

50

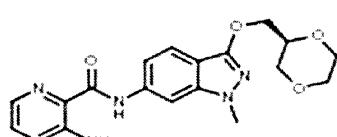
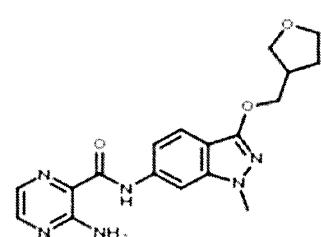
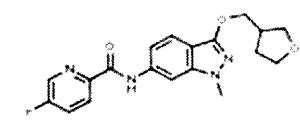
【化 3 8 - 8】

，  
，

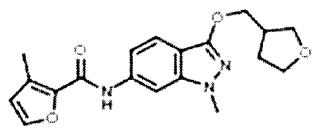
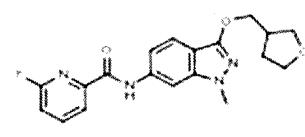
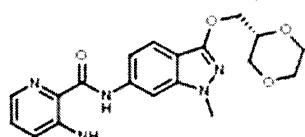
10

，  
，

20

，  
，

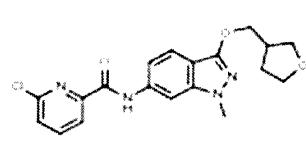
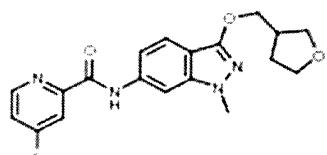
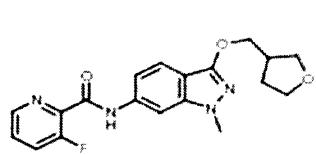
30

，  
，

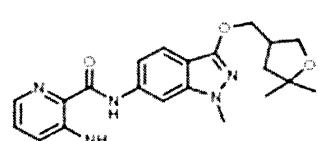
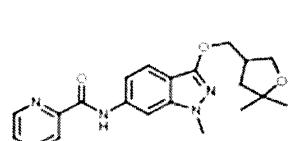
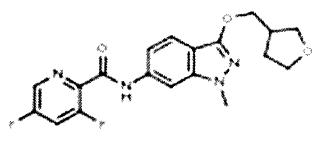
40

50

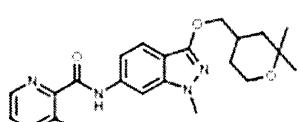
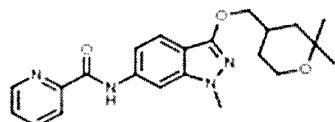
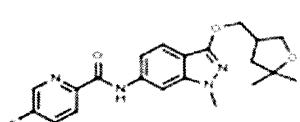
【化 3 8 - 9】

，  
，

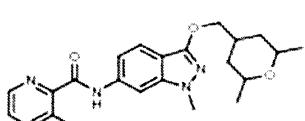
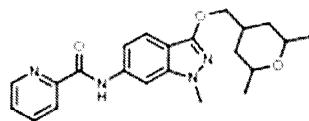
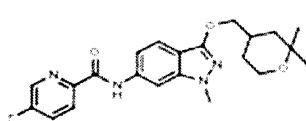
10

，  
，

20

，  
，

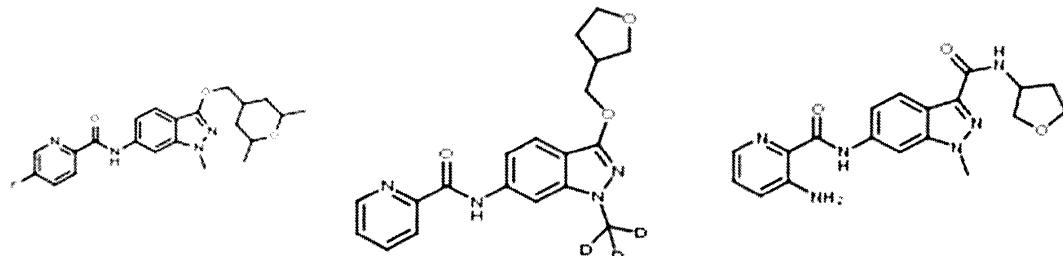
30

，  
，

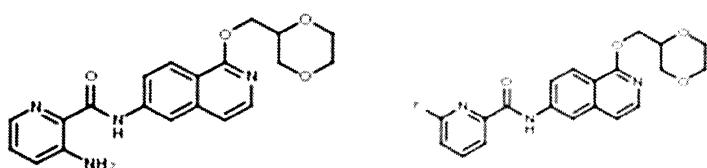
40

50

【化38-10】

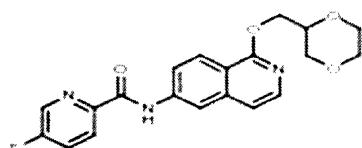


10



, または

20



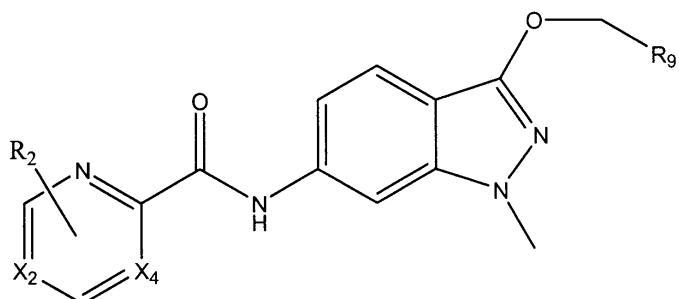
の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

30

【0106】

次の式 :

【化39】



40

(式中 :

X<sub>2</sub>はCHまたはCR<sub>1</sub>であり;X<sub>4</sub>はCHまたはCR<sub>1</sub>であり;R<sub>1</sub>はNH<sub>2</sub>またはFであり;R<sub>2</sub>は任意に存在し、フッ素から選択され;R<sub>9</sub>はヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキルである)

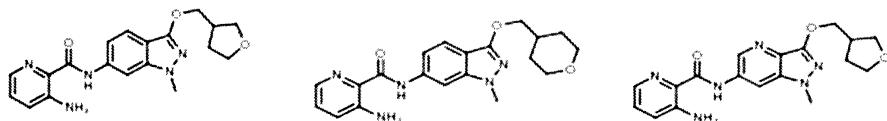
50

の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

【0107】

次の式：

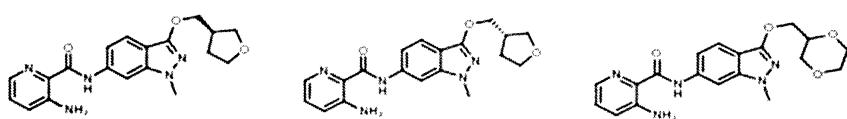
【化40】



10

,

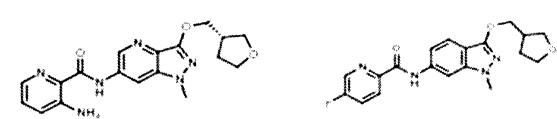
,



,

,

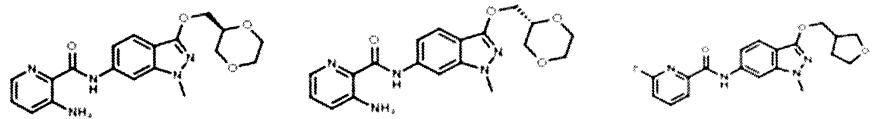
20



,

,

30



,

,



40

, または ;

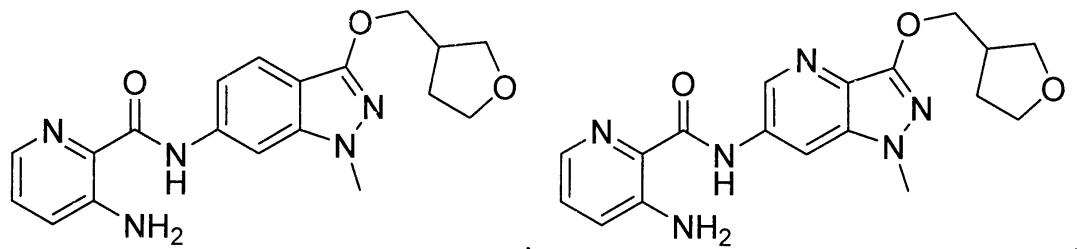
の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

【0108】

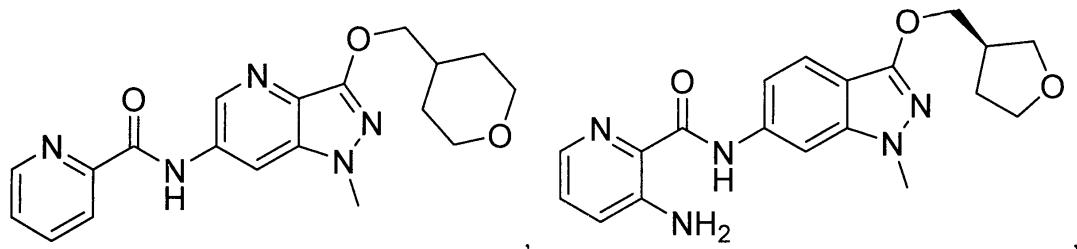
次の式：

50

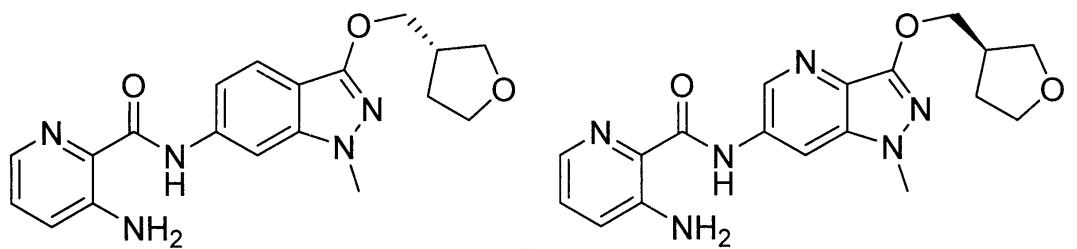
【化 4 1 - 1】



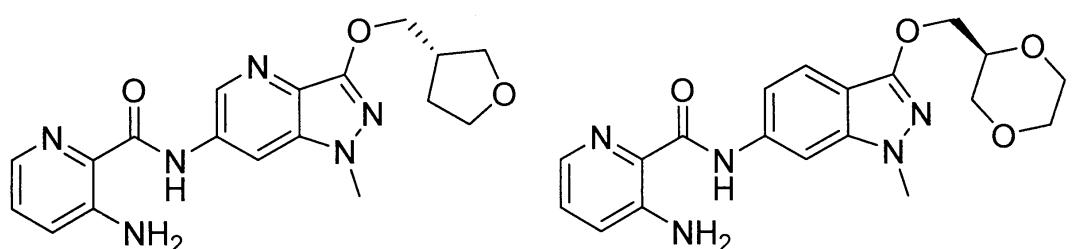
10



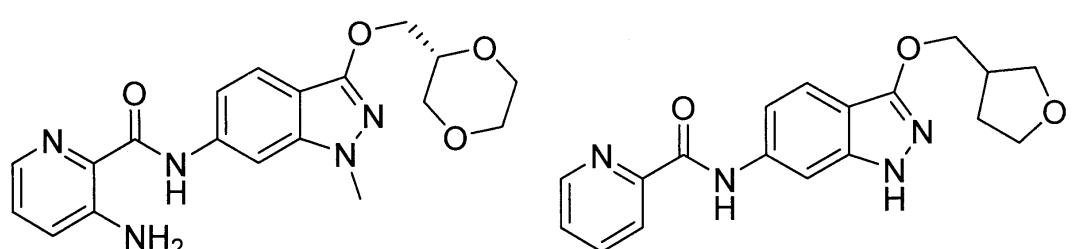
20



30

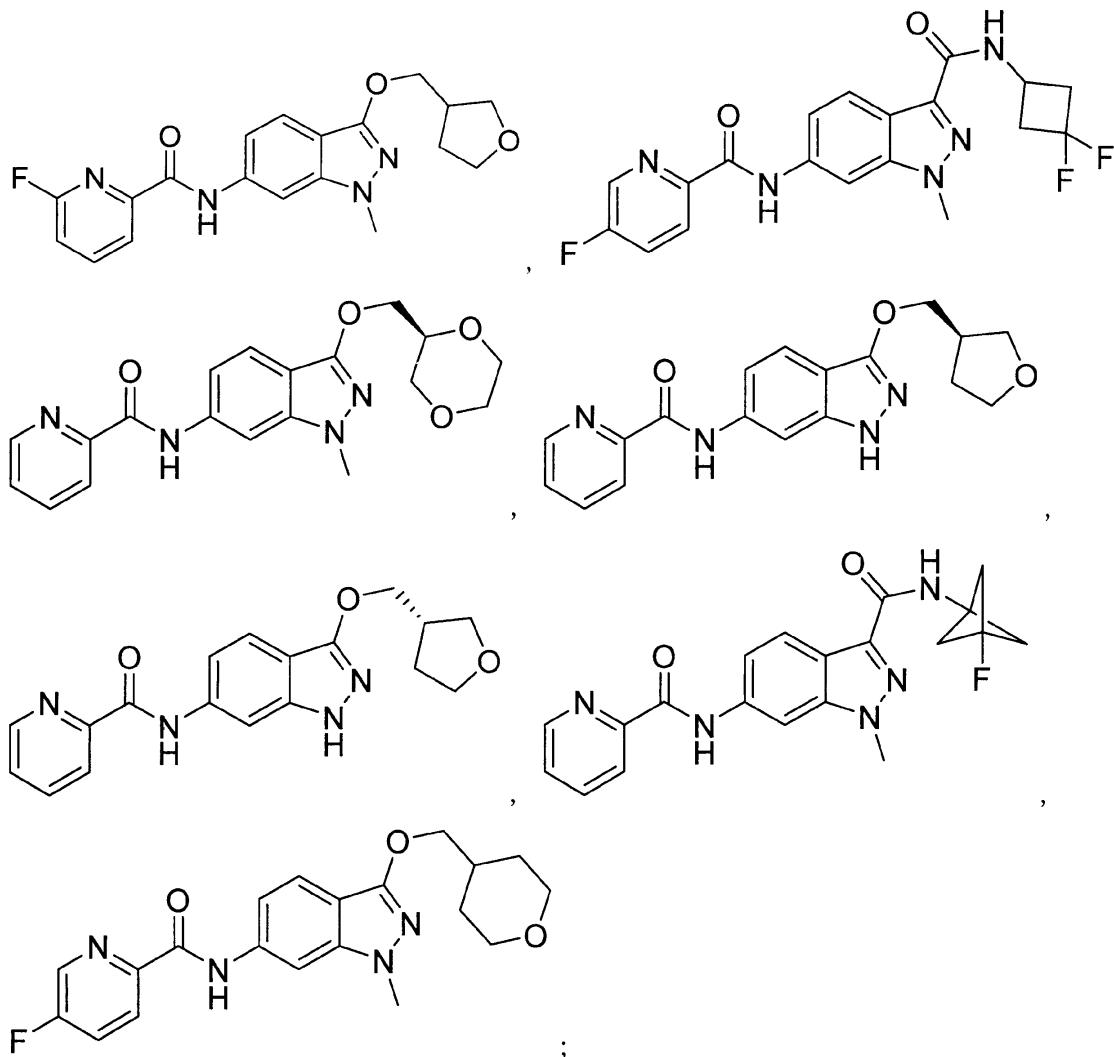


40



50

【化41-2】

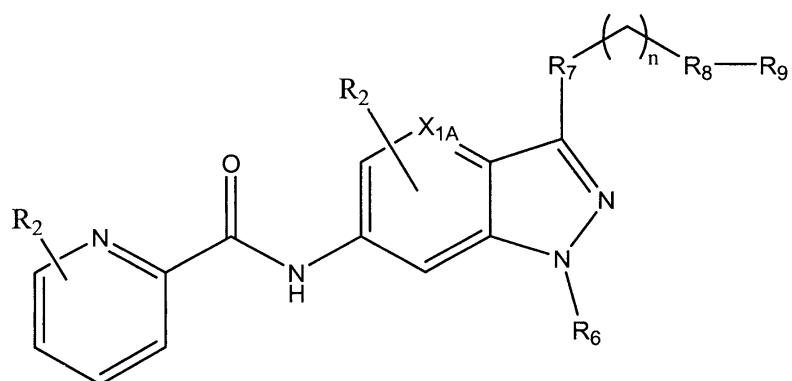


の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

【0109】

次の式：

【化42】



(式中：

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me

50

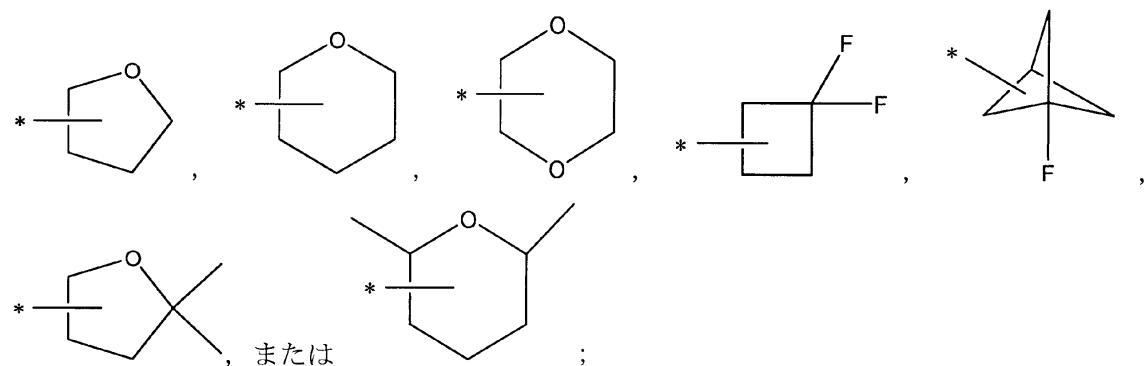
、またはCD<sub>3</sub>から選択され；  
 R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；  
 R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；  
 R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；  
 R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつテトラヒドロフラン、1,4,ジオキサン、シクロブチル、テトラヒドロピランから選択され；そして  
 nは0～6である）

の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

【0110】

R<sub>9</sub>が次の式：

【化43】



10

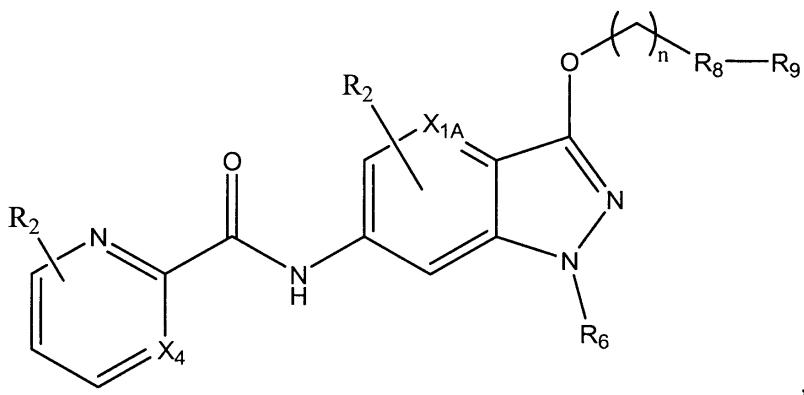
20

の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

【0111】

次の式：

【化44】



30

40

(式中：

X<sub>1A</sub>：CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub>：CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-Meキシ、またはアルキル-Alkoxycarbonylから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-Meキシ、またはアルキル-Alkoxycarbonylから選択され；

50

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつシクロアルキル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 4, ジオキサンから選択され；

nは0～6である）

の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体も開示される。

10

#### 【0112】

本明細書に開示される化合物は、全ての塩の形態、例えば、2つの塩基性基類の塩、とりわけアミン類の塩、ならびに酸性基類の塩、とりわけカルボン酸類の塩を含み得る。プロトン化された塩基性基と塩を形成し得るアニオンの例は、次のものに限定されないが、クロライド、プロマイド、アイオダイド、サルフェート、ビサルフェート、カーボネート、ビカーボネート、ホスフェート、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、ビルベート、ラクテート、オキサレート、マロネート、マレエート、スクシネート、タートレート、フマレート、シトレート等である。酸性基の塩を形成し得るカチオンの例は、次のものに限定されないが、アンモニウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ビスマス、リジン等である。

20

#### 【0113】

本明細書中に明確に例示されない類縁体の製造に対する合理的合成戦略を適用するときに策定者を助けるために、本開示の類縁体（化合物）は、いくつかのカテゴリーに分類される。カテゴリーへの分類は、本明細書に記載される事項のいずれの構成に対して、増加させるかまたは減少させる効果を意味するものではない。

#### 【0114】

##### C. 医薬組成物

一つの態様において、本発明は、開示される化合物を含む医薬組成物に関する。すなわち、医薬組成物は、開示される少なくとも1つの化合物もしくは開示される方法の少なくとも1つの生成物の治療的に有効な量および医薬的に許容される担体を含んで提供される。

30

#### 【0115】

ある態様において、開示される医薬組成物は、活性成分として開示される化合物（医薬的に許容されるその塩を含む）、医薬的に許容される担体、任意に、他の治療成分またはアジュバントを含む。本組成物は、経口投与、直腸投与、局所投与、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に好適なものを含むが、任意の所定の場合において最適な経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与される疾病的性質および重篤度に依存するであろう。医薬組成物は、簡便に単位剤形で提示され、薬学分野で公知のあらゆる方法により製造され得る。

#### 【0116】

本明細書に使用される「医薬的に許容される塩」の用語は、医薬的に許容される非毒性塩基または酸から製造される塩を意味する。本発明の化合物が酸性である場合、その相当する塩は、無機塩基または有機塩基を含む、医薬的に許容される非毒性塩基から簡便に製造され得る。そのような無機塩基から生じる塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二銅および第一銅）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二マンガンおよび第一マンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩を含む。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウム塩である。医薬的に許容される有機非毒性塩基から生じる塩は、第1級、第2級、および第3級アミン、ならびに、自然発生置換アミンおよび合成置換アミンのような環状アミンおよび置換アミンを含む。塩が形成され得る他の医薬的に許容される有機非毒性塩基としては、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジ

40

50

アミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、ブリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等のようなイオン交換樹脂を含む。

#### 【0117】

本明細書に使用される「医薬的に許容される非毒性酸」の用語は、無機酸、有機酸、およびそれから製造される塩、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等を含む。好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、および酒石酸である。

10

#### 【0118】

実際には、本発明の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩は、慣用の医薬複合技術に従い、完全な混合物中の活性成分として、医薬担体と組み合せられ得る。担体は、投与に望ましい製剤の形態、例えば、経口または非経口（静脈内を含む）に依存して多種多様の形態を取り得る。したがって、本発明の医薬組成物は、所定の量の活性成分をそれぞれ含有するカプセル、カシェ剤、または錠剤のような経口投与に好適な別個の単位として提示され得る。さらに、該組成物は、粉末、顆粒、溶液、水性液体中の懸濁液、非水性液体、水中油型乳剤、または油中水乳液として提示され得る。上記に提示される一般の剤形に加えて、本発明の化合物、および／または医薬的に許容されるその塩はまた、制御された放出手段および／または送達デバイスにより投与され得る。組成物は、薬学のあらゆる方法により製造され得る。一般に、そのような方法は、1つ以上の必要成分を構成する担体と活性成分を関連させるステップを含む。一般に、該組成物は、液体担体もしくは微粉化固体担体または両方と、活性成分を均一かつ密接に混合することにより製造される。次いで、製造物は所望の形態に簡便に仕上げられ得る。

20

#### 【0119】

したがって、本発明の医薬組成物は、医薬的に許容される担体および本発明の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩を含むことができる。本発明の化合物または医薬的に許容されるその塩はまた、1つ以上の他の治療的に活性な化合物と組み合わせて医薬組成物に含まれ得る。使用される医薬担体は、例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体担体の例は、乳糖、白土、ショ糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸を含む。液体担体の例は、シュガーシロップ、ピーナツ油、オリーブ油、および水である。気体担体の例は、二酸化炭素および窒素を含む。

30

#### 【0120】

経口剤形のための組成物を製造する際には、いずれかの簡便な医薬媒体が用いられ得る。例えば、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、保存料、着色剤等を使用して、懸濁液、エリキシル剤、および溶液のような経口液体製剤を形成することができる一方で、デンブン、糖、微結晶性セルロール、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のような担体を使用して、粉末、カプセル、および錠剤のような経口固体製剤を形成することができる。投与の容易さから、錠剤およびカプセルが、好ましい経口投薬単位であり、これらには、固体の医薬担体が使用される。任意に、錠剤を、標準的な水性または非水性の技法により被覆することができる。

40

#### 【0121】

本発明の組成物を含有する錠剤は、任意に、1つ以上の補助成分またはアジュvantと共に、圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠剤は、任意に、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤、または分散剤と混合された粉末または顆粒のよ

50

うな易流動形態の活性成分を、好適な機械で圧縮することにより製造することができる。成形された錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤された粉末化合物の混合物を、好適な機械で成形することにより作製することができる。

#### 【0122】

本発明の医薬組成物は、活性成分として本発明の化合物（または医薬的に許容されるその塩）、医薬的に許容される担体、任意に、1以上の付加的治療剤またはアジュバントを含み得る。本組成物は、経口投与、直腸投与、局所投与、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に好適な組成物を含むが、任意の所定の場合において最適な経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与される疾病の性質および重篤度に依存するであろう。医薬組成物は、簡便に単位剤形で提示され、薬学分野で公知のあらゆる方法により製造され得る。

10

#### 【0123】

好適な非経口投与のための本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製することができる。好適な界面活性剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース等を含むことができる。また、分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの油中混合物中で調製されることもできる。さらに、微生物の有害な成長を防止するために保存剤を含めることができる。

#### 【0124】

注射用に好適な本発明の医薬組成物は、滅菌水溶液または分散液を含む。さらに、該組成物は、そのような滅菌注射用溶液または分散液の即時調製用の滅菌粉末の形態であってもよい。すべての場合、最終的な注射用形態は、無菌でなければならず、容易に注射できるように、効果的に流動性を有さなければならない。医薬組成物は、製造および保存条件下で安定でなければならず、したがって、好ましくは、細菌および真菌等の微生物の汚染作用から保護されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、植物油、およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒体であり得る。

20

#### 【0125】

本発明の医薬組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤、洗口剤、うがい剤等のような局所使用に好適な形態であることができる。さらに、該組成物は、経皮デバイスでの使用に好適な形態であることができる。これらの製剤は、慣用の加工法により、本発明の化合物または医薬的に許容されるその塩を用いて製造することができる。一例として、クリームまたは軟膏は、所望の軟度を有するクリームまたは軟膏を製造するために、約5重量%～約10重量%の該化合物と親水性材料および水を混合することにより製造される。

30

#### 【0126】

本発明の医薬組成物は、担体が、固体である、直腸内投与に適する形態であることもできる。混合物は、単位用量の坐剤を形成することができる。好適な担体は、カカオ脂、および当技術分野で一般に使用される他の材料を含む。坐剤は、軟化または溶融した担体と本組成物をまず混合し、次いで、型の中で冷却し、成形することにより簡便に形成され得る。

40

#### 【0127】

上述の担体成分に加えて、上記に記載される医薬製剤は、必要に応じて、希釈剤、緩衝液、着色剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑潤剤、保存剤（酸化防止剤を含む）等のような1つ以上の追加の担体成分を含むことができる。さらに、製剤を所期の受容者の血液と等張るために、他のアジュバントを含めることができる。本発明の化合物および/または医薬的に許容されるその塩を含有する組成物はまた、粉末または液体濃縮物の形態で製造することもできる。

#### 【0128】

開示される化合物の有効量と組み合わせて投与されるmGluRアゴニストの増強量は、1日につき体重1キログラム当たり0.1ミリグラム(0.1 mg/kg/day)～約100 mg/kg/day

50

で変化することが予測され、開示される化合物の有効量を伴わずに投与されるときと同じ効果を与えるのに必要とされる量より少ないことが予測される。併用投与されるmGluRアゴニストの好ましい量は、当業者により決定され得る。

【0129】

代謝型グルタメート受容体活性の増強を必要とする処理条件において、適切な用量レベルは、一般に、1日につき患者の体重1kg当たり約0.01～500mgであり、単一投与または複数回投与において投与され得る。好ましくは、投薬量レベルは、1日につき約0.1～約250mg/kg、さらに好ましくは、1日につき0.5～100mg/kgであり得る。好適な投薬量レベルは、1日につき約0.01～250mg/kg、1日につき約0.05～100mg/kg、または1日につき約0.1～50mg/kgであり得る。この範囲内で、投薬量は、1日につき0.05～0.5、0.5～5.0または5.0～50mg/kgであり得る。経口投与のために、該組成物は、活性成分を1.0～1000ミリグラム、特に、治療される患者の投薬量の症候性適合に対して活性成分の1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900および1000ミリグラムを含有する錠剤の形態で提供されるのが好ましい。該化合物は、1日につき1～4回、好ましくは、1日につき1回または2回の投与計画において、投与され得る。この投与計画は、最適な治療応答を提供するために調整され得る。

【0130】

しかしながら、あらゆる特定の患者に対する具体的な用量レベルは、種々の要因に依存することを理解されたい。そのような要因は、患者の年齢、体重、一般健康、性別、および食事を含む。他の要因は、投与の時間および経路、排出速度、薬物の組み合わせ、および療法を受ける特定の疾病の型および重篤度を含む。

【0131】

開示される医薬組成物は、上記の病状の治療に通常適用される、他の治療的に活性な化合物をさらに含み得る。

【0132】

開示される組成物は、開示される化合物から製造され得ることを理解されたい。開示される組成物は、開示される使用方法に用いられ得ることも理解されたい。

【0133】

1以上の開示されるmGluR4増強剤および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物が、本明細書にさらに開示される。

【0134】

したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1以上の他の活性な成分を含有するものを含む。

【0135】

上記の組み合せは、開示される化合物と1つの他の活性な化合物ばかりでなく、2つ以上の他の活性な化合物との組み合わせも含む。同様に、開示される化合物は、開示される化合物が役立つ疾患または症状の予防、治療、制御、改善、または危険性の減少に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いられ得る。そのような他の薬剤は、そのために一般的に用いられる経路および量で、本発明の化合物と一緒に、同時または連続して投与され得る。本発明の化合物が、1以上の他の薬剤と同時に用いられるとき、本発明の化合物に加えてそのような他の薬剤を含む医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて1以上の他の活性な成分も有するものを含む。

【0136】

第二の活性成分に対する本発明の化合物の重量比は、変化し得るし、各成分の有効用量に依存するであろう。一般的に、それぞれの有効用量が用いられるであろう。したがって、例えば、本発明の化合物がもう一つの剤と組み合わされるとき、他の剤に対する本発明の化合物の重量比は、一般的に、約1000:1～約1:1000、好ましくは約200:1～約1:200の範囲にわたるであろう。本発明の化合物と他の活性な成分との組み合わせも、一般的に上記の範囲内になるであろうが、それぞれの場合において、それぞれの活性成分の有効用

10

20

30

40

50

量が用いられるべきである。

【0137】

そのような組み合せにおいて、本発明の化合物および他の活性剤は、別々または接近して投与され得る。さらに、1つの成分の投与は、他の剤の投与の前、同時または連続であり得る。

【0138】

したがって、本主題化合物は単独、または対象用途に有益であることが知られている他の剤か、または開示される化合物の効果、安全性、利便性を増すか、または望まない副作用もしくは毒性を減少するかの、受容体もしくは酵素に影響を及ぼす他の薬剤と組み合わせて用いられ得る。対象化合物およびその他の剤は、併用療法または固定された組合せのいずれかで、同時投与され得る。

10

【0139】

一つの態様において、本化合物は、抗アルツハイマー剤、-セクレターゼ阻害剤、-セクレターゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、イブプロフェンを含むNSAIDS(非ステロイド系抗炎症剤)、ビタミンEおよび抗-アミロイド抗体と組み合わせて用いられ得る。さらなる態様において、本主題化合物は、鎮静剤、睡眠薬、抗不安薬(anxiolytics)、抗精神病薬、抗不安剤(antianxiety agents)、シクロピロロン類、イミダゾピリジン類、ピラゾロピリジン類、マイナー トランキライザー、メラトニン アゴニストおよびアンタゴニスト、メラトニン作動性剤、ベンゾジアゼピン類、バルビツレート類、5HT-2 アンタゴニスト等、例えば、アディナゾラム、アロバルビタール、アロニミド、アルプラゾラム、アミスルピrid、アミトリプチリン、アモバルビタール、アモキサピン、アリピプラゾール、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、プロチゾラム、プロロピオン、ブスプリオン、ブタバルビタール、ブタルビタール、カブリド、カルボクロラール、クロラール ベタイン、抱水クロラール、クロミプラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロラゼパート、クロルジアゼポキシド、クロレタート、クロルプロマジン、クロザピン、シプラゼパム、デシプラミン、デキスクラモール、ジアゼパム、ジクロラールフェナゾン、ジバールプロエクス、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、エスタゾラム、エチクロルビノール、エトミデート、フェノバム、フルニトラゼパム、フルベンチキソール、フルフェナジン、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキセチン、フォサゼパム、グルテチミド、ハラゼパム、ハロペリドール、ヒドロキシジン、イミプラミン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マプロチリン、メクロクアロン、メラトニン、メフォバルビタール、メプロバメート、メタクアロン、ミダフルール、ミダゾラム、ネファゾドン、ニソバメート、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オランザピン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキセチン、ペントバルビタール、ペルラピン、ペルフェナジン、フェネルジン、フェノバルビタール、プラゼパム、プロメタジン、プロポフォール、プロトリプチリン、クアゼパム、クエチアピン、レクラゼパム、リスペリドン、ロレタミド、セコバルビタール、セルトラリン、スプロクリン、テマゼパム、チオリダジン、チオチキセン、トラカゾレート、トラニルシプラミン、トラゾドン、トリアゾラム、トレピパム、トリセタミド、トリクロフォス、トリフルオペラジン、トリメタジン、トリミプラミン、ウルダゼパム、ベンラファキシン、ザレブロン、ジプラシドン、ゾラゼパム、ゾルピデム、およびそれらの塩、ならびにそられの併用等と組み合わせて用いられ得るか、または、本主題化合物は、光線療法または電気刺激のような物理的方法の使用と組み合わせて投与され得る。

20

【0140】

さらなる態様において、本化合物は、レボドーパ(カルビドーパまたはベンセラジンのような選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤と共にか共にではなく)、ビペリデン(任意に、その塩酸塩または乳酸塩として)およびトリヘキシフェニジル(ベンズヘキソール)塩酸塩のような抗コリン剤、エンタカポンのようなCOMT阻害剤、MOA-B阻害剤、抗酸化剤、A2aアデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニストならびにアレンテモール、プロモクリプチン、フェノルドバム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリドおよびプラミペキソールのよ

30

40

50

うなドーパミン受容体アゴニストと組み合わせて用いられ得る。ドーパミン アゴニストは、医薬的に許容される塩、例えば、アレンテモール 臭化水素酸塩、プロモクリプチンメシリ酸塩、フェノルドパム メシリ酸塩、ナキサゴリド 塩酸塩およびペルゴリド メシリ酸塩の形態であり得ることを理解されたい。リスリドおよびプラミペキソールは、一般的に非塩の形態で用いられる。

#### 【0141】

さらなる態様において、本化合物は、フェノチアジン、チオキサンテン、複素環ジベンズアゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルペリジンおよび神経弛緩剤のインドロン類と組み合わせて用いられ得る。フェノチアジンの好適な例は、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジンおよびトリフルオペラジンを含む。チオキサンテンの好適な例は、クロルプロチキセンおよびチオチキセンを含む。ジベンズアゼピンの例は、クロザピンである。ブチロフェノンの例は、ハロペリドールである。ジフェニルブチルペリジンの例は、ピモジドである。インドロンの例は、モルインドロンである。他の神経弛緩剤は、ロキサピン、スルピリドおよびリスペリドンを含む。本主題化合物と組み合わせて用いられるとき、神経弛緩剤は、医薬的に許容される塩、例えば、クロルプロマジン 塩酸塩、メソリダジン ベシレート(besylate)、チオリダジン 塩酸塩、アセトフェナジン マレイン酸塩、フルフェナジン 塩酸塩、フルフェナジン エナタート(enathate)、フルフェナジン デカノエート、トリフルオペラジン 塩酸塩、チオチキセン 塩酸塩、ハロペリドール デカノエート、ロキサピン スクシネートおよびモルインドン 塩酸塩の形態であり得ることを理解されたい。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ハロペリドール、ピモジドおよびリスペリドンは、一般的に非塩の形態で用いられる。したがって、本主題化合物は、アセトフェナジン、アレンテモール、アリピプラゾール、アミスルブリド、ベンズヘキソール、プロモクリプチン、ビペリデン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ジアゼパム、フェノルドパム、フルフェナジン、ハロペリドール、レボドーパ、ベンセラジドと共にレボドーパ、カルビドーパと共にレボドーパ、リスリド、ロキサピン、メソリダジン、モルインドロン、ナキサゴリド、オランザピン、ペルゴリド、ペルフェナジン、ピモジド、プラミペキソール、クエチアピン、リスペリドン、スルピリド、テトラベナジン、トリヘキシフェニジル、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジンまたはジプラシドンと組み合わせて用いられ得る。

#### 【0142】

一つの態様において、本化合物は、ノルエピネフリン再取込阻害剤（第3級アミン三環系および第2級アミン三環系を含む）、選択的セロトニン再取込阻害剤(SSRI)、モノアミン オキシダーゼ阻害剤(MAOI)、モノアミン オキシダーゼの可逆阻害剤(RIMA)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取込阻害剤(SNRI)、コルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニスト、-アドレナリン受容体アンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、非定型抗うつ剤、ベンゾジアゼピン類、5-HT1A アゴニストもしくはアンタゴニスト、特に、5-HT1Aパーシャルアゴニスト、およびコルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニストを含む、抗うつ剤もしくは抗不安剤と組み合わせて用いられ得る。具体的な剤は、アミトリプチリン、クロミプラミン、デキセピン、イミプラミンおよびトリミプラミン；アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリおよびプロトリプチリン；フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン；イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレギリン；モクロベミド：ベンラファキシン；ドウロキセチン；アプレピタント；ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびビロキサジン；アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパム；ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイプソピロン、ならびにそれらの医薬的に許容される塩を含む。

#### 【0143】

mGluR4活性の増強を必要とする病状の治療において、適切な投薬量レベルは、一般に

10

20

30

40

50

、1日につき患者の体重1kg当たり約0.01～500mgであり、単一投与または複数回投与において投与され得る。好ましくは、投薬量レベルは、1日につき約0.1～約250mg/kg、さらに好ましくは、1日につき約0.5～100mg/kgであり得る。好適な投薬量レベルは、1日につき約0.01～250mg/kg、1日につき約0.05～100mg/kg、または1日につき約0.1～50mg/kgであり得る。この範囲内で、投薬量は、1日につき0.05～0.5、0.5～5.0または5.0～50mg/kgであり得る。経口投与のために、該組成物は、活性成分を1.0～1000ミリグラム、特に、治療される患者の投薬量の症候性適合に対して活性成分の1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900および1000ミリグラムを含有する錠剤の形態で提供されるのが好ましい。該化合物は、1日につき1～4回、好ましくは、1日につき1回または2回の投与計画において、投与され得る。この投与計画は、最適な治療応答を提供するために調整され得る。しかしながら、あらゆる特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投薬の回数は、変化し得るし、用いられる具体的な化合物の活性を含めた種々の要因、該化合物の代謝安定性および作用の長さ、患者の年齢、体重、一般健康、性別、食事、投与の様式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の病状の重篤度、ならびに治療を受ける宿主に依存することを理解されたい。

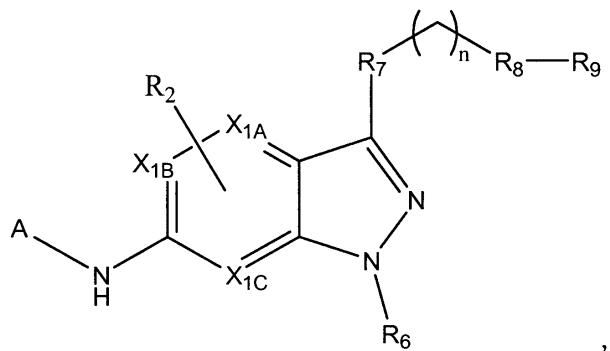
## 【0144】

一つの態様において、本発明は、本明細書に開示される化合物、または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

## 【0145】

一つの態様において、本発明は、次の式：

## 【化45】



10

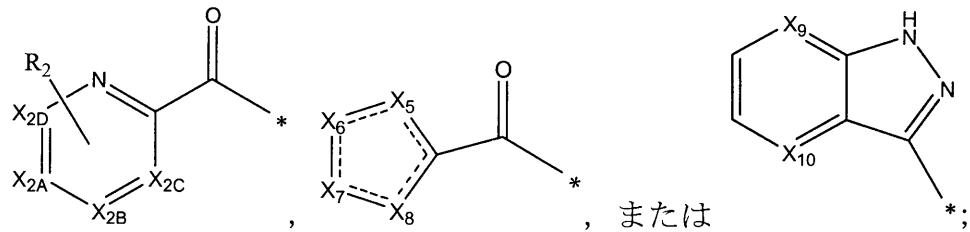
20

30

(式中、

Aは、

## 【化46】



40

から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、N、NH<sub>2</sub>；

50

$X_{2B}$  : CH、CR<sub>1</sub>、N、NH<sub>2</sub> ;  
 $X_{2C}$  : CH、CR<sub>1</sub>、N、NH<sub>2</sub> ;  
 $X_{2D}$  : CH、CR<sub>1</sub> ;  
 $X_5$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN ;  
 $X_6$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN ;  
 $X_7$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N ;  
 $X_8$  : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO ;  
 $X_9$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN ;  
 $X_{10}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN ;

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F  
、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メト  
キシ、またはアルキル-アルコキシから選択され ; 10

各R<sub>2</sub>は独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハ  
ロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メト  
キシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され ;

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され ;

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され ;

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され ;

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり ;

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり ; 20

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり ;

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロア  
ルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から  
選択され ;

nは0~6であり ;

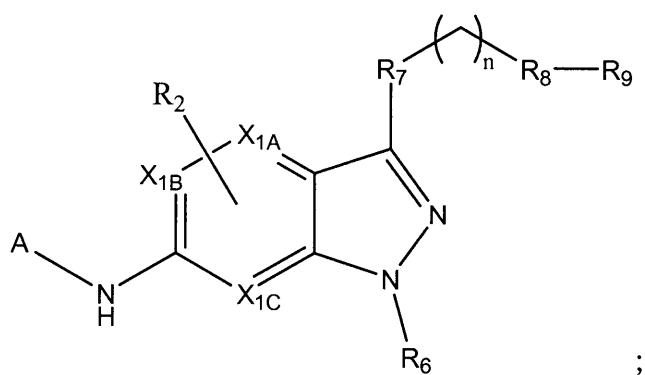
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択さ  
れる場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲ  
ン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アル  
キル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される )

の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬  
的に許容されるその誘導体、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。 30

#### 【0146】

次の式 :

#### 【化47】



(式中、

Aは、

10

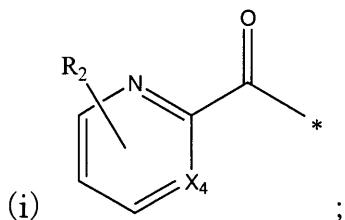
20

30

40

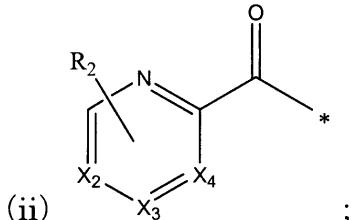
50

## 【化48】



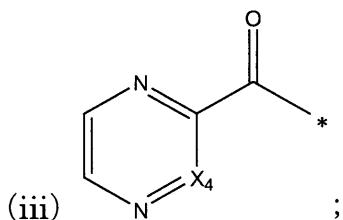
(式中、  
 $X_4$ はCH、またはCR<sub>1</sub>であり；そして  
R<sub>1</sub>はNH<sub>2</sub>、F、またはOHである)であるか；または

## 【化49】



(式中、  
 $X_2$  : CH、またはCR<sub>1</sub>；  
 $X_3$  : CH、またはCR<sub>1</sub>；  
 $X_4$  : CH、またはCR<sub>1</sub>；および  
R<sub>1</sub>は独立してCH<sub>3</sub>、F、Cl、NH<sub>2</sub>、またはOHである)であるか；または

## 【化50】



(式中、  
 $X_4$  : CH、またはCR<sub>1</sub>；および  
R<sub>1</sub> : NH<sub>2</sub>、またはOHである)  
で表される化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは医薬的に許容されるその誘導体、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物も開示される。

## 【0147】

## D. 本化合物および組成物を用いる方法

mGluR4は、グループIII mGluRサブファミリーに属し、主に中枢神経系のプレシナップス部に位置し、そこでGABAおよびグルタメートの両方の放出を制御するために、それは自己-およびヘテロ-受容体としての役割を果たす。さらに、mGluR4はまた、いくつかのポストシナップス部にて低レベルで発現する。mGluR4はほとんどの脳の領域で発現し、特にニューロンにおいて、CNSの次の機能において重要な役割を果たすことが知られている：

- (a) 学習および記憶；
- (b) 隨意運動および他の運動機能の調節

10

20

30

40

50

- (c) 運動学習
- (d) 情動反応
- (e) 繰り返し作業および固執思考過程を含む習慣形成
- (f) 報酬系(reward systems)
- (g) 視覚および嗅覚
- (h) 小脳機能；
- (i) 摂食および視床下部ホルモンの調節；および
- (j) 睡眠および覚醒。

**【0148】**

したがって、mGluR4は、CNS-関連疾患、症候群および非CNS関連疾患または病状等、  
例えば、

(a) パーキンソン病、パーキンソン症候群、および運動不能または運動緩慢を含む他の  
障害

- (b) 筋失調症
- (c) ハンチントン病および不随意運動およびジスキネジーを含む他の障害
- (d) トゥーレット症候群および関連のチッキング(ticking)障害
- (e) 強迫(obsessive) / 強迫(compulsive)障害および他の固執行動障害
- (f) 嗜癖障害(薬物乱用、摂食障害等)
- (g) 統合失調症および他の精神障害
- (h) 心的外傷後ストレス障害
- (i) 不安障害；
- (j) アルコール摂取後の運動作用または他の薬物誘発運動障害；
- (k) 神経運命拘束およびニューロンの生存；
- (l) てんかん；
- (m) ある種の癌、例えば髄芽腫；
- (n) 2型糖尿病、および／または他の代謝性障害；および
- (o) 味覚増強／遮断

の調節に重要な役割を果たす。

**【0149】**

開示される化合物は、代謝型グルタメート受容体活性(mGluR4)の増強剤として作用する  
ことができる。それゆえ、一つの態様において、開示される化合物は、哺乳類において  
機能不全を引き起こす1以上のmGluR4関連障害を治療するために用いることができる。

**【0150】**

開示される化合物は、単剤として、または式Iの化合物または他の薬剤が役立つ前記の疾  
患、障害および症状の治療、予防、制御、改善、または危険性の減少に1以上の他の薬剤  
と組み合わせて用いることができる。ここで、薬剤一緒の組み合わせは、どちらの薬剤単  
独より安全またはより効果的である。他の薬剤は、そのために一般的に用いられる経路お  
よび量で、開示される化合物と同時に用いられるとき、そのような薬剤と開示される化合物を含む単  
位投薬形態での医薬組成物が好ましい。しかしながら、組み合わせ治療は、重複スケジュ  
ールで投与もされ得る。1以上の活性成分と開示される化合物の組み合わせは、単剤とし  
てのどちらより効果的であることが、想定もされる。

**【0151】****1. 治療方法**

本明細書に開示される化合物は、グルタメート機能不全に関連する種々の神経および精  
神障害の治療、予防、改善、制御または危険性の減少に役立つ。したがって、対象におけ  
る障害を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの開示される化合物；少なくとも  
一つの開示される医薬組成物；および／または少なくとも一つの開示される製品を対象に  
投与する工程を含む、対象の障害を治療するか予防する方法が提供される。

**【0152】**

10

20

30

40

50

対象における障害を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの開示される化合物；少なくとも一つの開示される医薬組成物；および／または少なくとも一つの開示される製品を対象に投与する工程を含む、対象のグルタメート機能不全に関連する一以上の神経および／または精神障害を治療する方法も提供される。

#### 【0153】

グルタメート機能不全に関連する障害の例は、心臓バイパス手術および移植後の脳欠損、脳卒中、脳虚血、脊髄損傷、頭蓋骨損傷、周生期低酸素症、心停止、低血糖神経損傷、認知症（AIDS誘発認知症を含む）、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、突発性および薬物誘発パーキンソン病、筋肉けいれんおよび振戦を含む筋痙攣に関連する障害、てんかん、自閉症スペクトラム障害症候群、知的障害、ひきつけ、偏頭痛(migraine)（偏頭痛を含む）、尿失禁、物質耐性、（アヘン剤、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン類、コカイン、鎮静剤、睡眠薬等を含む）物質に対する依存症を含む常習行為、そのような中毒性のある物質（アヘン剤、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン類、コカイン、鎮静剤、睡眠薬等を含む）からの離脱、肥満、精神病、統合失調症、不安神経症（全般性不安障害、パニック障害、および強迫神経症を含む）、気分障害（うつ病、そう病、双極性障害を含む）、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴り、眼の黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛（急性および慢性の疼痛状態、激痛、難治性疼痛、神経障害痛、および外傷後疼痛を含む）、遅発性ジスキネジー、睡眠障害（ナルコレプシーを含む）、注意欠陥／多動性障害、行為障害、糖尿病および他の代謝性障害、味覚変調のような急性および慢性の神経および精神障害、ならびに癌を含む。10

#### 【0154】

本明細書に開示される組成物により治療または予防され得る不安障害は、全般性不安障害、パニック障害および強迫神経症を含む。常習行為は、物質（アヘン剤、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン類、コカイン、鎮静剤、睡眠薬等を含む）に対する依存症、そのような中毒性のある物質（アヘン剤、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン類、コカイン、鎮静剤、睡眠薬等を含む）からの離脱および物質耐性を含む。20

#### 【0155】

したがって、開示される方法のいくつかの態様において、障害は、認知症、譫妄、健忘障害、加齢関連認知低下、統合失調症、統合失調症を含む精神病、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期(brief)精神障害、物質関連障害、運動障害、自閉症、知的障害、てんかん、舞蹈病、疼痛、偏頭痛、糖尿病、筋失調症、肥満、摂食障害、脳浮腫、睡眠障害、ナルコレプシー、不安神経症、情動障害、パニック発作、単極性うつ病、双極性障害、心因性うつ病である。30

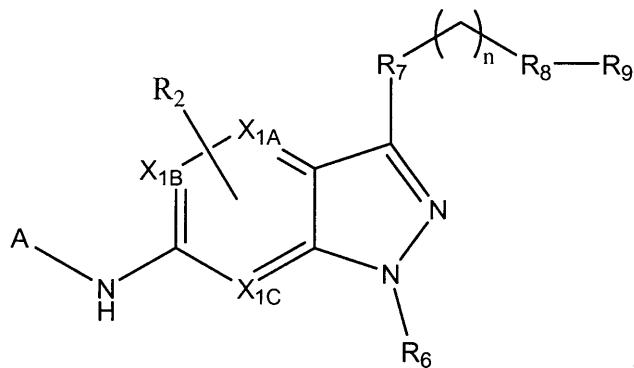
#### 【0156】

対象における障害を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの開示される化合物；少なくとも一つの開示される医薬組成物；および／または少なくとも一つの開示される製品を対象物に投与することを含む、不安神経症を治療または予防する方法も提供される。現在、「the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)」の第4版が、不安神経症および関連障害を含む診断手段を提供する。これらは、広場恐怖症を有するかまたは有さないパニック障害、パニック障害の病歴のない広場恐怖症、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫神経症、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、全身病状による不安障害、物質誘発不安障害および不特定の不安障害を含む。40

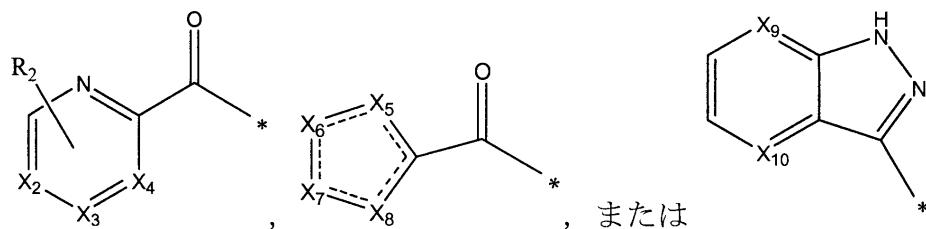
#### 【0157】

一つの態様において、本発明は、哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの本発明の化合物を哺乳類に投与する工程を含む、神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態の治療方法に関する。ある実施形態では、前記化合物は、次の式：50

## 【化 5 1】



(式中、  
Aは、  
【化 5 2】



から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル - メトキシ、またはアルキル - アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル - メトキシ、またはアルキル - アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

10

20

30

40

50

$R_9$ は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、 $CD_3$ 、 $CF_2$ 、 $CD_2-CH_3$ 、アルキル、 $CH_3$ から選択され；

$n$ は0～6であり；

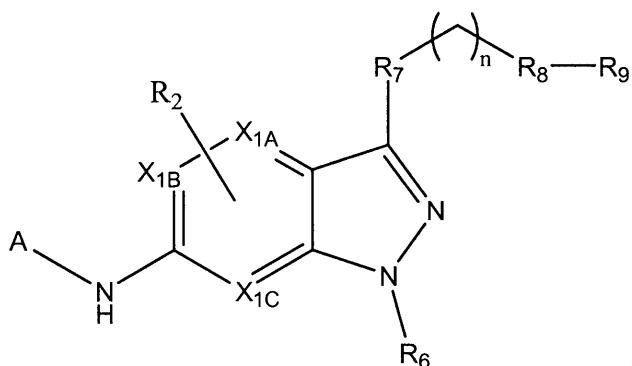
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、 $CONH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NR_3R_4$ 、 $OR_5$ 、F、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、 $CD_3$ 、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)の化合物で表わされる構造、または医薬的に許容されるその塩を有する。

【0158】

10

一つの態様において、本発明は、哺乳類の機能不全を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの本発明の化合物を対象に投与する工程を含む、対象のmGluR4活性を増強する方法に関する。ある実施形態では、対象のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な投薬量で、前記化合物は、次の式：

【化53】

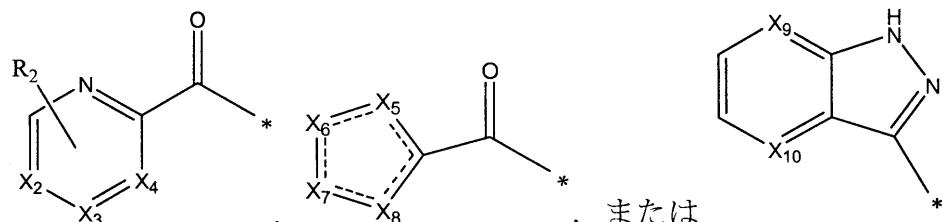


20

(式中、  
Aは、

【化54】

30



から選択され、

$X_{1A}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

40

$X_{1B}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

$X_{1C}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

$X_2$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

$X_3$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

$X_4$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

$X_5$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、 $NCH_3$ 、またはN；

$X_6$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

$X_7$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

$X_8$  : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

$X_9$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

50

$X_{10}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN ;

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され ;

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され ;

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され ;

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され ;

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され ;

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり ;

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり ;

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり ;

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され ;

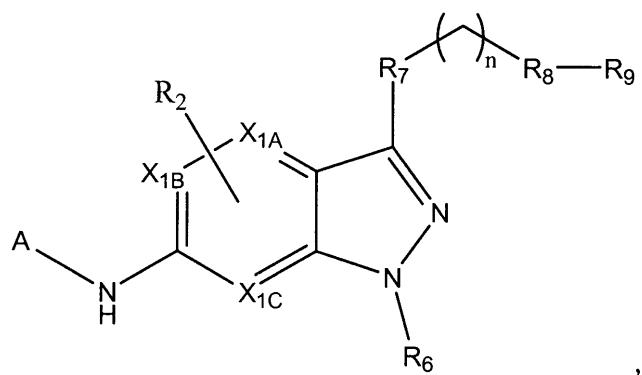
nは0~6であり ;

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)の化合物で表わされる構造、または医薬的に許容されるその塩を有する。

### 【0159】

一つの態様において、本発明は、少なくとも一つの細胞のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な量で、次の式 :

### 【化55】



10

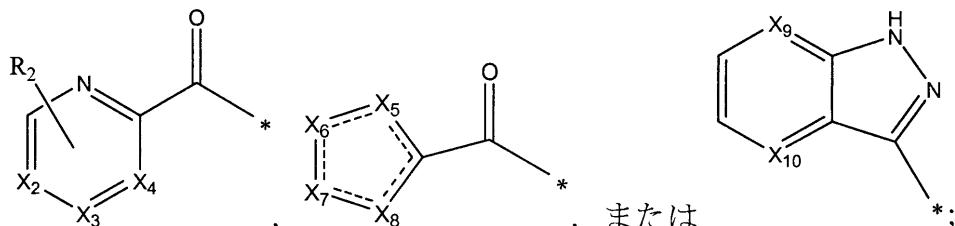
20

30

(式中、

Aは、

### 【化56】



40

50

から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；  
 X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；  
 X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；  
 X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；  
 X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；  
 X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩の少なくとも一つと、少なくとも一つの細胞とを接触させる工程を含む、mGluR4活性を増強する方法に関する。

### 【0160】

ある態様において、対象、例えば、哺乳類またはヒトは、投与工程の前に前記機能不全と診断されている。さらなる態様において、開示される方法は、前記機能不全の治療の必要性を有する対象、例えば、哺乳類またはヒトを特定する工程をさらに含むことができる。さらなる態様において、対象、例えば、哺乳類またはヒトは、投与工程の前にmGluR4受容体活性の増強が必要であると診断されている。さらなる態様において、開示される方法は、mGluR4受容体活性の増強の必要性を有する対象、例えば、哺乳類またはヒトを特定する工程をさらに含むことができる。さらなる態様において、細胞(例えば、哺乳類の細胞またはヒトの細胞)は、接触工程の前に、対象、例えば、哺乳類またはヒトから単離されている。さらなる態様において、接触は、対象、例えば、哺乳類またはヒトへの投与による。

### 【0161】

一つの態様において、本発明は、少なくとも一つの細胞のmGluR4受容体活性を増強す

10

20

30

40

50

るのに有効な量で、少なくとも一つの開示される化合物と少なくとも一つの細胞とを接触させる工程を含む、少なくとも一つの細胞のmGluR4活性を増強する方法に関する。

**【 0 1 6 2 】**

一つの態様において、本発明は、対象のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な投薬量における、少なくとも一つの開示される化合物の治療的有効量を対象に投与する工程を含む、対象のmGluR4活性を増強する方法に関する。

**【 0 1 6 3 】**

一つの態様において、本発明は、哺乳類の障害を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの開示される化合物を哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類のmGluR4神経伝達機能不全に関する障害または他の疾患状態を治療する方法に関する。

10

**【 0 1 6 4 】**

開示される化合物は、グルタメート機能不全に関連する広範な神経および精神障害ならびに他の疾患状態を治療するために用いられ得る。これらの疾患の非限定的な例は、運動不能症および無動性硬直症候群（パーキンソン病を含む）を含む運動障害、筋失調症、てんかん、舞蹈病、認知症のような神経変性疾患、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、アルツハイマー病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、自閉症スペクトラム障害、知的障害、疼痛、偏頭痛、糖尿病、肥満および摂食障害、ナルコレプシーを含む睡眠障害、全般性不安障害を含む不安神経症または情動障害、パニック発作、単極性うつ病、双極性障害、心因性うつ病、および関連障害、認知症（アルツハイマー病、虚血、外傷、脳卒中、HIV病、パーキンソン病、ハンチントン病および他の全身病状または物質乱用に関連する）を含む認知障害、譫妄、健忘障害、加齢関連認知低下、統合失調症または統合失調症（妄想性、解体性、緊張性または未分化）を含む精神病、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期(brief)精神障害、物質関連障害、癌および炎症（MSを含む）を含む。上記の障害の中で、パーキンソン病、運動障害、認知障害、神経変性疾患、肥満および疼痛が特に重要である。

20

**【 0 1 6 5 】**

一つの態様において、開示される化合物は、運動障害を治療するために用いられ得るか、運動障害を治療するために用いられる医薬組成物の成分であり得る。したがって、本明細書に開示される運動障害の治療方法において、哺乳類における前記障害を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの化合物を、治療の必要な哺乳類に投与する工程を含み、ここで、前記障害は、パーキンソン病、ハンチントン病、筋失調症、ウイルソン病、舞蹈病、運動失調症、バリスマ、静座不能、無定位運動症、運動緩慢、硬直(rigidity)、姿勢の不安定、多発性硬化症、フリードライヒ運動失調症、マチャド ジョセフ病のような遺伝性運動失調症、脊髄小脳失調症、トゥーレット症候群および他のチック障害、本態性振顛、脳性麻痺、脳卒中、脳症、ならびに中毒から選択される。

30

**【 0 1 6 6 】**

さらなる態様において、開示される化合物は、認知障害を治療するために用いられ得るか、認知障害を治療するために用いられる医薬組成物の成分であり得る。したがって、本明細書に開示される認知障害の治療方法において、哺乳類における前記障害を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの化合物を、治療の必要な哺乳類に投与する工程を含み、ここで、前記障害は、認知症（アルツハイマー病、虚血、外傷、脳卒中、HIV病、パーキンソン病、ハンチントン病、知的障害、自閉症および他の全身病状または物質乱用に関連する）、譫妄、健忘障害、加齢関連認知低下から選択される。「the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC)」の第4版（改訂）が、認知症（アルツハイマー病、虚血、外傷、脳卒中、HIV病、パーキンソン病、ハンチントン病および他の全身病状または物質乱用に関連する）、譫妄、健忘障害および加齢関連認知低下を含む認知障害のための診断手段を提供する。

40

**【 0 1 6 7 】**

さらなる態様において、開示される化合物は、神経変性疾患を治療するために用いられ

50

得るか、神経変性疾患に用いられる医薬組成物の成分であり得る。したがって、本明細書に開示される神経変性疾患の治療方法において、哺乳類の神経変性疾患を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの化合物を、治療の必要な哺乳類に投与する工程を含む。

#### 【0168】

さらなる態様において、開示される化合物は、統合失調症または精神病を治療する方法を提供する。したがって、本明細書に開示される統合失調症または精神病に関連する障害を治療する方法においては、哺乳類における前記障害を治療するのに有効な投薬量で、少なくとも一つの化合物を、治療の必要な哺乳類に投与する工程を含み、ここで、統合失調症または精神病に関連する前記障害は、妄想性、解体性、緊張性または未分化の統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期精神障害、物質誘発精神障害から選択される。「the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC)」の第4版(改訂)が、妄想性、解体性、緊張性または未分化の統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期精神障害、物質誘発精神障害を含むに対する診断手段を提供する。

10

#### 【0169】

本主題化合物は、mGluRアゴニストを含む、他の剤と組み合わせて、前記疾患、障害および病状の予防、治療、制御、改善、または危険性の減少にさらに役立つ。

#### 【0170】

##### 2.併用投与方法

開示される化合物は、単剤として、または式Iの化合物または他の薬剤が役立つ前記の疾患、障害および症状の治療、予防、制御、改善、または危険性の減少に1以上の他の薬剤と組み合わせて用いられ得る。薬剤一緒の組み合わせは、どちらの薬剤単独より安全またはより効果的である。他の薬剤は、そのために一般的に用いられる経路および量で、開示される化合物と同時または連続して投与され得る。開示される化合物が、1以上の他の薬剤と同時に用いられるとき、そのような薬剤と前記化合物を含む単位投薬形態での医薬組成物が好ましい。しかしながら、組み合わせ治療は、重複スケジュールで投与もされ得る。1以上の活性成分と開示される化合物の組み合わせは、単剤としてのどちらより効果的であり得ることが、想定もされる。

20

#### 【0171】

一つの態様において、本化合物は、抗アルツハイマー剤、-セクレターゼ阻害剤、-セクレターゼ阻害剤、ムスカリンアゴニスト、ムスカリン増強剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、NSAIDおよび抗-アミロイド抗体と組み合わせて同時投与され得る。さらなる態様において、本化合物は、鎮静剤、睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、選択的セロトニン再取込阻害剤(SSRI)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)、5-HT2アンタゴニスト、GlyT1阻害剤等、例えば、それらに限定されないが、リスペリドン、クロザピン、ハロペリドール、フルオキセチン、プラゼパム、キサノメリン、リチウム、フェノバルビタール、ならびにそれらの塩およびそれらの組み合わせと組み合わせて投与され得る。

30

#### 【0172】

さらなる態様において、本主題化合物は、レボドーパ(選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤と共にか共にではなく)、ビペリデンのような抗コリン剤、エンタカポンのようなCOMT阻害剤、A2aアデノシンアンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、ドーパミンアゴニストと組み合わせて用いられ得る。

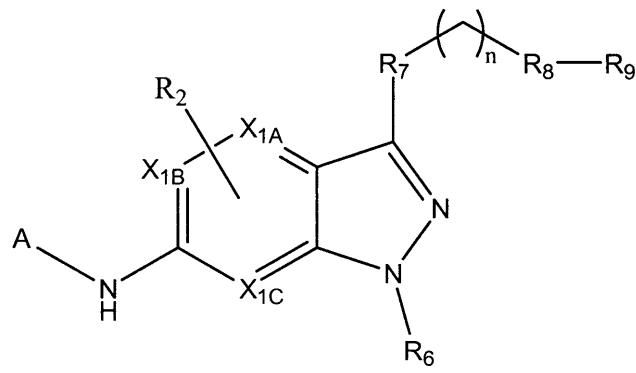
40

#### 【0173】

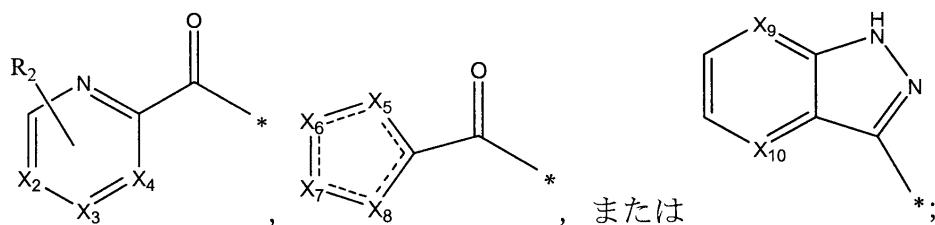
一つの態様において、本発明は、哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、次の式：

50

## 【化57】



(式中、  
Aは、  
【化58】



から選択され、

- X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；
- X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；
- X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；
- X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；
- X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

10

20

30

40

50

$R_9$ は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、 $CD_3$ 、 $CF_2$ 、 $CD_2-CH_3$ 、アルキル、 $CH_3$ から選択され；

$n$ は0～6であり；

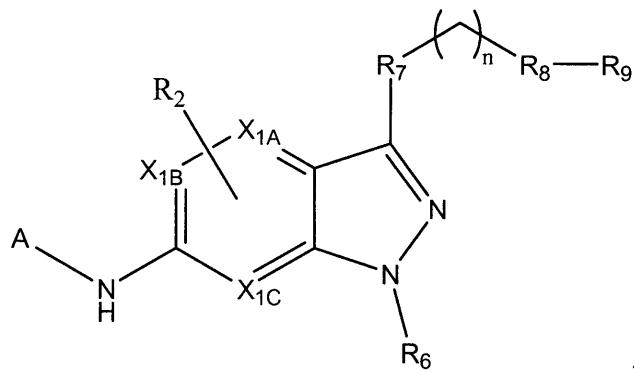
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、 $CONH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NR_3R_4$ 、 $OR_5$ 、F、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、 $CD_3$ 、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩の少なくとも一つの化合物を、代謝型グルタメート受容体活性を増大することの知られている副作用を有する薬物と共に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法に関する。

10

【0174】

一つの態様において、本発明は、哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、次の式：

【化59】



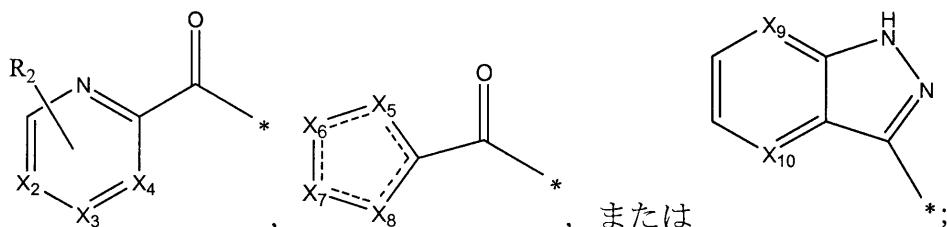
20

(式中、

Aは、

【化60】

30



から選択され、

40

$X_{1A}$  : CH、 $CR_1$ 、またはN；

$X_{1B}$  : CH、 $CR_1$ 、またはN；

$X_{1C}$  : CH、 $CR_1$ 、またはN；

$X_2$  : CH、 $CR_1$ 、またはN；

$X_3$  : CH、 $CR_1$ 、またはN；

$X_4$  : CH、 $CR_1$ 、またはN；

$X_5$  : CH、 $CR_1$ 、S、O、NH、 $NCH_3$ 、またはN；

$X_6$  : CH、 $CR_1$ 、S、NH、またはN；

$X_7$  : CH、 $CR_1$ 、またはNH、N；

$X_8$  : CH、 $CR_1$ 、NH、N、S、またはO；

50

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

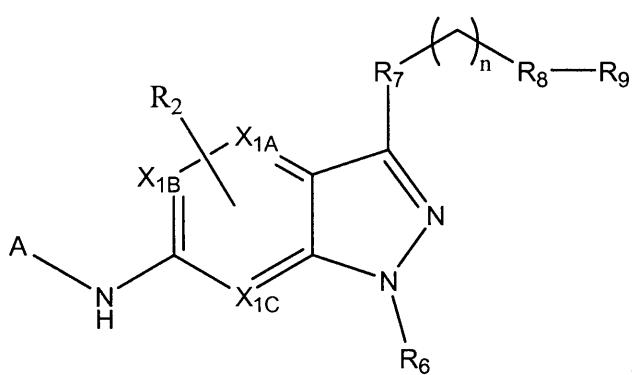
ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される）

の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩の少なくとも一つの化合物を、代謝型グルタメート受容体活性を増大することに関連する障害を治療することが知られている薬物と共に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法に関する。

#### 【0175】

一つの態様において、本発明は、哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量で、次の式：

#### 【化61】



(式中、  
Aは、

10

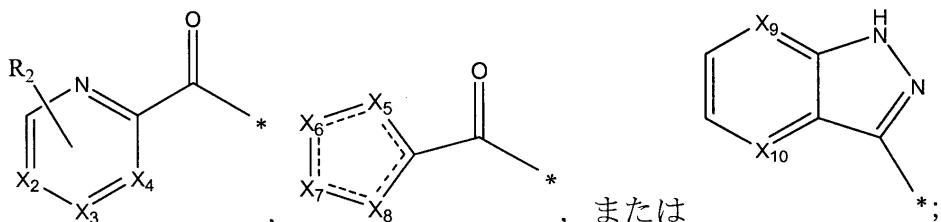
20

30

40

50

## 【化62】



から選択され、

10

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

30

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0~6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)

40

の化合物で表される構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩の少なくとも一つの化合物を、神経伝達質機能不全および他の疾患状態を治療することが知られている薬物と共に哺乳類に同時投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法に関する。

## 【0176】

## E. 代謝型グルタメート受容体活性

開示される化合物および組成物は、代謝型グルタメート受容体活性、特にmGluR4活性

50

の増強剤として作用するそれらの能力に対して、当該技術分野で公知のいずれか適切な公知の方法論により評価され得る。例えば、ヒトmGluR4でトランスフェクトされたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞またはラットmGluR4およびG-タンパク質調節内向き整流カリウムチャンネル(Inwardly Rectifying Potassium channel)(GIRK)でコトランスフェクトされたHEK細胞を、Hamamatsu FDSS 蛍光プレートリーダー(フルオロmetric Plate Reader)でのアッセイのために、透明ボトムのアッセイプレートに播種した。細胞を、Ca<sup>2+</sup>高感度蛍光染料またはタリウム応答染料のいずれかで負荷し、プレートを洗浄し、適当なキネティク プレートリーダー中に置いた。ヒトmGluR4アッセイのために、3~5秒間で蛍光ベースラインを確立し、次いで、開示される化合物を細胞に加え、細胞中の反応を測定した。約2分半後、最大アゴニスト反応の約20%(EC20)を誘発するmGluR4オルトステリック アゴニスト(例えば、グルタメート、L-AP4またはL-SOP)の濃度を、細胞に加え、反応を測定した。2分後、最大アゴニスト反応の80%(EC80)を誘発するmGluR4オルトステリック アゴニスト(例えば、グルタメート、L-AP4またはL-SOP)の濃度を、細胞に加え、反応を測定した。ラットmGluR4/GIRK実験のために、約5秒間でベースラインを確立し、開示される化合物を加え、アゴニストのEC20またはEC80のいずれかの濃度を、約2分半後に加えた。開示される化合物によるmGluR4のアゴニスト反応の増強またはアンタゴニズムを、化合物の不存在下でのアゴニストへの反応と比較した、化合物の存在下でのアゴニストのEC20濃度への反応の増加として観察した。同様に、開示される化合物によるmGluR4のアゴニスト反応の増強またはアンタゴニズムを、化合物の不存在下でのアゴニストへの反応と比較した、化合物の存在下でのアゴニストのEC80濃度への反応の増加または減少として観察した。

#### 【0177】

上記のアッセイは、2つのモードで実施された。第1のモードにおいて、開示される化合物の様々な濃度を細胞に加え、続いて、アゴニストの単一固定濃度を加えた。化合物が、増強剤として作用するなら、増強に対するEC<sub>50</sub>値およびアゴニストのこの濃度で、化合物による増強の最大限度を、非線形曲線適合により決定した。化合物が、アンタゴニストとして作用するなら、IC<sub>50</sub>値を非線形曲線適合により決定した。第2のモードにおいて、開示される化合物のいくつかの固定濃度を、プレート上の種々のウエルに加え、続いて、開示される化合物の各濃度に対して、様々な濃度のアゴニストを加えた。化合物の各濃度における、アゴニストに対するEC<sub>50</sub>値を、非線形曲線適合により決定した。試料化合物の增加する濃度に伴うアゴニストのEC<sub>50</sub>値の減少(アゴニスト濃度反応曲線の左方シフト)は、試料化合物の所定の濃度における、mGluR4増強度の指標である。試料化合物の増加する濃度に伴う、アゴニスト効力の右方シフトを伴うか、伴わないアゴニストの最大反応の減少は、mGluR4でのアンタゴニズムの度合いの指標である。第2のモードはまた、試料化合物がアゴニストに対するmGluR4への最大反応にも影響するかどうかも示す。

#### 【0178】

特に、以下の実施例の化合物は、前述のアッセイで、mGluR4受容体の増強において活性を有し、一般的に、増強に対するEC<sub>50</sub>は約10 μM未満であることが判った。開示される化合物の1つの態様は、増強に対して約500 μM未満のEC50を有して、ラットおよびヒトmGluR4受容体を増強する活性を有する。これらの化合物は、2倍を超えるアゴニストEC<sub>50</sub>の左方シフトをさらにもたらした。これらの化合物は、ヒトおよびラットmGluR4の正のアロステリック調節剤(増強剤)である。

#### 【0179】

##### F . 医薬の製造

一つの態様において、本発明は、次の式：

10

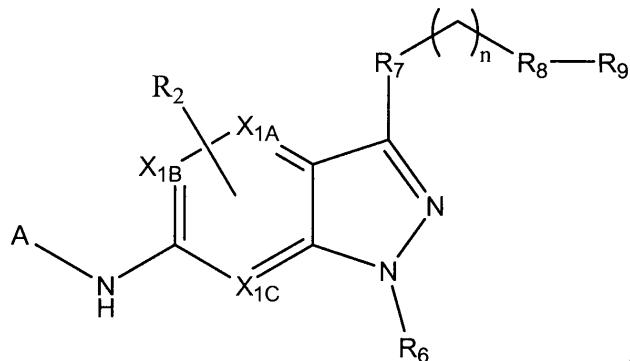
20

30

40

50

【化63】

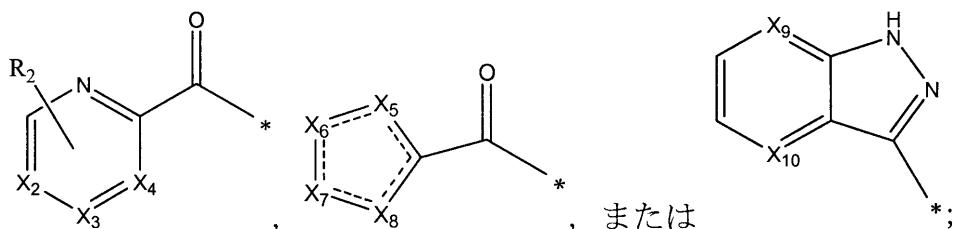


10

(式中、

Aは、

【化64】



20

から選択され、

X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロア

30

40

50

ルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される）

の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩と、医薬的に許容される担体とを組み合わせることを含む、哺乳類のGluR4受容体活性を増強するための医薬の製造方法に関する。

10

#### 【0180】

したがって、開示される化合物および組成物は、1以上の開示される化合物、製品、または組成物を医薬的に許容な担体もしくは希釈剤と組み合わせることを含む、哺乳類（例えば、ヒト）におけるグルタメート受容体活性を増強（例えば、1以上のグルタメート機能不全に関連する神経および/または精神障害および他の疾患状態の治療）する医薬の製造方法にさらに向けられ得る。

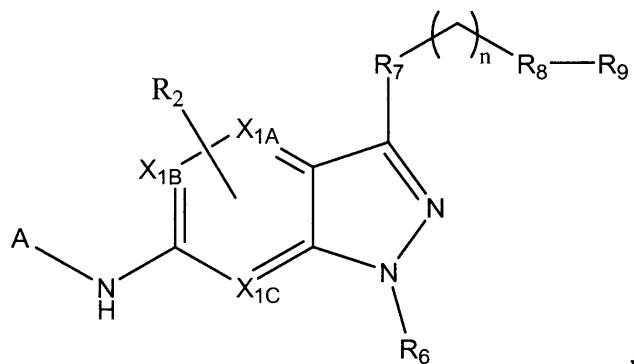
#### 【0181】

#### G. 化合物の使用

一つの態様において、本発明は、哺乳類におけるmGluR4受容体活性を増強するための、次の式：

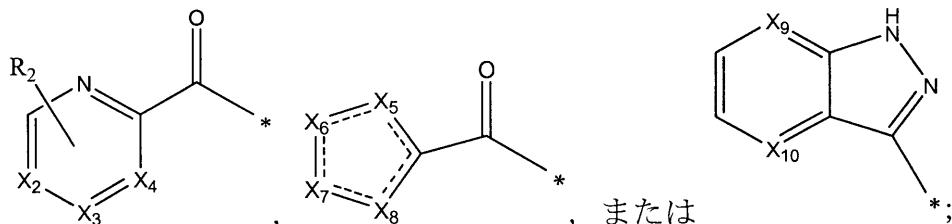
20

#### 【化65】



30

(式中、  
Aは、  
【化66】)



40

から選択され、

- X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

50

$X_5$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；

$X_6$  : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；

$X_7$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；

$X_8$  : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；

$X_9$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

$X_{10}$  : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、C<sub>10</sub>HF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0～6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される)

の化合物で表わされる構造を有する化合物または医薬的に許容されるその塩の使用に関する。

### 【0182】

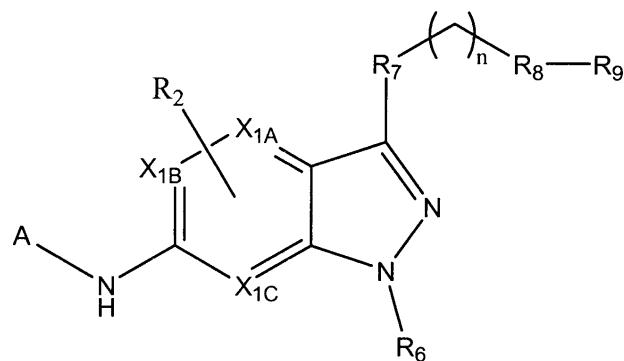
哺乳類におけるmGluR4受容体活性を増強するための開示される使用は、対象、例えば、哺乳類またはヒトにおける、1以上の障害、例えば、グルタメート機能不全に関連する神経および精神障害ならびに他の疾患状態（例えば、パーキンソン病）の治療における使用のためにさらに向けられ得る。

### 【0183】

#### H. キット

一つの態様において、本発明は、次の式：

### 【化67】



(式中、

10

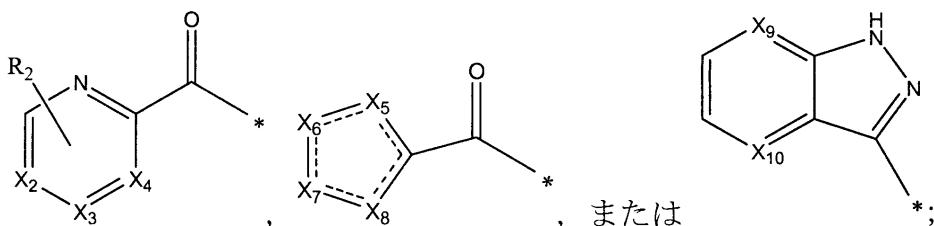
20

30

40

50

Aは、  
【化68】



から選択され、

- X<sub>1A</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>1B</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>1C</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>2</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>3</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>4</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>5</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、O、NH、NCH<sub>3</sub>、またはN；
- X<sub>6</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、S、NH、またはN；
- X<sub>7</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはNH、N；
- X<sub>8</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、NH、N、S、またはO；
- X<sub>9</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；
- X<sub>10</sub> : CH、CR<sub>1</sub>、またはN；

各R<sub>1</sub>は独立であり、H、D、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

各R<sub>2</sub>は任意に存在し、独立であり、H、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、シクロアルキル、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシから選択され；

R<sub>3</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>4</sub>はH、アルキル、アルコキシ、またはOHから選択され；

R<sub>5</sub>はH、またはアルキルから選択され；

R<sub>6</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCD<sub>3</sub>であり；

R<sub>7</sub>はOまたは-CO-であり；

R<sub>8</sub>は結合手、アルキル、-NH-、-O-、アルキル-O-であり；

R<sub>9</sub>は置換、または無置換であり、かつH、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、酸素含有複素環、シクロアルキル、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>、CD<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、アルキル、CH<sub>3</sub>から選択され；

nは0~6であり；

ここで、各ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルが選択される場合、任意にH、D、OH、CONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、OR<sub>5</sub>、F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、F、アルキル、Me、O-Me、アルキル-O-Me、CD<sub>3</sub>、CN、メトキシ、アルコキシ、アルキル-メトキシ、またはアルキル-アルコキシの1つ以上で置換される）

の化合物で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体と、代謝型グルタメート受容体活性を増強することの公知の副作用を有する薬剤、代謝型グルタメート受容体活性を増強することに関連する障害を治療することが知られている薬剤、および／または神経伝達機能不全および他の疾患状態を治療することが知られている薬剤の1以上を含むキットに関する。

【0184】

種々の態様において、キットは、開示される化合物、組成物、および／または他の成分と共に包装された、共に製剤化された、および／または共に送達された製品を含み得る。例えば、薬剤製造業者、薬剤販売代理店、医師、または薬剤師は、開示される経口剤形および患者への送達用の別の構成要素を含むキットを提供し得る。

#### 【0185】

さらなる態様において、キットは、1以上の他の成分（例えば、代謝型グルタメート受容体活性を増強することの公知の副作用を有する薬剤、代謝型グルタメート受容体活性を増加することに関連する障害を治療することが知られている薬剤、および／または神経伝達機能不全および他の疾患状態を治療することが知られている薬剤の1以上）および1以上の開示される化合物、組成物、および／または製品を用いて患者に同時投与することの使用説明書を含み得る。例えば、薬剤製造業者、薬剤販売代理店、医師、または薬剤師は、1以上の他の成分（例えば、代謝型グルタメート受容体活性を増強することの公知の副作用を有する薬剤、代謝型グルタメート受容体活性を増加することに関連する障害を治療することが知られている薬剤、および／または神経伝達機能不全および他の疾患状態を治療することが知られている薬剤の1以上）および1以上の開示される化合物、組成物、および／または製品を用いて患者に同時投与することの使用説明書を含むキットを提供し得る。

#### 【0186】

##### I. 実験

以下の実施例は、本明細書で請求される化合物、組成物、物品、デバイスおよび／または方法をどのように製造し、評価するかについての完全な開示および記載を当業者に提供するために提出され、本発明の単に例であることが意図され、本発明者が発明と見なすものの範囲を限定することが意図されない。数字（例えば、量、温度等）に関する正確さを確保するために努力がなされたが、いくらかの誤差および逸脱は考慮されるべきである。別に指示がなければ、部は重量部、温度は または周囲温度であり、圧力は大気圧または大気圧の近くである。

#### 【0187】

本発明の化合物を製造するいくつかの方法が、以下の実施例で説明される。出発物質および必要な中間体は、ある場合には、商業的に入手可能であるか、または文献の方法によるか、もしくは本明細書で説明されるようにして製造され得る。全てのNMRスペクトルは、Varian Inova 400 (400 MHz)またはVarian Inova 500 (500 MHz)のいずれかの分光光度計で記録された。<sup>1</sup>H ケミカルシフトは、CDCl<sub>3</sub>中、内部基準としてのMe<sub>4</sub>Siからの低磁場のppmでの δ 値で示される。データは、次のように示される：ケミカルシフト、多重度（s = シングレット、d = ダブレット、t = トリプレット、q = カルテット、br = プロード、m = マルチプレット）、積分、カップリング定数(Hz)。<sup>13</sup>C ケミカルシフトは、77.23 ppmに設定された、CDCl<sub>3</sub>炭素ピークを用いて、ppmでの δ 値で示される。低分解能マススペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を用いてのHP1100 MSD で得られた。高分解能マススペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を用いてのBruker Daltonics 3T フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計(FT/ICR)で得られた。分析薄層クロマトグラフィーは、EM Reagent 0.25 mm シリカゲル 60-F プレートで行われた。分析HPLCは、ELSD 検出とともに214および254でのUV検出、LC/MS (J-Sphere80-C18, 3.0 × 50 mm, 4.1分勾配, 5%[0.05%TFA/CH<sub>3</sub>CN] : 95%[0.05%TFA/H<sub>2</sub>O] ~ 10% [0.05%TFA/CH<sub>3</sub>CN])を用いてのHP1100で行われた。分取精製は、マス検出によって引き起こされる収集を有する、注文の(custom)HP1100精製システム(参照16)を行った。抽出、洗浄およびクロマトグラフィー用の溶媒は、HPLC等級であった。N-Boc-p-フェニレンジアミンはFlukaから購入し、1,2-ベンゼンジスルホニルクロライドはTCI Americaから購入した。他の全ての試薬は、Aldrich Chemical Co.から購入し、精製なしに用いられた。

#### 【0188】

典型的な一般手順：

10

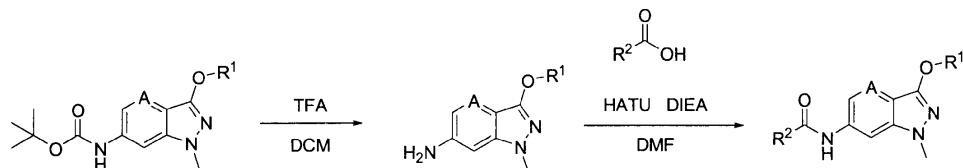
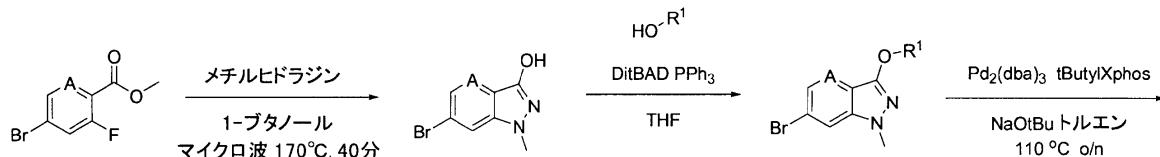
20

30

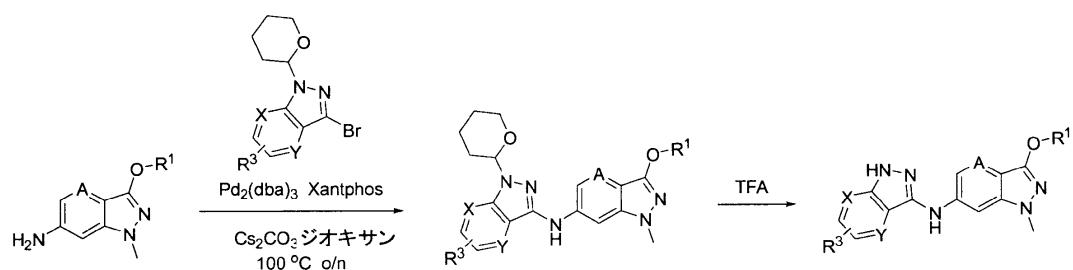
40

50

## 【化 6 9】



10

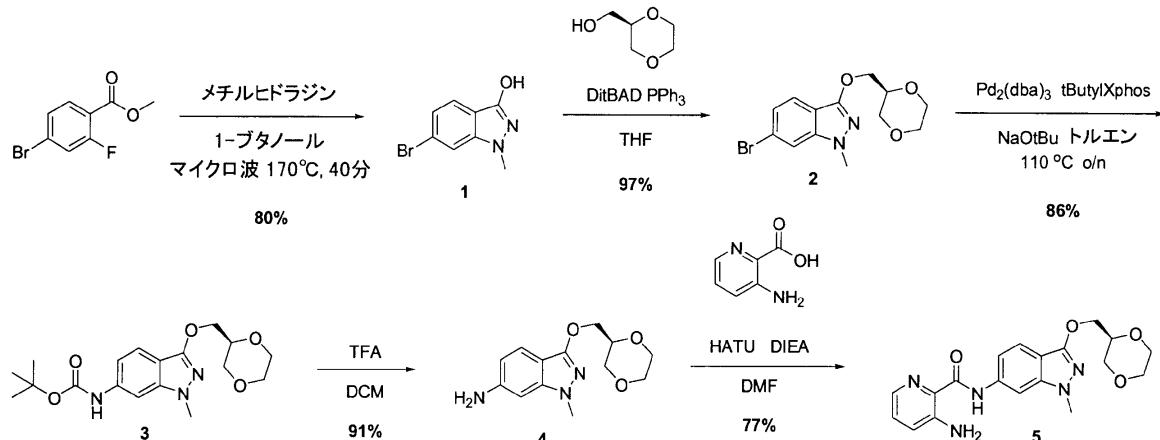


20

## 【0 1 8 9】

典型的なスキーム1

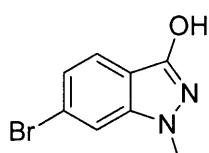
## 【化 7 0】



30

## 【0 1 9 0】

## 【化 7 1】



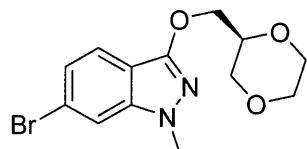
6-ブロモ-1-メチル-インダゾール-3-オール(1)。メチル-4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(4.00g、17.17mmol、1.00当量)およびメチルヒドラジン(2.93g、63.51mmol、3

50

.70当量)を1-ブタノール(36mL)に溶解し、反応物をマイクロ波照射下で、40分間170℃に加熱した。反応物を濃縮し、固体をDCMに懸濁させた。懸濁液を濾過して純粋な生成物を得て、濾液を濃縮してDCMに溶解した。すべての所望の生成物が回収されるまで後続の濾過を実施して、白色粉末として表題化合物3.10g(80%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.76(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.63 Hz, 1H), 7.09(d, J = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 3.76(s, 3H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 227.2

【0191】

【化72】

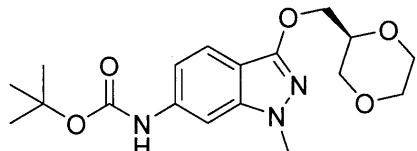


10

(S)-3-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)-6-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール(2)。化合物1(1.00g、4.40mmol、1.00当量)、[(2R)-1,4-ジオキサン-2-イル]メタノール(546mg、4.62mmol、1.05当量)およびトリフェニルホスフィン(2.54g、9.69mmol、2.20当量)をTHF(22mL)に溶解し、0℃に冷却した。アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(1.62g、7.05mmol、1.60当量)を添加し、反応物を室温まで温めた。LCMSによる完了の判定後、反応物を濃縮し、0~35%ヘキサン/酢酸エチル使用のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1.40g(97%)の表題化合物を黄色の透明な油として得た：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13(dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 4.29-4.21(m, 2H), 3.96-3.90(m, 1H), 3.85-3.73(m, 5H), 3.68-3.57(m, 2H), 3.53-3.37(m, 2H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 327.3

【0192】

【化73】



30

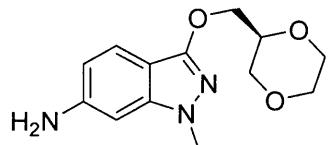
Tert-ブチル(S)-(3-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)カルバメート(3)。化合物2(1.40g、4.28mmol、1.00当量)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(164mg、0.385mmol、0.0900当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(118mg、0.128mmol、0.030当量)、tert-ブチルカルバメート(602mg、5.13mmol、1.20当量)、およびナトリウムtert-ブトキシド(576mg、5.99mmol、1.40当量)をRBF中のトルエン(21mL)に溶解した。混合物を窒素でパージ(purge)し、110℃で一晩加熱した。冷却後、反応物をセライトでろ過し、DCM中の5%メタノールで洗浄した。合わせた有機物を濃縮し、0~40%ヘキサン/酢酸エチル使用のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1.33g(86%)の表題化合物を黄色固体として得た：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.42(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93(dd, J = 1.5, 8.7 Hz, 1H), 4.25-4.17(m, 2H), 3.95-3.88(m, 1H), 3.84-3.70(m, 5H), 3.68-3.57(m, 2H), 3.53-3.56(m, 2H), 1.49(s, 9H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 364.5

【0193】

40

50

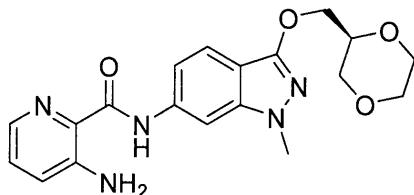
## 【化74】



((S)-3-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-6-アミン(4)。化合物3 (1.29g、3.55mmol、1.00当量)をDCM (35mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸 (17.60mL、230.00mmol、65.00当量)を加えた。LCMSによる完了の判定まで反応物を攪拌し、その時点での飽和重炭酸ナトリウムで中和し、3:1のCHCl<sub>3</sub>/IPA (2x)で抽出した。合わせた有機物を濃縮して、852mg (91%)の粗生成物を得て、それをさらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 1.1, 8.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 6H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H);

【0194】

## 【化75】



(S)-N-(3-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-アミノピコリンアミド(5)。化合物4 (793mg、3.01mmol、1.00当量)、3-アミノピコリン酸 (416mg、3.01mmol、1.00当量)、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート) (1.37g、3.62mmol、1.20当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.09mL、6.02mol、2.00当量)をDMF (15mL)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した(2回)。水性洗浄液を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空で濃縮した。0~50%ヘキサン/酢酸エチル使用のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、885mg (77%)の表題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 5H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.55-3.38 (m, 2H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 384.4。

【0195】

典型的なスキーム2

10

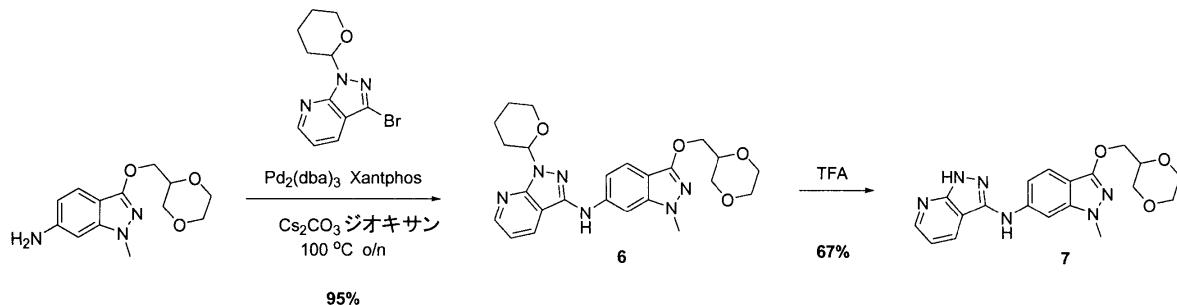
20

30

40

50

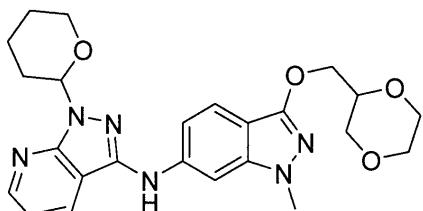
## 【化76】



10

## 【0196】

## 【化77】



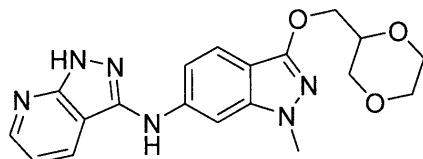
20

N-(3-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン(6)。化合物4 (13 1mg、0.498mmol、1.00当量)、3-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (168mg、0.597mmol、1.20当量)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (43.2mg、0.0746mmol、0.150当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (45.6mg、0.0498mmol、0.100当量)および炭酸セシウム (340mg、1.04mmol、2.10当量)を密封バイアル中の1,4-ジオキサン (2.5mL)に懸濁し、100℃で一晩加熱した。反応物を冷却し、セライトで濾過し、DCM中の5%メタノールで洗浄した。有機物を濃縮し、0~25% DCM / (DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 89 : 10 : 1) 使用のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、220mg (95%) の表題化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 4.6, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 2.4, 9.7 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 2.5, 11.4 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.71-3.58 (m, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 465.5。

30

## 【0197】

## 【化78】



40

N-(3-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン(7)。化合物6 (230mg、0.495mmol、1.00当量)を丸底フラスコ内のトリフルオロ酢酸 (7.07mL、92.4mmol、187当量)に溶解し、LCM

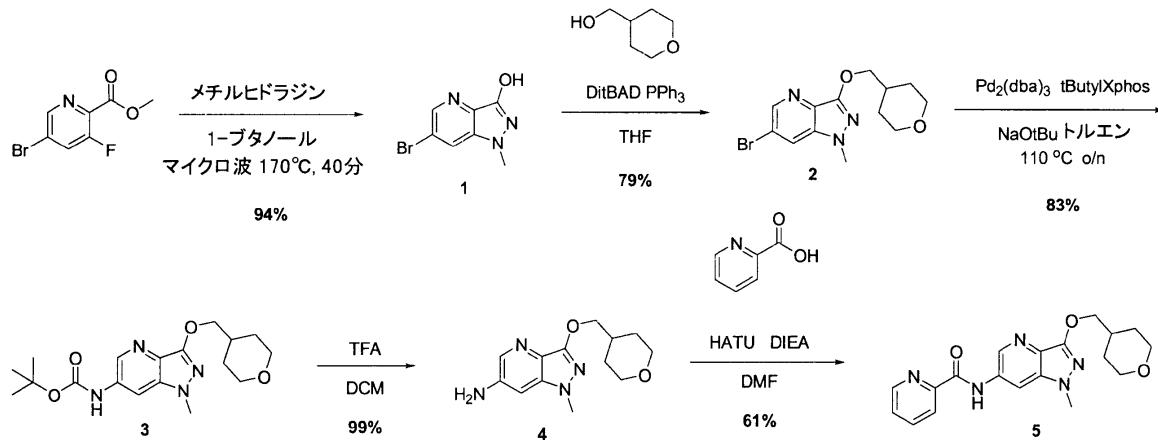
50

Sによる完了の判定まで攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウムで中和し、3 : 1のCHCl<sub>3</sub> / IPA (2x) で抽出した。合わせた有機物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製し、126mg (67%) の表題化合物を白色固体として得た: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 2.6, 11.4 Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 381.4。

## 【0198】

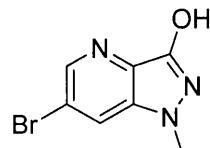
典型的なスキーム3

## 【化79】



## 【0199】

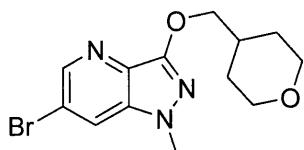
## 【化80】



6-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-オール(1)。5-ブロモ-3-フルオロピコリナート (5.00g、21.4mmol、1.00当量) およびメチルヒドラジン (3.64g、79.1mmol、3.70当量) を1-ブタノール (45mL) に溶解し、反応物をマイクロ波照射下で、40分間170℃に加熱した。反応物を濃縮し、粗生成物を、0~5% DCM / MeOH 使用のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4.60g (94%) の表題化合物を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 228.2。

## 【0200】

## 【化81】



6-ブロモ-1-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(2)。化合物1 (2.40g、10.5mmol、1.00当量)、オキサン-4-イルメタノール (1.47g、12.6mmol、1.20当量) およびトリフェニルホスフィン (6.07g、23.2mmol)

10

20

30

40

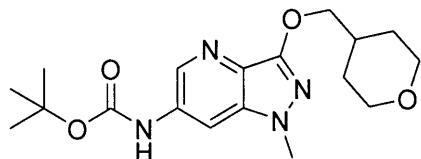
50

ol、2.20当量)をTHF(30mL)に溶解し、0まで冷却した。アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(3.88g、16.8mmol、1.60当量)を添加し、反応物を室温まで温めた。LCMSによる完了の判定後、反応物を濃縮し、0~40%ヘキサン/酢酸エチル使用のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2.71g(79%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41(s, 2H), 4.21(d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.90-3.82(m, 5H), 3.36-3.28(m, 2H), 2.15-2.03(m, 1H), 1.68(d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.41-1.28(m, 2H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 326.2。

【0201】

【化82】

10

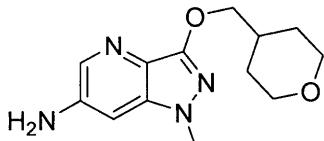


Tert-ブチル(1-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)カルバメート(3)。化合物2(2.71g、8.30mmol、1.00当量)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(317mg、0.747mmol、0.0900当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(228mg、0.249mmol、0.0300当量)、tert-ブチルカルバメート(1.17g、9.96mmol、1.20当量)、およびナトリウムtert-ブトキシド(1.12g、11.6mmol、1.40当量)をRBF中のトルエン(40mL)に溶解した。混合物を窒素でバージし、110で一晩加熱した。冷却後、反応物をセライトでろ過し、DCM中の5%メタノールで洗浄した。合わせた有機物を濃縮し、0~40%ヘキサン/酢酸エチル使用のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2.50g(83%)の表題化合物を黄色固体として得た：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.84(s, 1H), 8.25(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 4.17(d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89-3.84(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.37-3.29(m, 2H), 2.13-2.01(m, 1H), 1.71-1.64(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.40-1.27(m, 2H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 363.4。

【0202】

【化83】

20



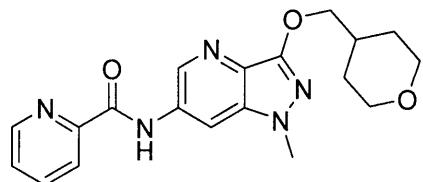
1-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-アミン(4)。化合物3(2.50g、6.90mmol、1.00当量)をDCM(69mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(36.7mL、479mmol、69.0当量)を加えた。LCMSによる完了の判定まで反応物を攪拌し、その時点で飽和重炭酸ナトリウムで中和し、3:1のCHCl<sub>3</sub>/IPA(2x)で抽出した。合わせた有機物を濃縮して、1.81g(99%)の粗生成物を得て、それをさらに精製することなしに使用した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83(d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66(d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.12(d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89-3.83(m, 2H), 3.63(s, 3H), 3.50-3.22(m, 4H), 2.10-1.98(m, 1H), 1.70-1.63(m, 2H), 1.38-1.26(m, 2H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 263.2。

【0203】

40

50

## 【化 8 4】



N-(1-メチル-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)ピコリンアミド(5)。化合物4(1.81g、6.90mmol、1.00当量)、ピコリン酸(849mg、6.90mmol、1.00当量)、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート)(3.15g、8.28mmol、1.20当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.01mL、34.5mmol、5.00当量)をDMF(40mL)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した(2回)。水性洗浄液を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空で濃縮した。0~70%ヘキサン/酢酸エチル使用のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、1.55g(61%)の表題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.09(s, 1H), 8.80-8.76(m, 2H), 8.59(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11(td, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.74-7.71(m, 1H), 4.23(d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89(dd, J = 3.7, 11.3 Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.41-3.37(m, 2H), 2.18-2.06(m, 1H), 1.72(dd, J = 1.9, 12.9 Hz, 2H), 1.44-1.32(m, 2H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 368.4。

## 【0204】

次の図表は、その構造、低分解能LCMS質量実測値(Agilent 1200シリーズ分析LCMS)、および浜松ホトニクスFDDS 7000でグルタメートの~EC<sub>20</sub>濃縮でのヒトmGlu<sub>4</sub>/Gqi5細胞のmGlu<sub>4</sub> PAM EC<sub>50</sub>(nM)を示している。

10

20

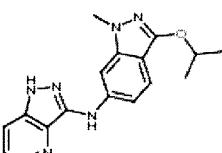
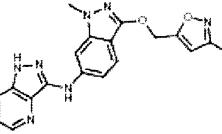
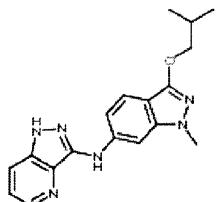
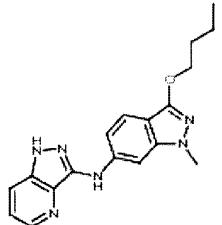
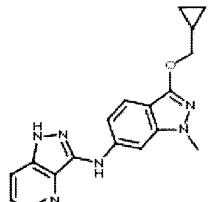
30

40

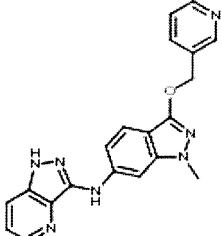
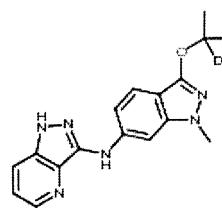
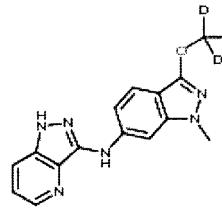
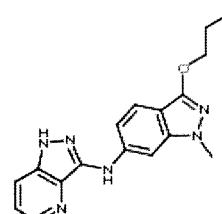
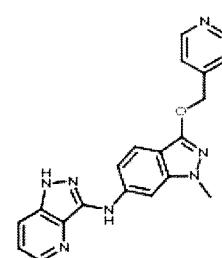
50

【表 1 - 1】

化合物	構造	ES-MS [M+1] <sup>+</sup>	mGlu4 PAM EC <sub>50</sub> (nM)
-----	----	--------------------------	---------------------------------

1		323.1	413 10
2		375.0	104
3		337.1	231 20
4		337.1	333 30
5		335.2	164 40 50

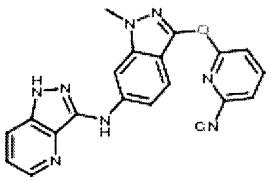
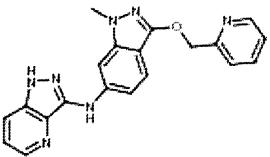
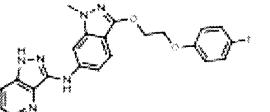
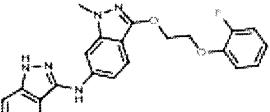
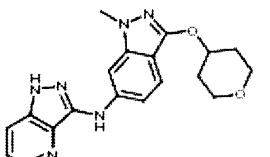
【表 1 - 2】

6		872.1	82.7	
7		311.0	356	10
8		298.2	294	20
9		323.1	171	30
10		372.2	65.7	40

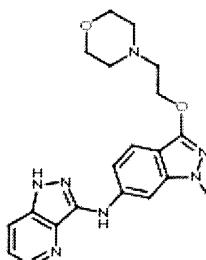
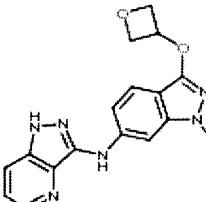
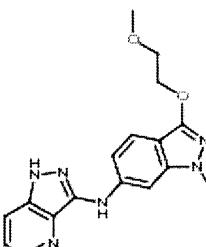
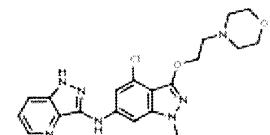
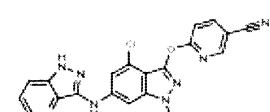
【表 1 - 3】

11		383.1	157	10
12		376.1	203	
13		363.1	175	20
14		379.0	85.6	30
15		383.1	184	40
				50

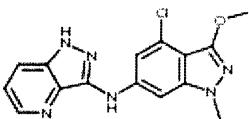
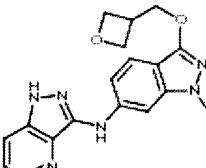
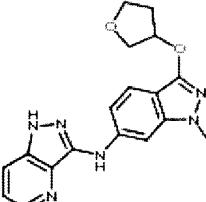
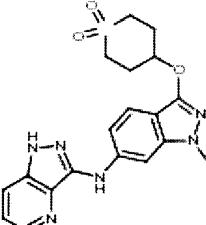
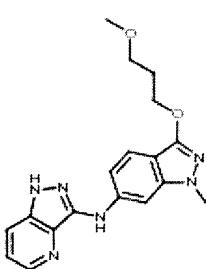
【表 1 - 4】

16		383.1	111	
17		372.2	462	10
18		419.1	852	20
19		419.1	483	30
20		365.2	45.4	40
				50

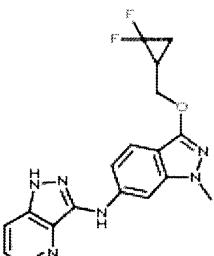
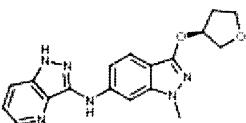
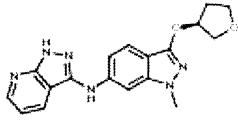
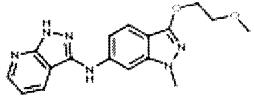
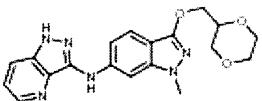
【表 1 - 5】

21		393.1	238	10
22		337.1	629	
23		339.4	380 (n=2)	20
24		428.0	322	30
25		416.9	482	40

【表 1 - 6】

26		329.0	707	
27		351.0	96.4	10
28		351.0	726	20
29		413.2	214	30
30		353.0	172	40

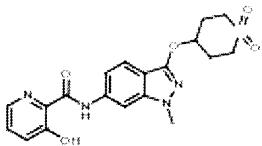
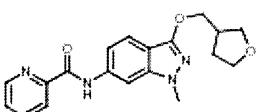
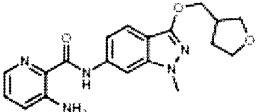
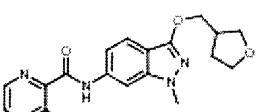
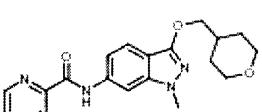
【表 1 - 7】

31		371.0	112	
				10
32		351.3	456	
				20
33		351.3	575	
				30
34		339.2	529	
				40
35		381.0	361	
				50

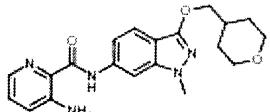
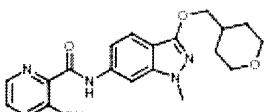
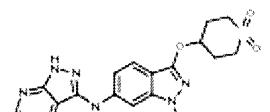
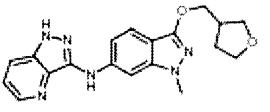
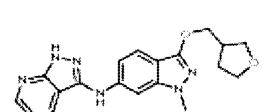
【表 1 - 8】

36		381.3	176 (n=2)	10
37		377.0	306	
38		377.0	601	20
39		400.8	417	
40		415.9	142	
			40	50

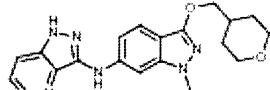
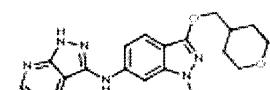
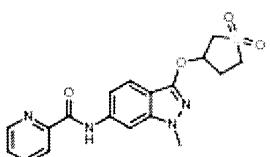
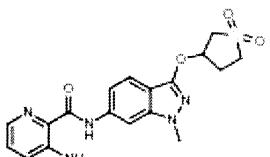
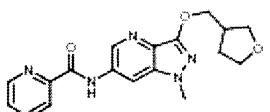
【表 1 - 9】

41		416.9	403	
42		353.0	81.2	10
43		368.0	75.4	20
44		369.0	53	30
45		367.0	63	40
				50

【表 1 - 10】

46		382.0	87.7	
47		383.0	36.8	10
48		412.9	335	20
49		365.0	30.5	30
50		365.0	135	40

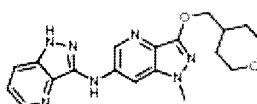
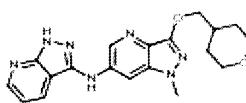
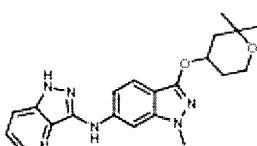
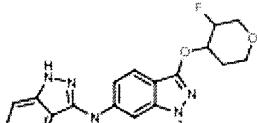
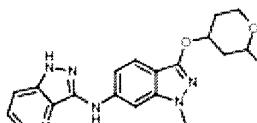
【表 1 - 11】

51		379.0	40.4	
52		379.0	157	10
53		387.3	272	20
54		402.4	117	30
55		354.0	873	40

【表 1 - 1 2】

56		369.0	86.8	
57		368.0	255	10
58		383.0	50.5	20
59		384.0	599	30
60		366.0	293	40
				50

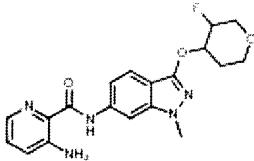
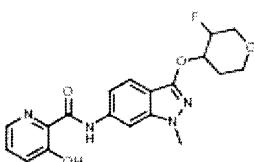
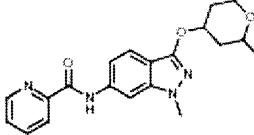
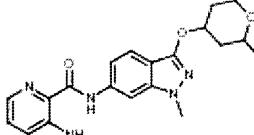
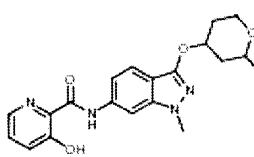
【表 1 - 13】

61		380.0	209	
62		380.0	353	10
63		393.0	169	20
64		383.0	89	30
65		379.0	134	40
				50

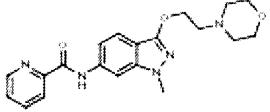
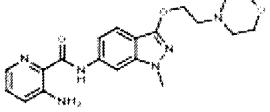
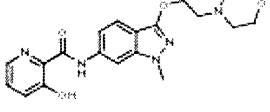
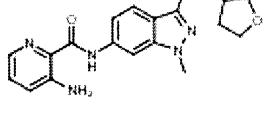
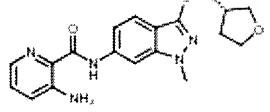
【表 1 - 14】

66		394.0	398	
67		381.0	80.2	10
68		396.0	131	20
69		397.0	117	30
70		371.0	84.7	40

【表 1 - 15】

71		386.0	125	10
72		387.0	132	
73		367.0	398	20
74		382.0	431	30
75		383.0	431	40

【表 1 - 16】

76		382.0	703	
77		397.0	133	10
78		398.0	255	20
79		368.4	27.3	30
80		368.4	36.9	40
				50

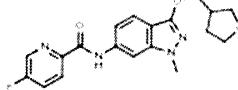
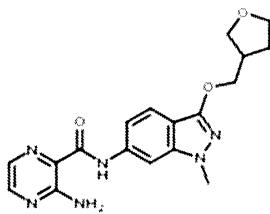
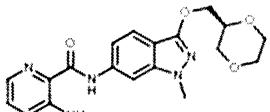
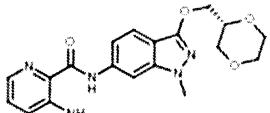
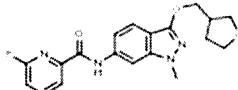
【表 1 - 17】

81		369.0	205	
82		384.0	66.1	10
83		369.0	120	20
84		369.0	166	30
85		367.0	170	40

【表 1 - 18】

86		382.0	182	
87		383.0	100	10
88		379.0	63.8	20
89		383.0	181	30
90		367.2	574	40
				50

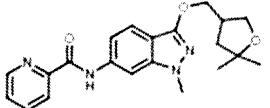
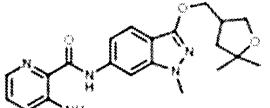
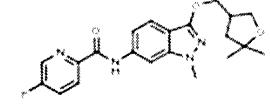
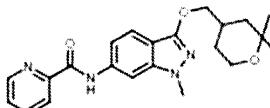
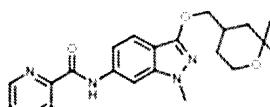
【表 1 - 19】

91		371.2	49.6	
92		369.4	115	10
93		384.4	30.5 (n=2)	20
94		384.4	58.7 (n=2)	30
95		371.0	211	40

【表 1 - 20】

96		356.0	339	10
97		371.0	505	
98		371.0	991	20
99		387.2	820	30
100		389.2	801	40
				50

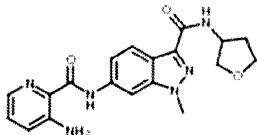
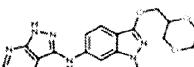
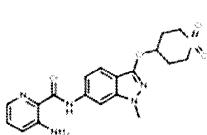
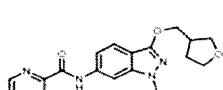
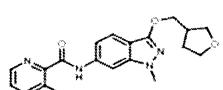
【表 1 - 21】

101		381.0	75.6	
102		396.0	109	10
103		399.0	297	20
104		395.0	58.8	30
105		410.0	127	40
			50	

【表 1 - 2 2】

106		413.0	277	10
107		395.0	45.1	
108		410.0	187	20
109		413.0	83.6	30
110		356.4	50.4	40
				50

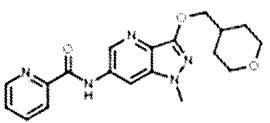
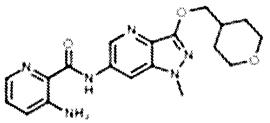
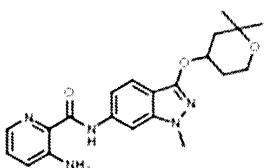
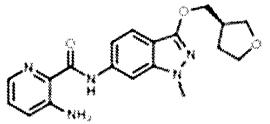
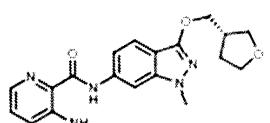
【表 1 - 2 3】

	構造	ES-MS [M+1] <sup>+</sup>	mGlu4 PAM EC <sub>50</sub> (nM)	
111		381.3	421	10
112		381.3	176 (n=2)	20
113		415.9	142	
114		353.0	81.2	30
115		368.0	75.4	40
				50

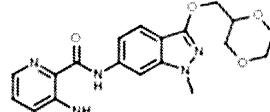
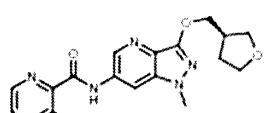
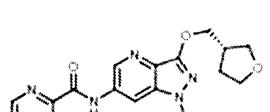
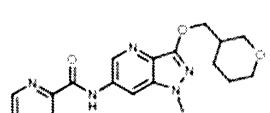
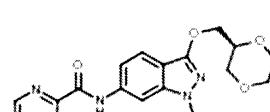
【表 1 - 2 4】

116		367.0	63	
117		382.0	87.7	10
118		383.0	36.8	20
119		402.4	117	30
120		369.0	86.8	40

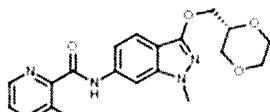
【表 1 - 25】

121		368.0	255	
122		383.0	50.5	10
123		396.0	131	20
124		368.0	27.3	30
125		368.0	36.9	40
				50

【表 1 - 2 6】

126		384.0	66.1	
127		369.0	120	10
128		369.0	166	20
129		383.0	181	30
130		384.4	24.6	40

【表 1 - 2 7】

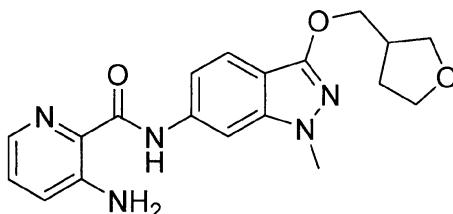
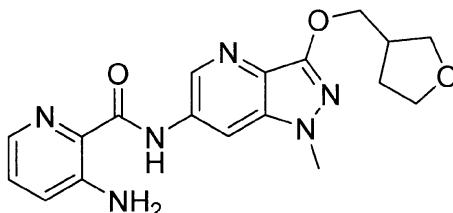
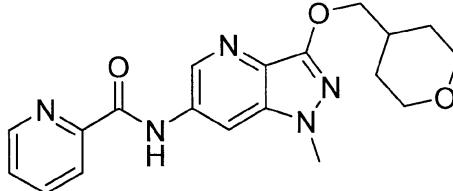
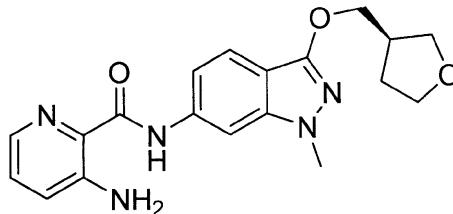
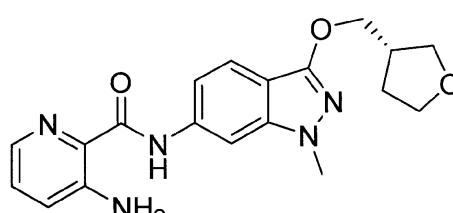
131		384.4	50.1
-----	---	-------	------

【0 2 0 5】

次の図表は、その構造、低分解能LCMS質量実測値 (Agilent 1200シリーズ分析LCMS)、および浜松ホトニクスFDDS 7000でグルタメートの~EC<sub>20</sub>濃縮でのヒトmGlu<sub>4</sub> / G

qi5細胞のmGlu<sub>4</sub> PAM EC<sub>50</sub> (nM) を示している。

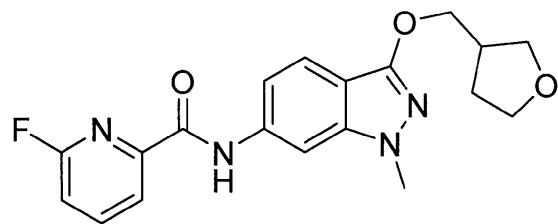
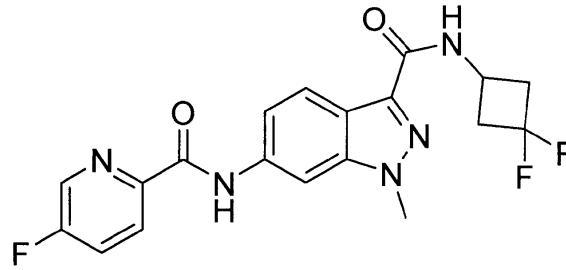
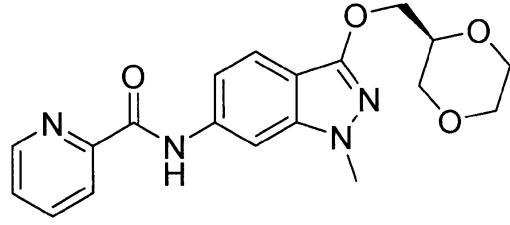
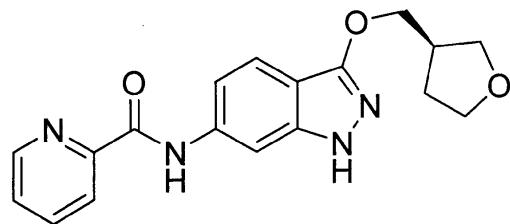
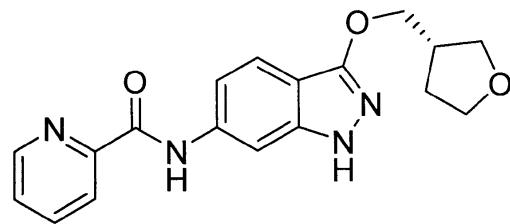
【表 2 - 1】

構造	hmGluR4 PAM EC <sub>50</sub> (nM)	脳・血漿 K <sub>p</sub>	
	75.4	3.09	10
	86.8	0.72	20
	394 (n=3)	1.51	
	27.3	2.47	30
	24.2 (n=2)	2.90	40
			50

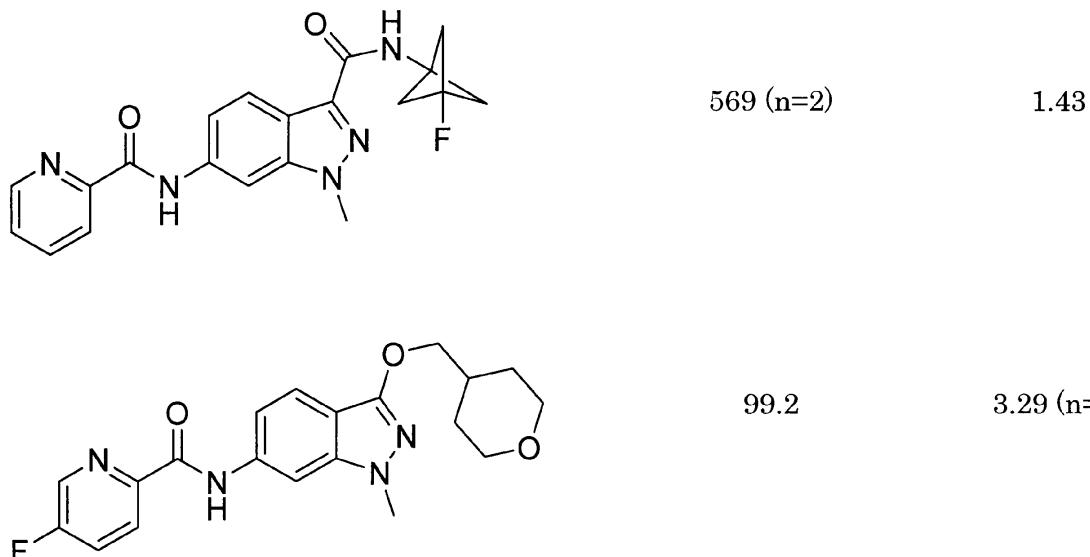
【表 2 - 2】

	120	1.84	10
	166	1.83	
	50.1 (n=5)	2.30	20
	58.7 (n=2)	1.88	30
	360	2.09	
			40
			50

【表 2 - 3】

	266 (n=2)	3.35	
	324	1.09	10
	119 (n=2)	1.47	20
	201 (n=2)	1.44	30
	228 (n=2)	1.42	40
			50

【表 2 - 4】



【 0 2 0 6 】

種々の修正および変更が、本発明の範囲または精神から逸脱することなく、本発明においてなされ得ることは、当業者に明らかであろう。本発明の他の実施態様は、本明細書の考慮および本明細書に開示される本発明の実施から当業者に明らかであろう。本明細書および実施例は、例示のみとして考慮され、本発明の真の範囲および精神は、以下の特許請求の範囲により示されていることが意図される。

( 0 2 0 7 )

他に指示がなければ、本明細書で用いられる、成分の量、反応条件のような性質等を表わす全ての数字は、全ての場合、「約」の用語によって修正されるとものとして理解されるべきである。したがって、それとは反対の指示がなければ、本明細書に示される数値パラメーターは、本発明によって決定されようとしている所望の性質に依存して変化し得る近似値である。

20

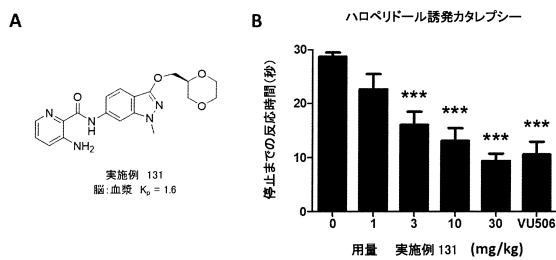
30

40

50

【図面】

【図1】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

	F I
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 K 45/00
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/444(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/444
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
	C 0 7 D 409/14 C S P
	C 0 7 D 519/00 3 1 1
	C 0 7 D 405/14

弁理士 甲斐 伸二

(74)代理人 100163407

弁理士 金子 裕輔

(74)代理人 100166936

弁理士 稲本 潔

(74)代理人 100174883

弁理士 富田 雅己

(74)代理人 100213849

弁理士 澄川 広司

(72)発明者 コン , ピー . ジェフリー

アメリカ合衆国、テネシー 37027、プレントウッド、グレイ ポイント コート 9012

(72)発明者 リンズリー , クレイグ ダブリュ .

アメリカ合衆国、テネシー 37027、プレントウッド、ワードリー パーク レーン 9281

(72)発明者 フエルツ , アンドリュー

アメリカ合衆国、テネシー 37027、プレントウッド、オーハス ドライブ 5677

(72)発明者 ニスウェンダー , コリーン エム .

アメリカ合衆国、テネシー 37027、プレントウッド、プランスウィック ドライブ 9634

(72)発明者 キャプスティック , ローリー エー .

アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、カーカランド ホール 305

(72)発明者 スピアリング , ポール ケー .

アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、カーカランド ホール 305

(72)発明者 ボリンジャー , ショーン

アメリカ合衆国、テネシー 37129、マーフリーズボロ、イライジャ ドライブ 2843

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2016/123629 (WO , A 1 )

国際公開第2008/061109 (WO , A 2 )

国際公開第2008/067121 (WO , A 2 )

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

C 0 7 D 4 0 1 /  
A 6 1 K 3 1 /  
C 0 7 D 4 7 1 /  
C 0 7 D 5 1 9 /  
C 0 7 D 4 0 9 /  
C 0 7 D 4 0 5 /  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )