(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2016-169231
(P2016-169231A)
(43)公開日　平成28年9月23日(2016.9.23)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 213/81	(2006.01)	C07D	213/81	CSP	4C055
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K	31/4545		4C063
A61K 31/506	(2006.01)	A61K	31/506		4C084
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C086
A61P 1/04	(2006.01)	A61P	1/04		4H039

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 228 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-123582 (P2016-123582)
(22)出願日　平成28年6月22日 (2016.6.22)
(62)分割の表示　特願2013-556618 (P2013-556618)の分割
原出願日　平成24年3月5日 (2012.3.5)
(31)優先権主張番号　61/449,017
(32)優先日　平成23年3月3日 (2011.3.3)
(33)優先権主張国　米国 (US)

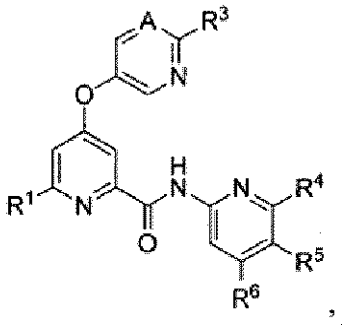
(71)出願人　512072577
ヴァンダービルト　ユニバーシティー
アメリカ合衆国　テネシー州　３７２４０　ナッシュヴィル　ウエスト　エンド　アヴェニュー　２２０１　カークランド　ホール　３０５　センター　フォー　テクノロジー　トランスファー　アンド　コマーシャリゼーション
(74)代理人　100086771
弁理士　西島　孝喜
(74)代理人　100088694
弁理士　弟子丸　健
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＭＧＬＵＲ５の負のアロステリック調節剤としての６－アルキル－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－４－アリールオキシピコリンアミド類似体ならびにそれを作製および使用する方法

(57)【要約】
【課題】ｍＧｌｕＲ５受容体に対する選択的な負のアロステリック調節剤を効果的に提供する方法および組成物を提供すること。
【解決手段】代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ５（ｍＧｌｕＲ５）の負のアロステリック調節剤、本化合物を作製するための合成方法、本化合物を含む薬学的組成物、ならびに本化合物および組成物を使用してグルタミン酸機能不全と関連する神経および精神障害を治療する方法を開示する。本要約書は、特定の技術分野において検索するための目通し手段として意図されており、本発明を限定することを意図するものではない。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式
【化１】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、

またはその薬学的に許容される塩であって、

前記化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、前記化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する前記応答と比較して、前記化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す、
化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
前記化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
前記化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
前記化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
前記化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項１に記載の化合物。

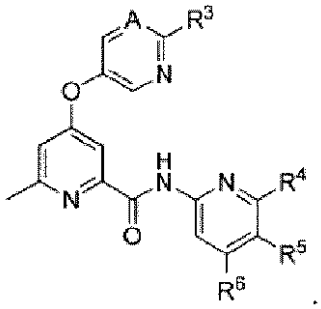
【請求項７】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
Ａは、ＣＲ^{2}である、請求項１～９のいずれかに記載の化合物。
【請求項１１】
Ｒ^{2}は、水素、ＣＮ、ハロゲン、およびメチルから選択される、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｒ^{2}は、水素である、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｒ^{2}は、メチルである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｒ^{2}は、ＣＮである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｒ^{2}は、ハロゲンである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１６】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１７】
前記ハロゲンは、クロロである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１８】
前記ハロゲンは、フルオロである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｒ^{2}は、水素、ＣＮ、クロロ、フルオロ、およびメチルから選択される、請求項１０に記載の化合物。
【請求項２０】
Ｒ^{2}は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ２ポリハロアルキルから選択される、請求項１０に記載の化合物。
【請求項２１】
Ａは、Ｎである、請求項１～９のいずれかに記載の化合物。
【請求項２２】
Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項１～２０のいずれかに記載の化合物。
【請求項２３】
Ｒ^{1}は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、およびシクロプロピルから選択される、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｒ^{1}は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_{2}$、およびＣＦ$_{3}$から選択される、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｒ^{1}は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_{2}$、およびシクロプロピルから選択される、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２６】

R^1は、メチル、エチル、およびCHF_2から選択される、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２７】
R^1は、メチル、エチル、およびCF_3から選択される、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２８】
R^1は、メチル、エチル、およびシクロプロピルから選択される、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２９】
R^1は、メチルである、請求項２３に記載の化合物。
【請求項３０】
R^1は、エチルである、請求項２３に記載の化合物。
【請求項３１】
R^1は、CHF_2である、請求項２３に記載の化合物。
【請求項３２】
R^1は、CF_3である、請求項２３に記載の化合物。
【請求項３３】
R^1は、シクロプロピルである、請求項２３に記載の化合物。
【請求項３４】
R^3は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３３のいずれかに記載の化合物。
【請求項３５】
R^3は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項３４に記載の化合物。
【請求項３６】
R^3は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項１～３３のいずれかに記載の化合物。
【請求項３７】
R^3は、水素、メチル、トリフルオロメチル、およびシクロプロピルから選択される、請求項３６に記載の化合物。
【請求項３８】
存在する場合のR^2およびR^3のうちの１つは、水素でなければならない、請求項１～３３のいずれかに記載の化合物。
【請求項３９】
R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３８のいずれかに記載の化合物。
【請求項４０】
R^4は、水素である、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項４１】
R^4、R^5、およびR^6のうちの１つは、水素でなければならない、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項４２】
R^4、R^5、およびR^6のうちの２つは、水素でなければならない、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項４３】
R^4およびR^5は、いずれも水素である、請求項４２のいずれかに記載の化合物。
【請求項４４】
R^4およびR^6は、いずれも水素である、請求項４２のいずれかに記載の化合物。
【請求項４５】
R^5およびR^6は、いずれも水素である、請求項４２のいずれかに記載の化合物。

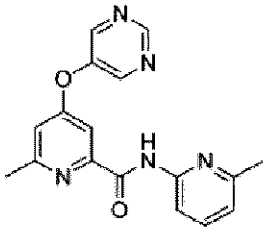
【請求項４６】
Ｒ[4]は、水素、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ[4]は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項４８】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
Ｒ[4]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項５０】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
Ｒ[4]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項５２】
Ｒ[4]は、水素、ハロゲン、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５３】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５４】
Ｒ[4]は、水素、クロロ、フルオロ、メチル、およびエチルから選択される、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５５】
Ｒ[4]は、水素、メチル、およびエチルから選択される、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５６】
Ｒ[4]は、水素、クロロ、およびフルオロから選択される、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５７】
Ｒ[5]は、水素である、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項５８】
Ｒ[5]は、水素、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項５９】
Ｒ[5]は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項６０】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
Ｒ[5]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項６２】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
Ｒ[5]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項６４】
Ｒ[5]は、水素、ハロゲン、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される、請求項６３に記

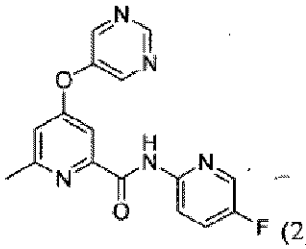
載の化合物。
【請求項６５】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項６３に記載の化合物。
【請求項６６】
R^5は、水素、クロロ、フルオロ、ＣＮ、メチル、トリフルオロメチル、およびエチルから選択される、請求項６３に記載の化合物。
【請求項６７】
R^5は、水素、メチル、トリフルオロメチル、およびエチルから選択される、請求項６３に記載の化合物。
【請求項６８】
R^5は、水素、ＣＮ、クロロ、およびフルオロから選択される、請求項６３に記載の化合物。
【請求項６９】
R^6は、水素である、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項７０】
R^6は、水素、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項７１】
R^6は、水素、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項７２】
R^6は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項７３】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
R^6は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項７５】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項７４に記載の化合物。
【請求項７６】
前記ハロゲンは、フルオロである、請求項７４に記載の化合物。
【請求項７７】
R^6は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項７８】
R^6は、水素、ハロゲン、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される、請求項７７に記載の化合物。
【請求項７９】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８０】
前記ハロゲンは、フルオロである、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８１】
R^6は、水素、クロロ、フルオロ、ＣＮ、およびメチルから選択される、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８２】
R^6は、水素、フルオロ、ＣＮ、およびメチルから選択される、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８３】

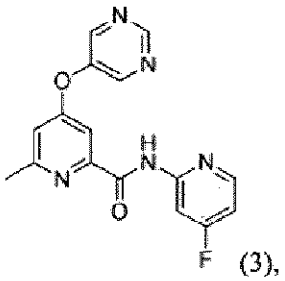
R^6は、水素、ＣＮ、およびメチルから選択される、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８４】
R^6は、水素、ＣＮ、クロロ、およびフルオロから選択される、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８５】
R^6は、水素、ＣＮ、およびフルオロから選択される、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８６】
R^6は、水素、ＣＮ、フルオロ、およびメチルから選択される、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８７】
R^6は、水素、ＣＮ、クロロ、フルオロ、およびメチルから選択される、請求項７７に記載の化合物。
【請求項８８】
R^4は、水素であり、R^5およびR^6のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項８９】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項８８に記載の化合物。
【請求項９０】
R^5およびR^6のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される、請求項８８に記載の化合物。
【請求項９１】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項９０に記載の化合物。
【請求項９２】
R^5およびR^6のそれぞれは、独立して、クロロ、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される、請求項９０に記載の化合物。
【請求項９３】
R^5およびR^6のそれぞれは、独立して、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される、請求項９０に記載の化合物。
【請求項９４】
R^5は、水素であり、R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。
【請求項９５】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項９４に記載の化合物。
【請求項９６】
R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される、請求項９４に記載の化合物。
【請求項９７】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項９６に記載の化合物。
【請求項９８】
R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、クロロ、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される、請求項９６に記載の化合物。
【請求項９９】
R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される、請求項９６に記載の化合物。
【請求項１００】
R^6は、水素であり、R^4およびR^5のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項１～３９のいずれかに記載の化合物。

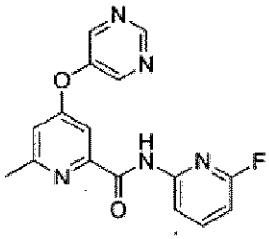
【請求項１０１】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項１００に記載の化合物。
【請求項１０２】
R^4およびR^5のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される、請求項１００に記載の化合物。
【請求項１０３】
前記ハロゲンは、クロロまたはフルオロである、請求項１０２に記載の化合物。
【請求項１０４】
R^4およびR^5のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される、請求項１０２に記載の化合物。
【請求項１０５】
R^4およびR^5のそれぞれは、独立して、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される、請求項１０２に記載の化合物。
【請求項１０６】
式
【化２】

によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０７】

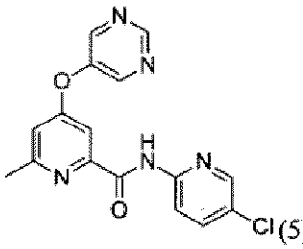
【化３】

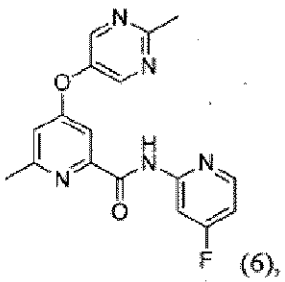

(1),

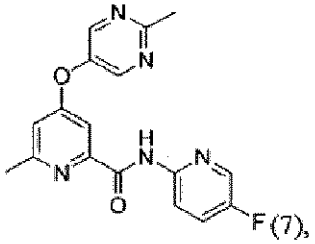

(2),

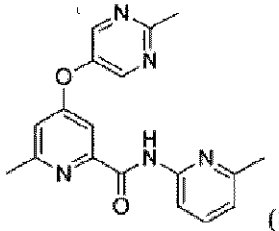

(3),

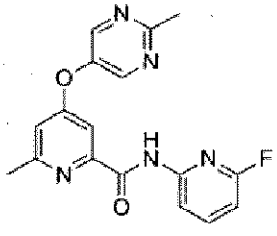

(4),

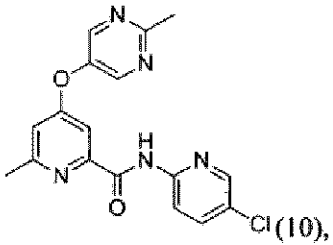

(5),

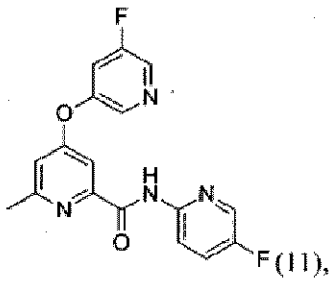

(6),

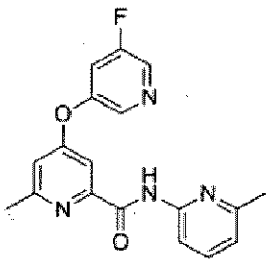

(7),

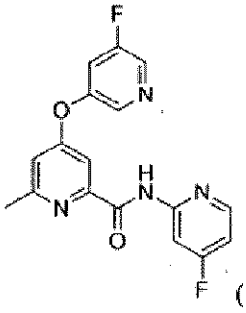

(8),

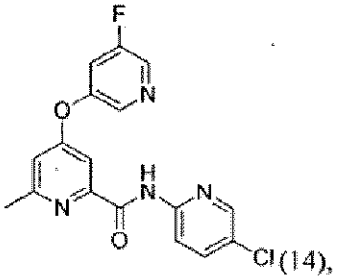

(9),

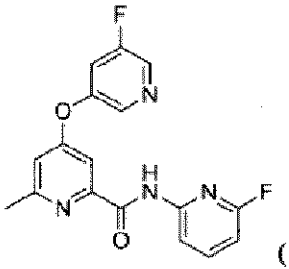

(10),

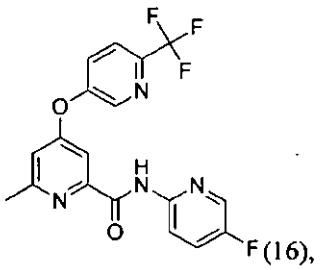

(11),

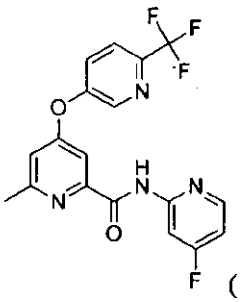

(12),

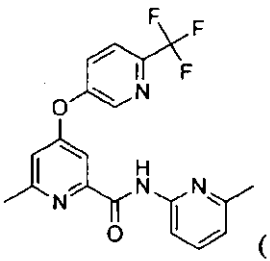

(13),

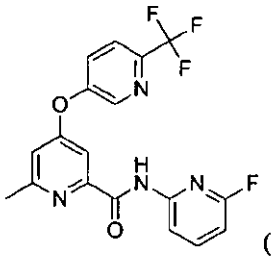

(14),

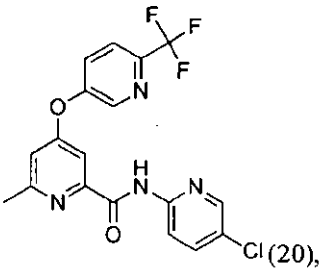

(15),

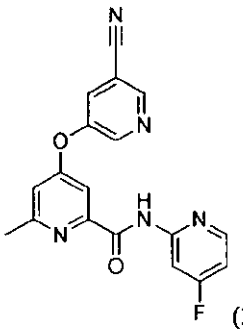

(16),

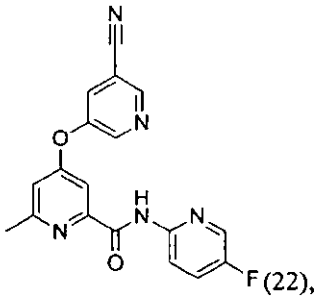

(17),

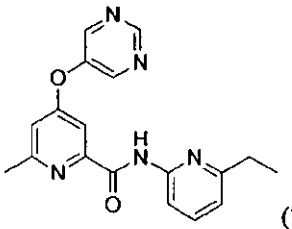

(18),

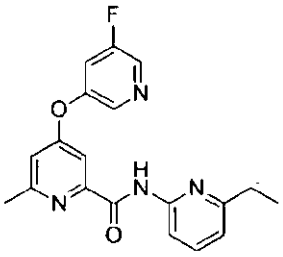

(19),

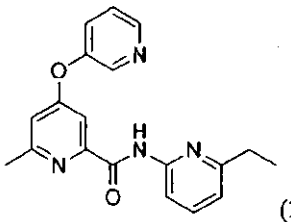

(20),

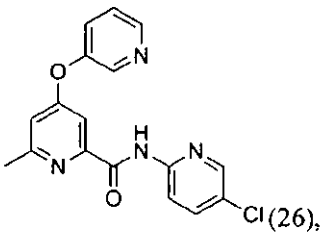

(21),

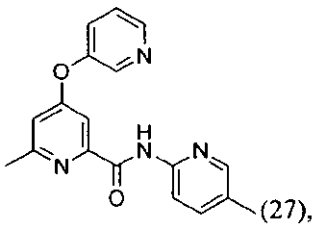

(22),

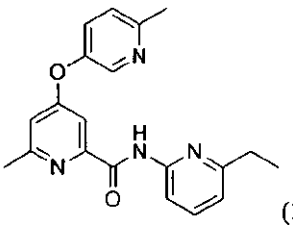

(23),

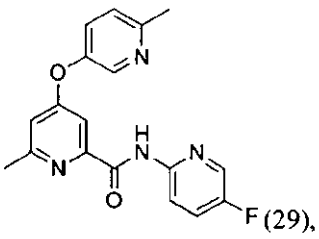

(24),

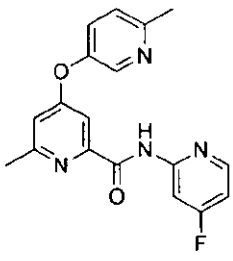

(25),

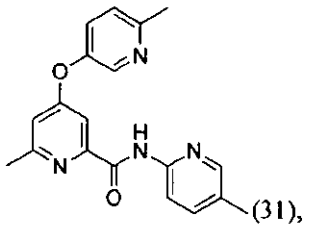

(26),

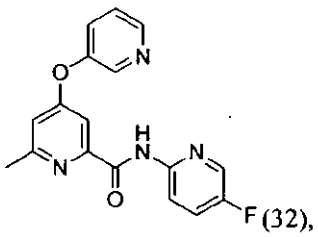

(27),

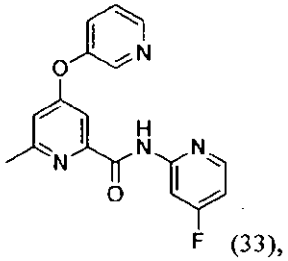

(28),

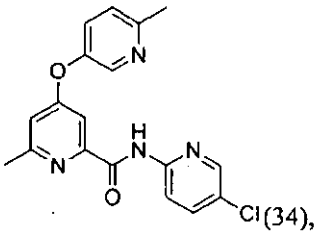

(29),

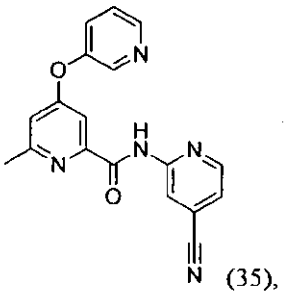

(30),

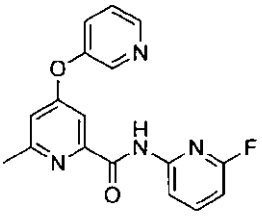

(31),

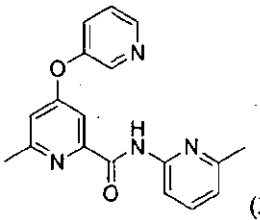

(32),

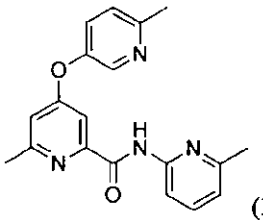

(33),

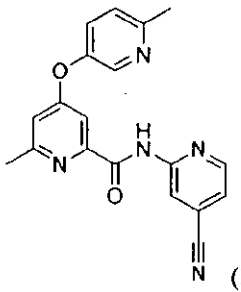

(34),

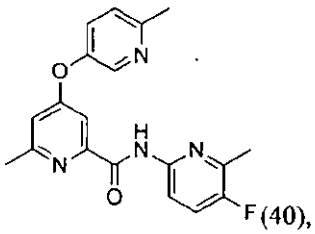

(35),

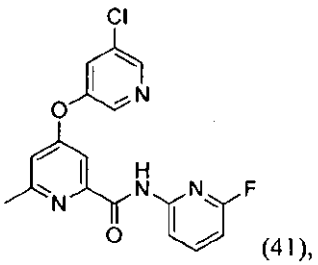

(36),

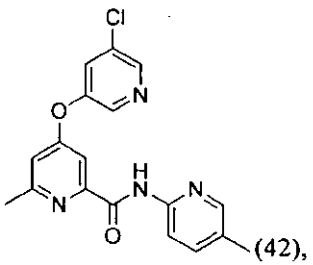

(37),

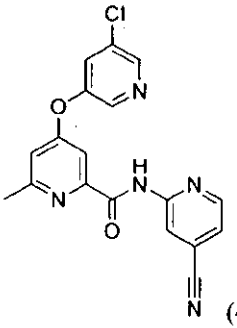

(38),

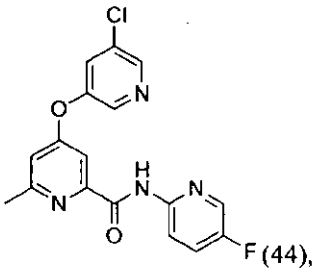

(39),

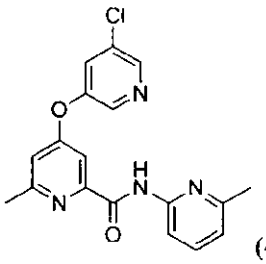

(40),

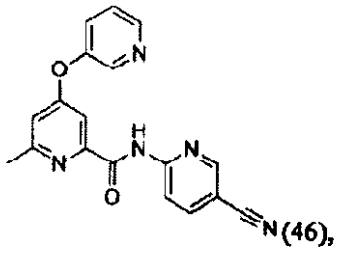

(41),

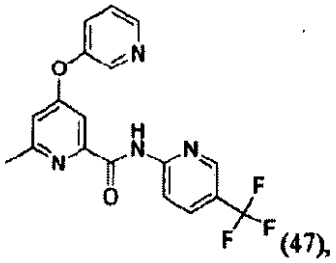

(42),

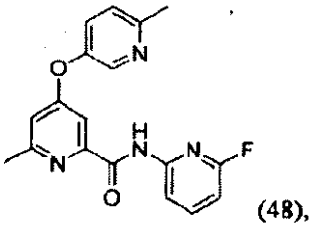

(43),

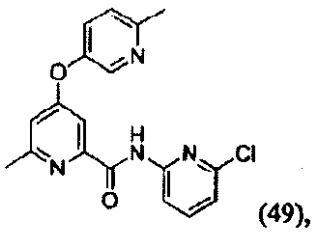

(44),

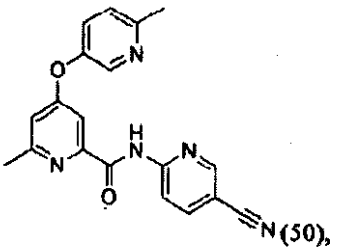

(45),

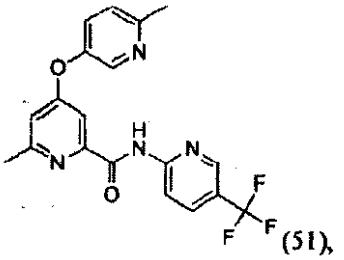

(46),

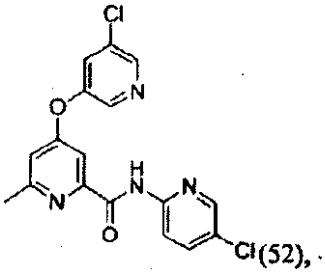

(47),

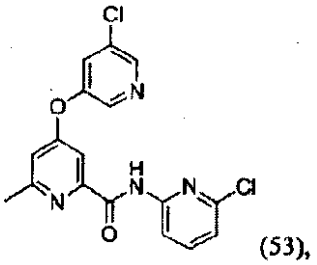

(48),

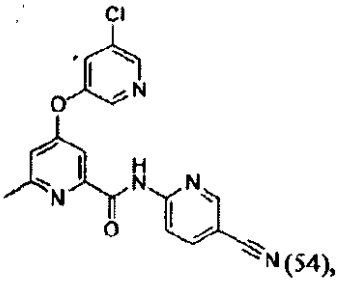

(49),

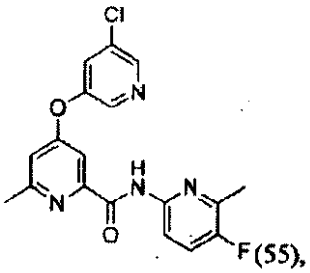

(50),

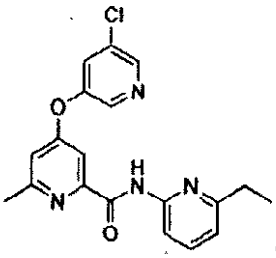

(51),

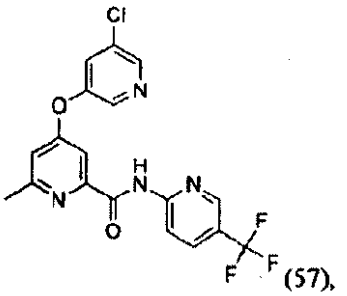

(52),

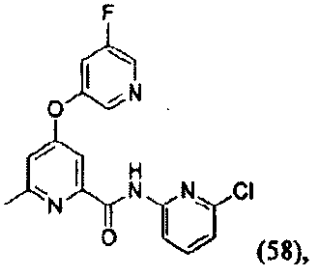

(53),

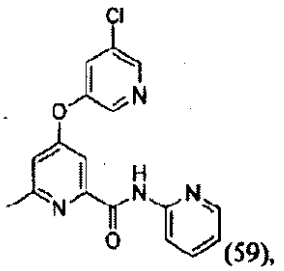

(54),

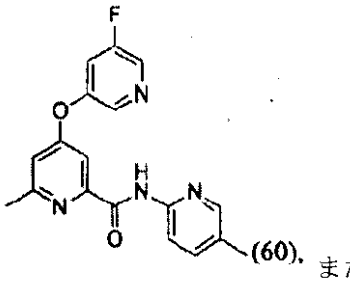

(55),

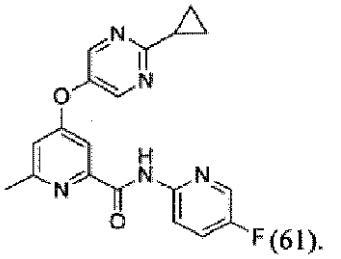

(56),


(57),


(58),


(59),


(60), または

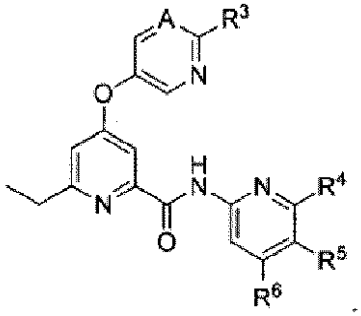

(61).

から選択される、請求項１０６に記載の化合物。

【請求項１０８】

式

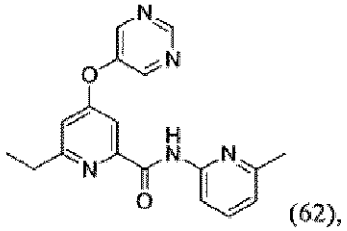
【化４】

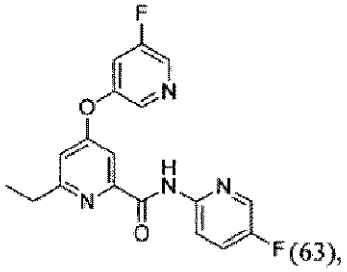


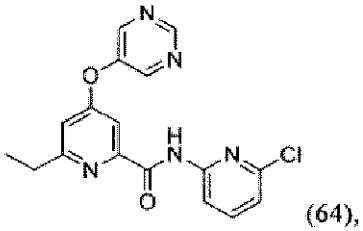
によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

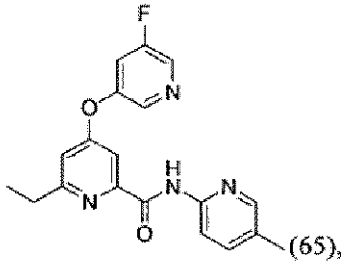
【請求項１０９】

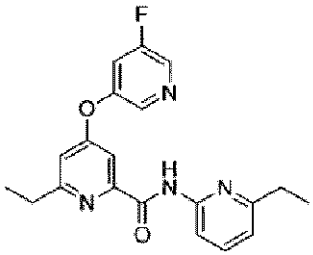
【化５】

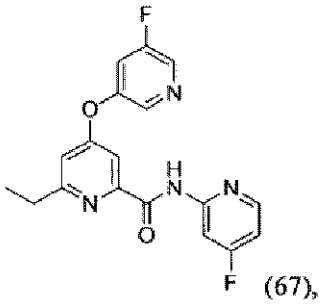

(62),

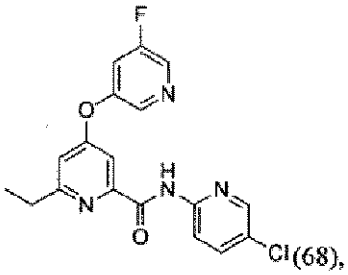

(63),

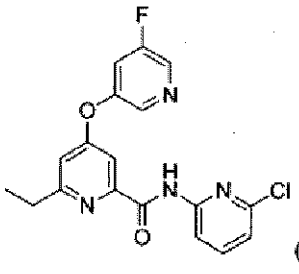

(64),

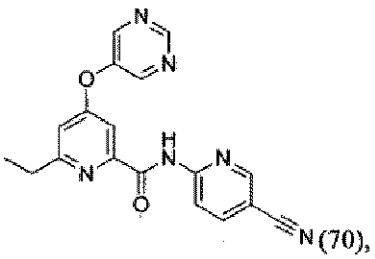

(65),

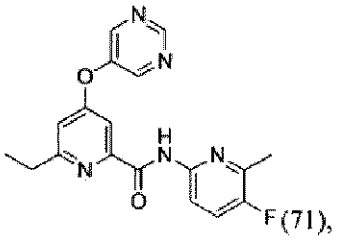

(66),

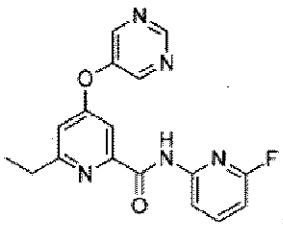

(67),

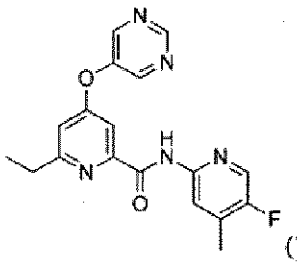

(68),

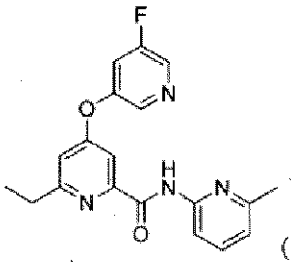

(69),

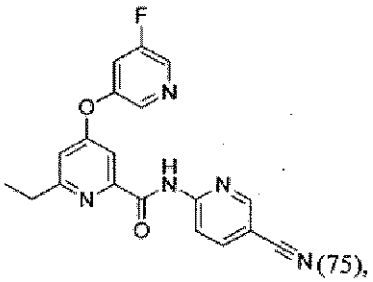

(70),

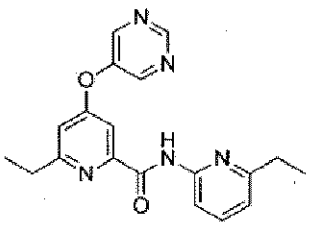

(71),

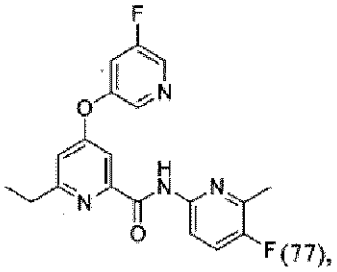

(72),

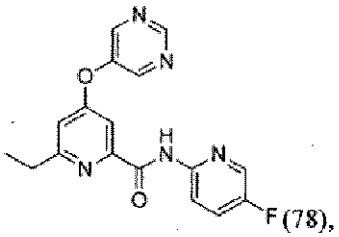

(73),

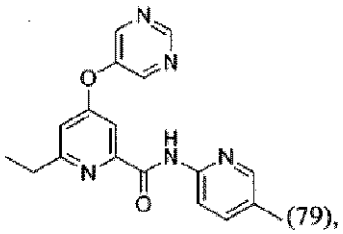

(74),

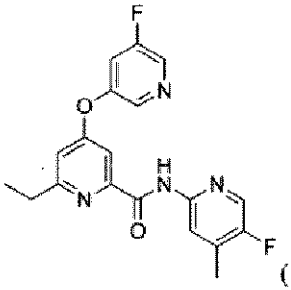

(75),

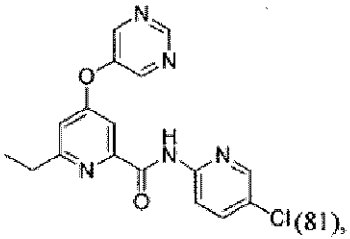

(76),

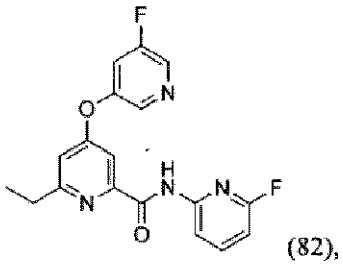

(77),

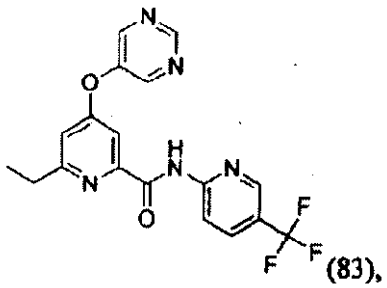

(78),


(79),

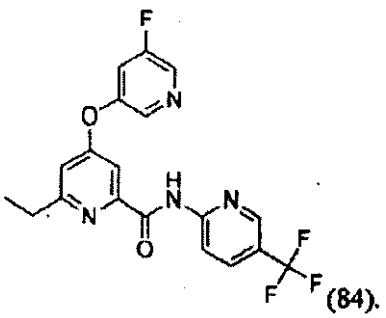

(80),


(81),


(82),


(83),

または

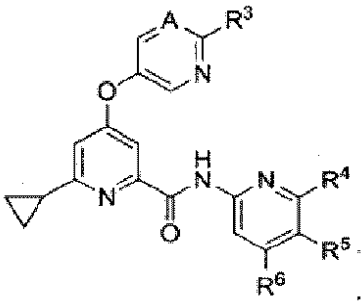

(84).

から選択される、請求項１０８に記載の化合物。

【請求項１１０】

式

【化６】

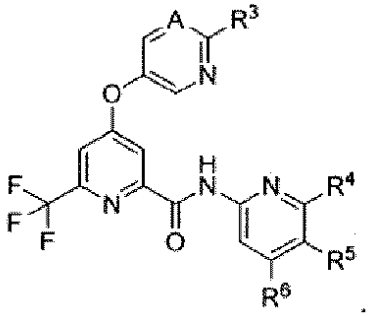


によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１１】

式

【化７】

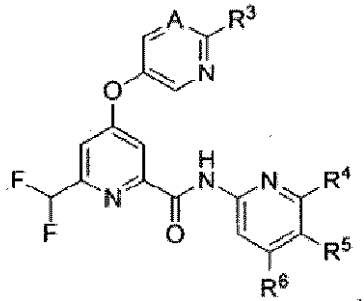


によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１２】

式

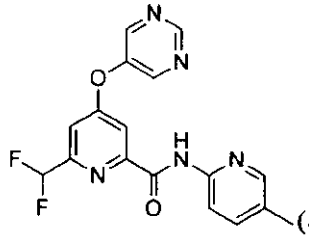
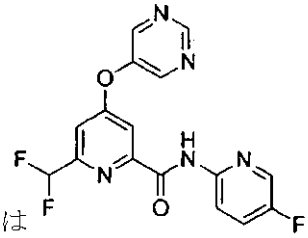
【化８】



によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１３】

【化９】

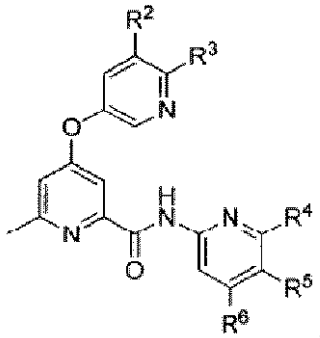

(85),または

(86).

から選択される、請求項１１２に記載の化合物。

【請求項１１４】

式

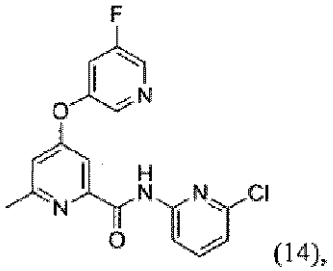
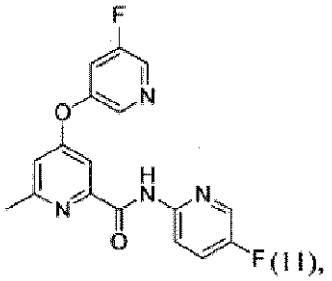
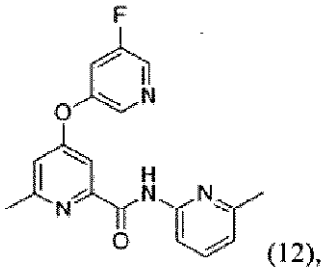
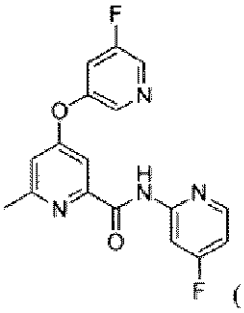
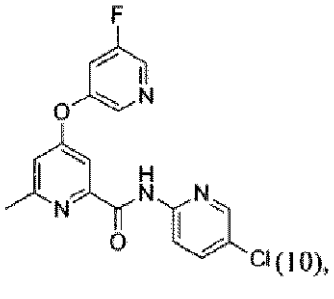
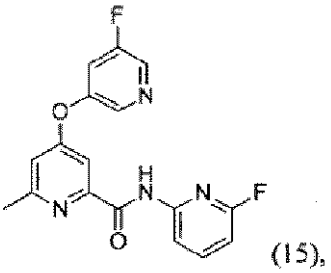
【化１０】

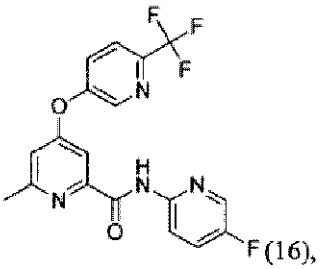


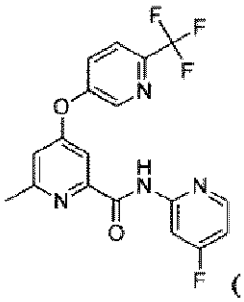
によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

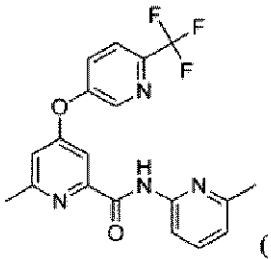
【請求項１１５】

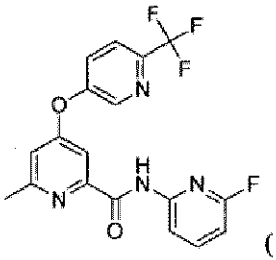
【化１１】

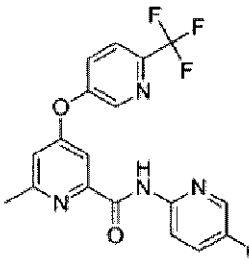

(14),

(11),

(12),

(13),

(10),

(15),

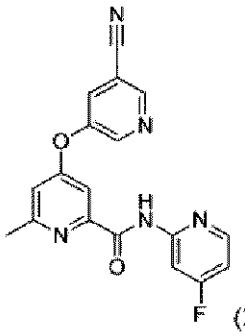

(16),

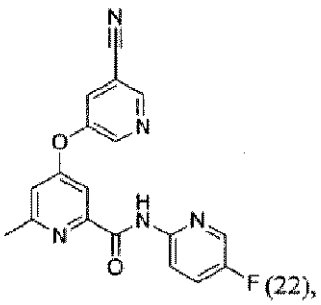

(17),

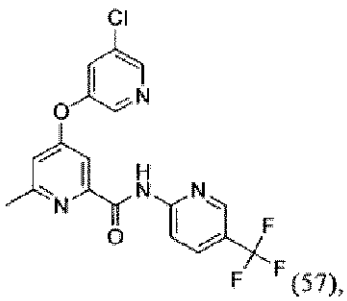

(18),

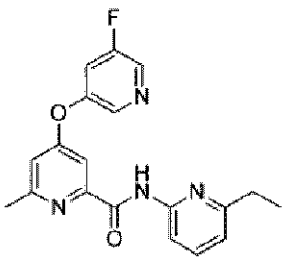

(19),

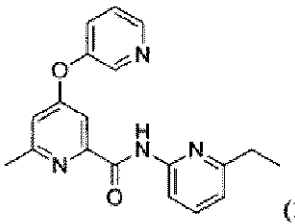

(20),

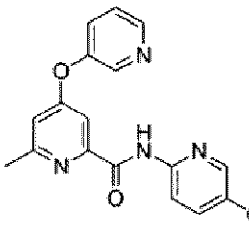

(22),

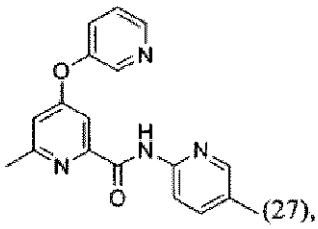

(22),

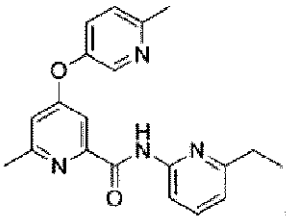

(57),

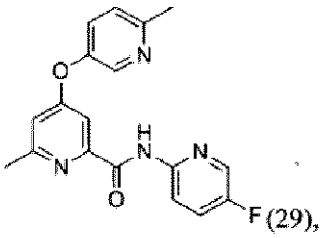

(56),

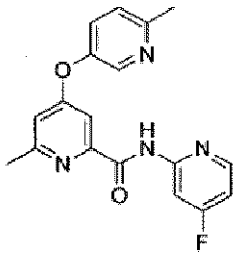

(25),

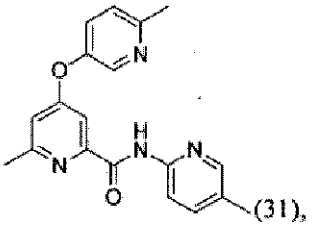

(26),

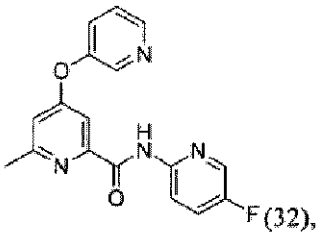

(27),

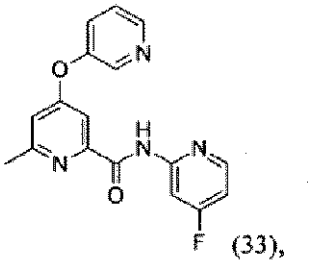

(28),

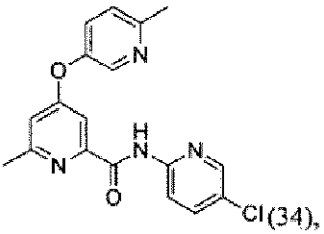

(29),

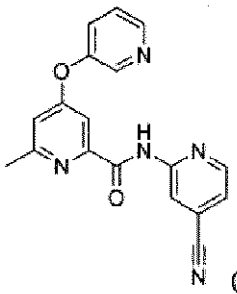

(30),

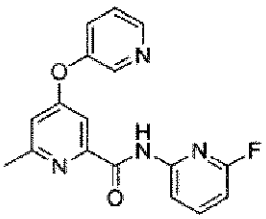

(31),

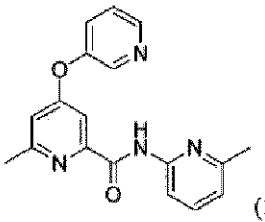

(32),

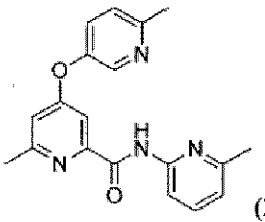

(33),

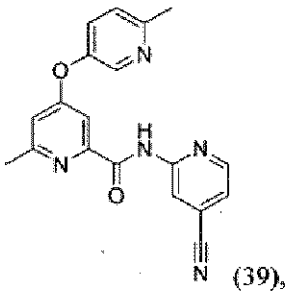

(34),

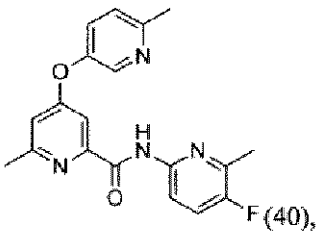

(35),

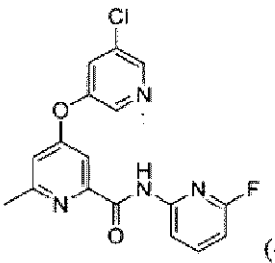

(36),

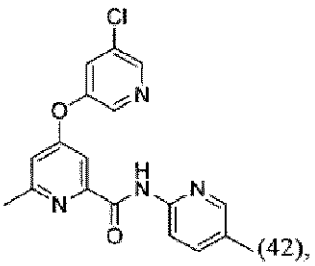

(37),

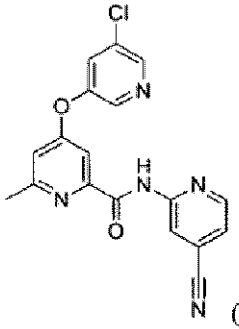

(38),

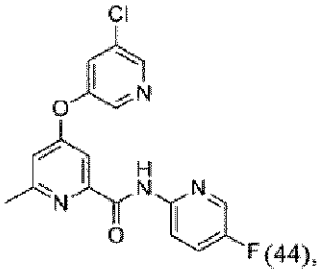

(39),

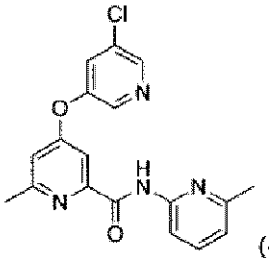

(40),

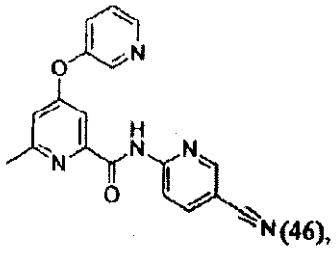

(41),

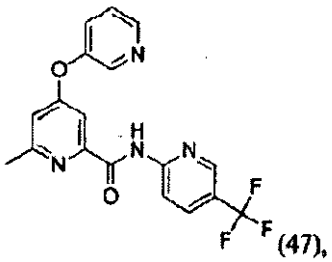

(42),

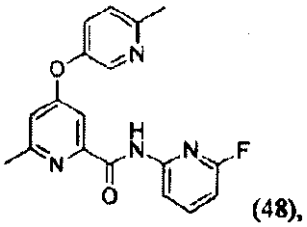

(43),

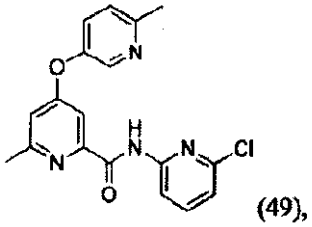

(44),

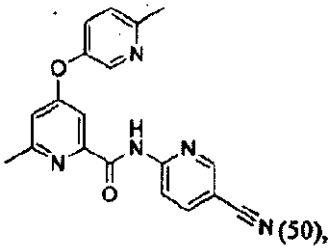

(45),

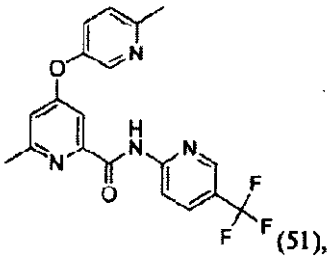

(46),

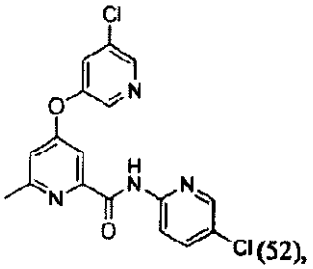

(47),

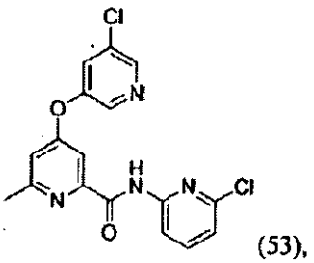

(48),

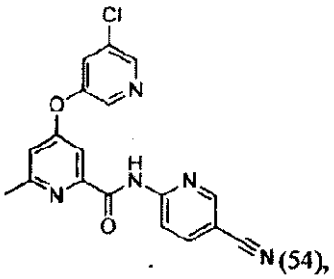

(49),

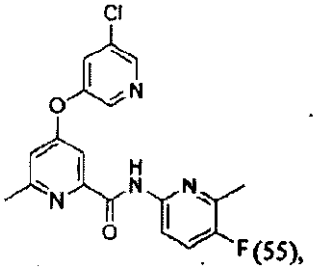

(50),

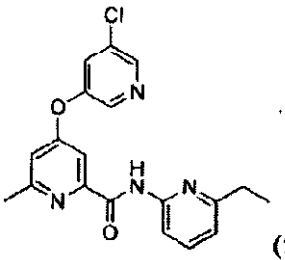

(51),

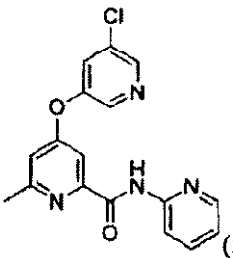

(52),

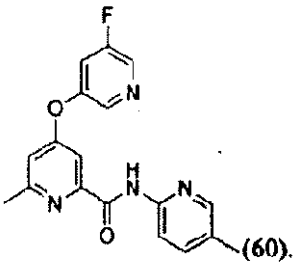

(53),


(54),


(55),


(56),


(59), または

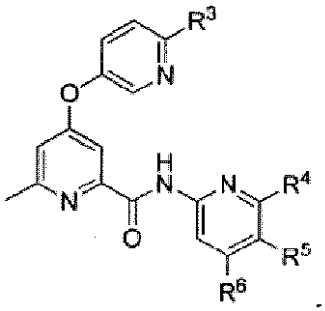

(60).

から選択される、請求項０に記載の化合物。

【請求項１１６】

式

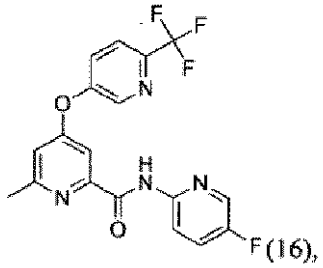
【化１２】

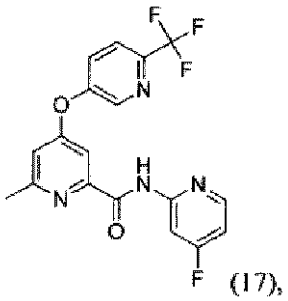


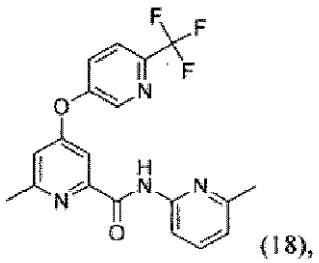
によって表される構造を有する、請求項０に記載の化合物。

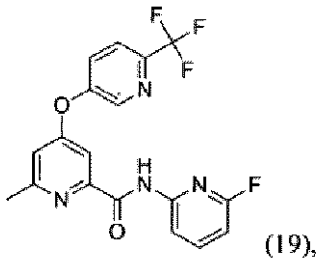
【請求項１１７】

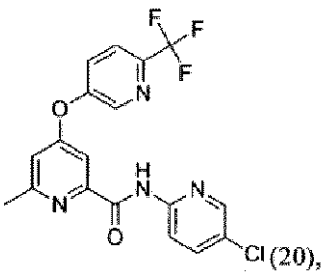
【化１３】

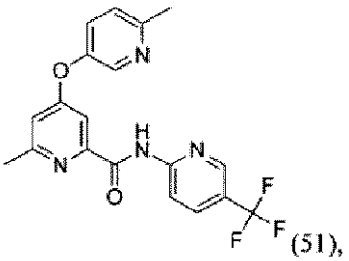

(16),

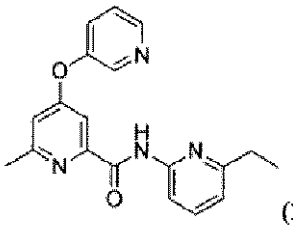

(17),

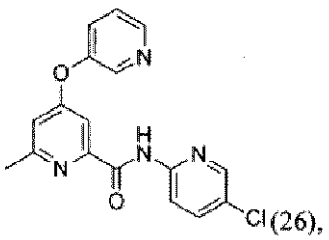

(18),

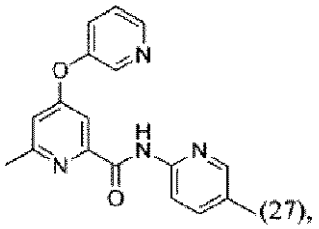

(19),

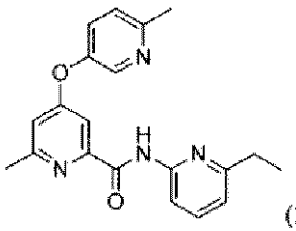

(20),

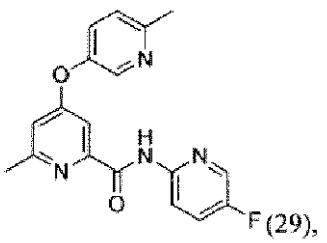

(51),

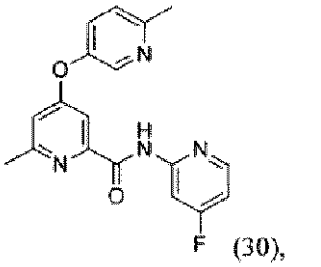

(25),

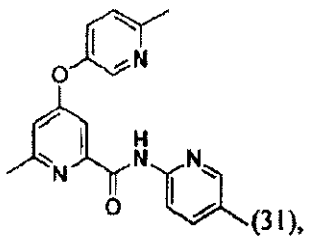

(26),

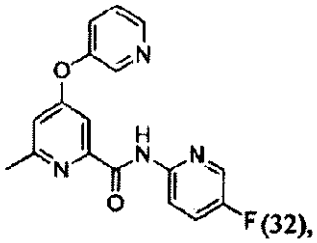

(27),

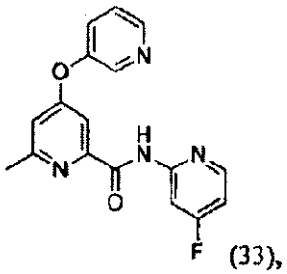

(28),

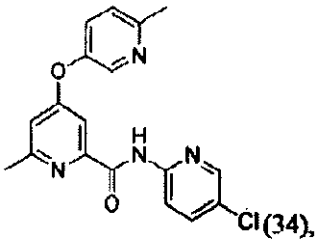

(29),

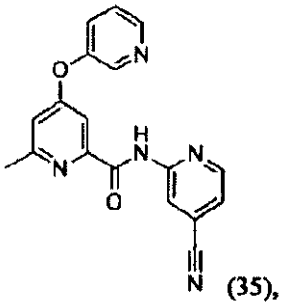

(30),

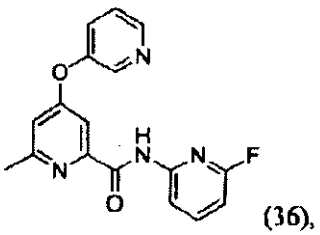

(31),

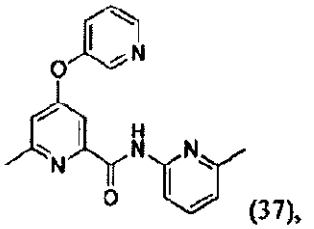

(32),

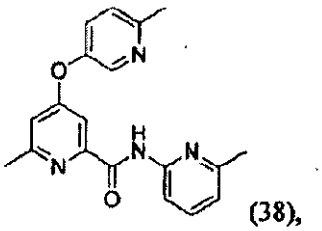

(33),

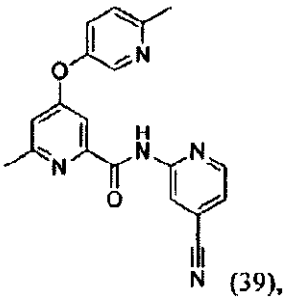

(34),

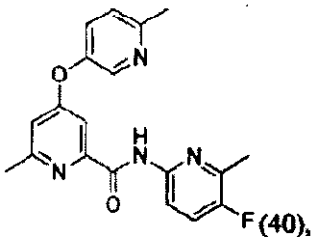

(35),

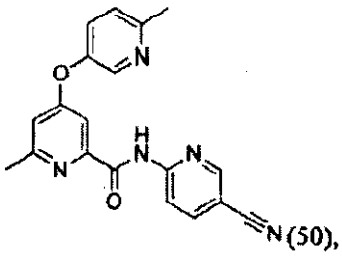

(36),

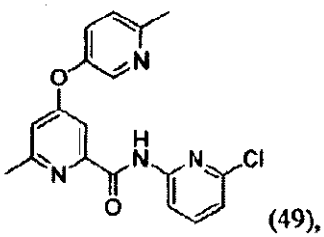

(37),

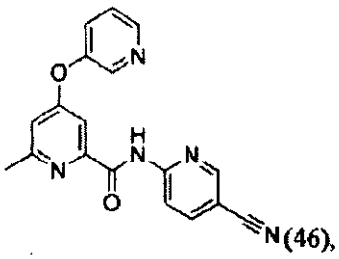

(38),

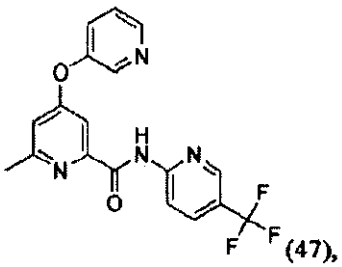

(39),

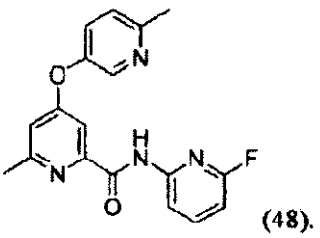

(40),


(50),


(49),


(46),


(47),


(48),

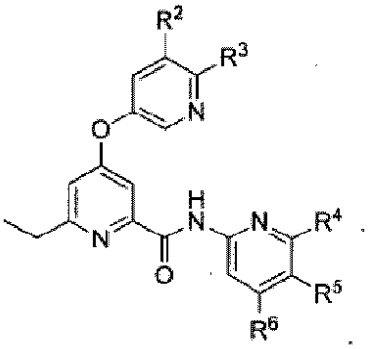
または

から選択される、請求項１１６に記載の化合物。

【請求項１１８】

式

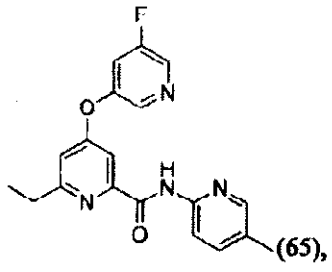
【化１４】

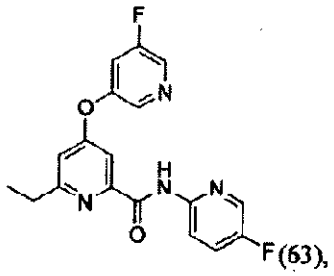


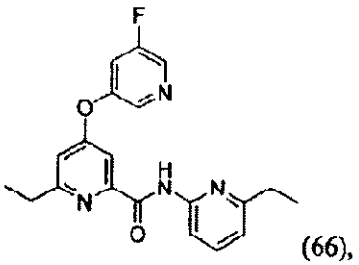
によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

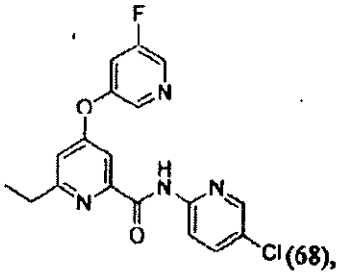
【請求項１１９】

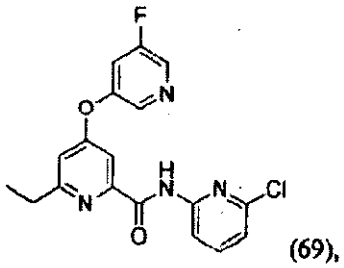
【化１５】

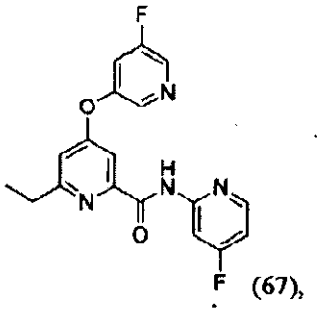

(65),

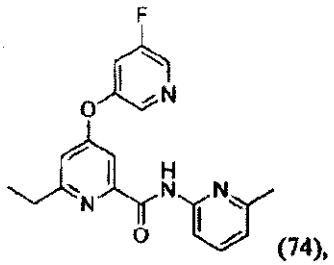

(63),

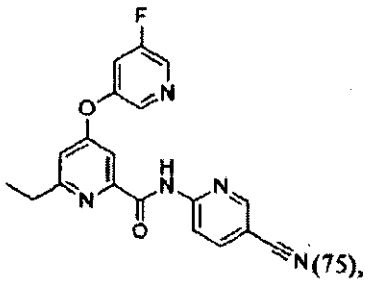

(66),

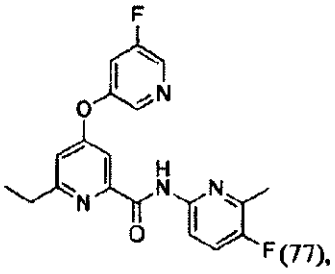

(68),

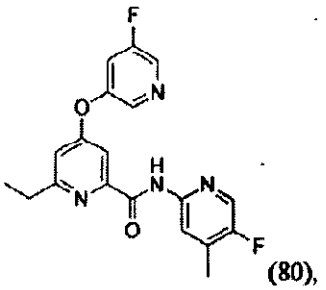

(69),

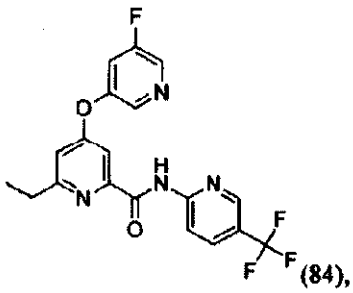

(67),

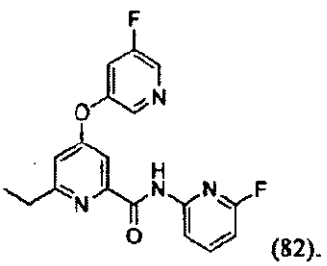

(74),


(75),

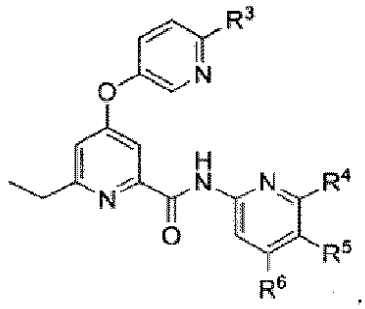
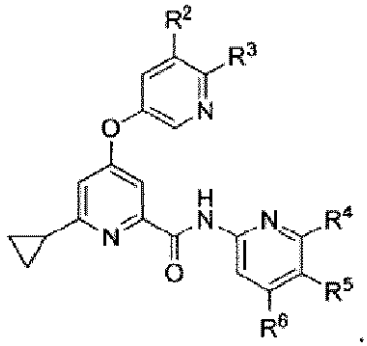
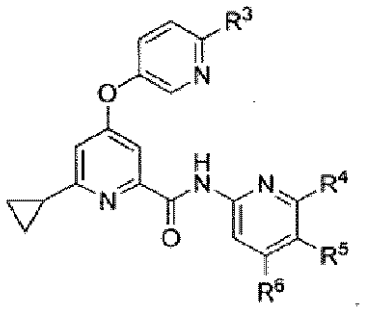

(77),


(80),

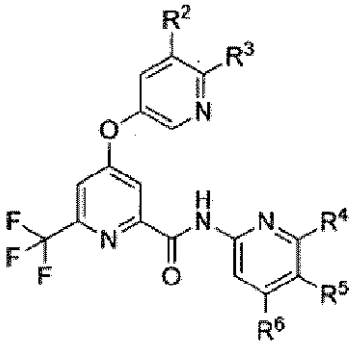

(84),


(82).

または

から選択される、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２０】
式
【化１６】

によって表される構造を有する、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２１】
式
【化１７】

によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１２２】
式
【化１８】

によって表される構造を有する、請求項１２１に記載の化合物。
【請求項１２３】
式

【化１９】

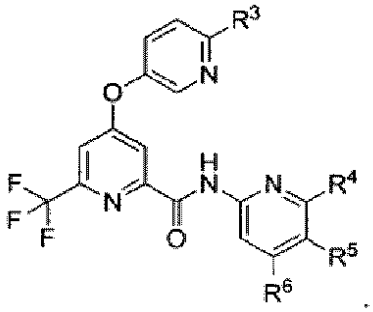


によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２４】

式

【化２０】

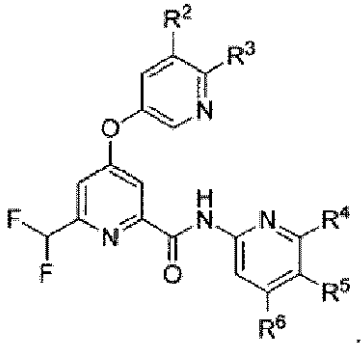


によって表される構造を有する、請求項１２３に記載の化合物。

【請求項１２５】

式

【化２１】

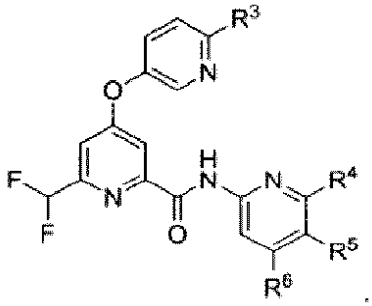


によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２６】

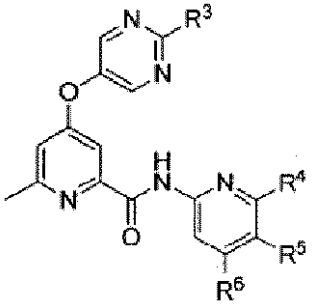
式

【化２２】

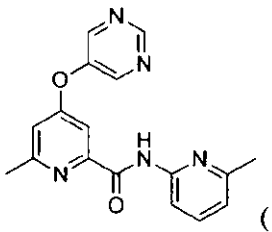


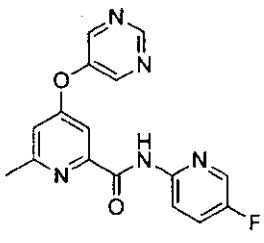
によって表される構造を有する、請求項１２５に記載の化合物。

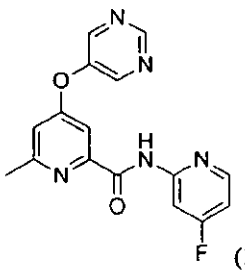
【請求項１２７】
式
【化２３】

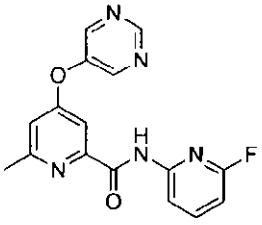


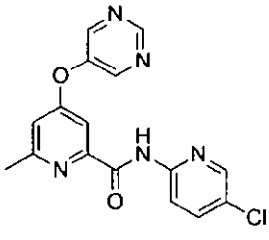
によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１２８】
【化２４】

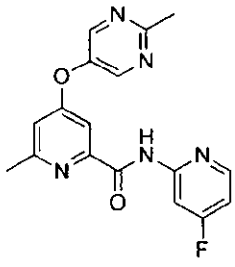

(1),

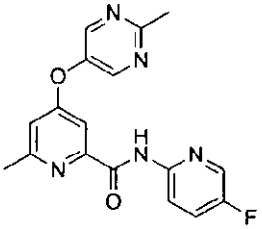

(2),

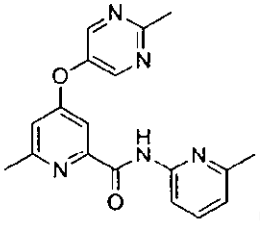

(3),

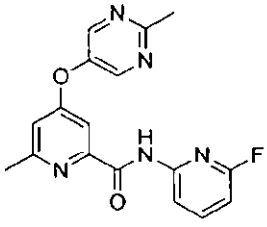

(4),

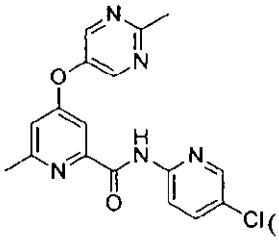

(5),

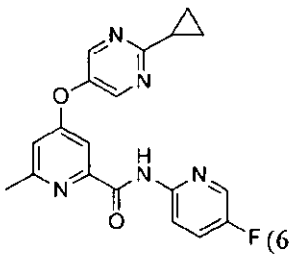

(6),

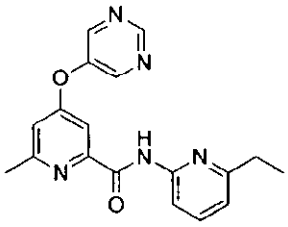

(7),


(8),


(9),

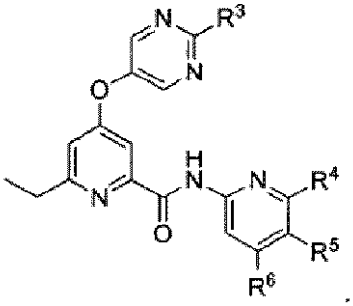

(10),


(61), または


(25).

から選択される、請求項１２７に記載の化合物。
【請求項１２９】
式

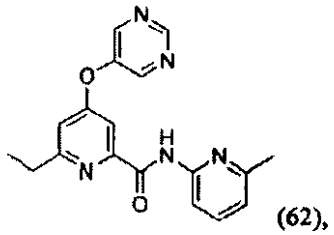
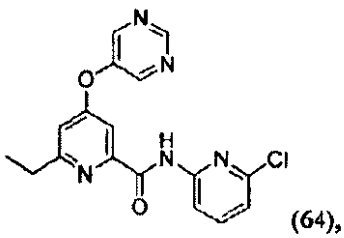
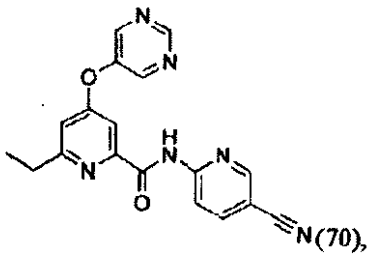
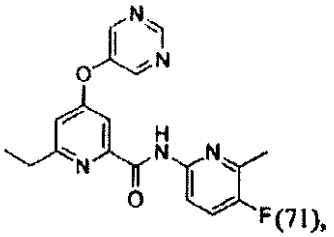
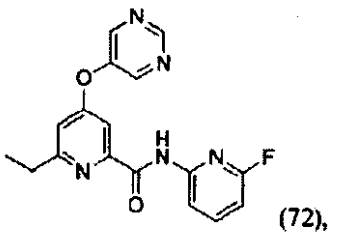
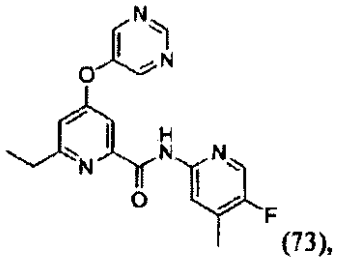
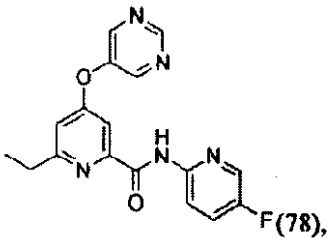
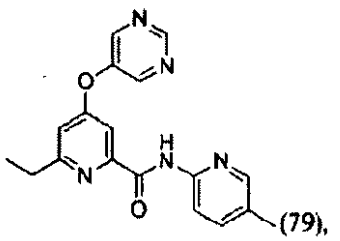
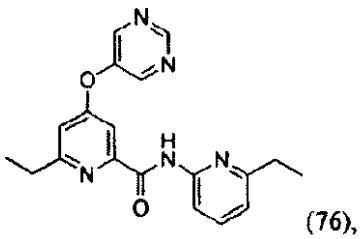
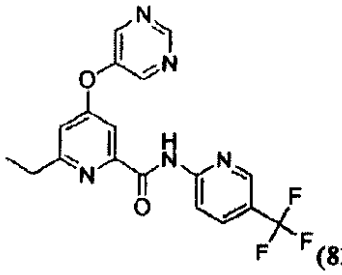
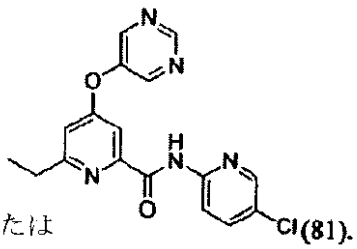
【化２５】



によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３０】

【化２６】

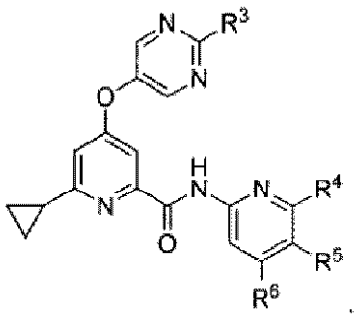

(62),

(64),

(70),

(71),

(72),

(73),

(78),

(79),

(76),

(83), または

(81).

から選択される、請求項１２９に記載の化合物。

【請求項１３１】

式

【化２７】

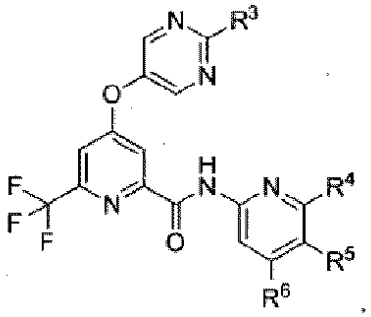


によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３２】

式

【化２８】

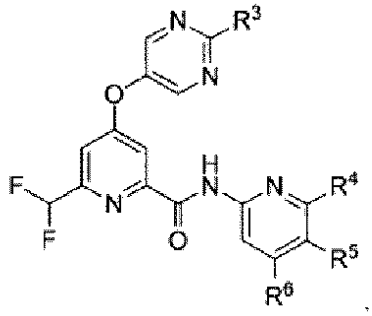


によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３３】

式

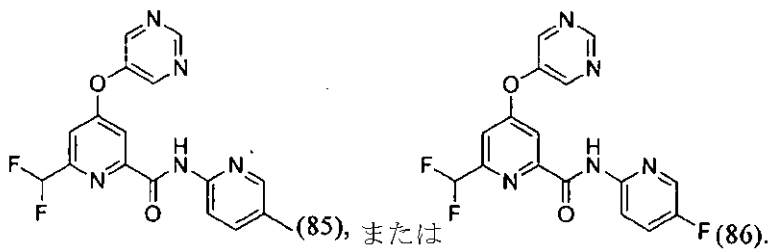
【化２９】



によって表される構造を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３４】

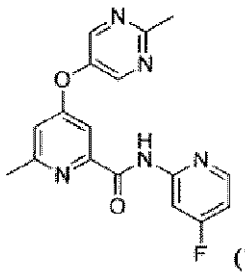
【化３０】

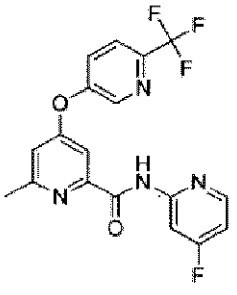


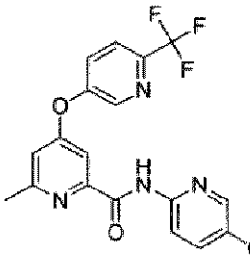
から選択される、請求項１３３に記載の化合物。

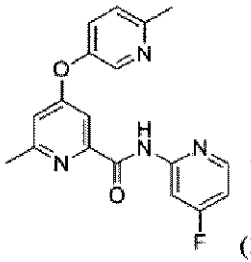
【請求項１３５】

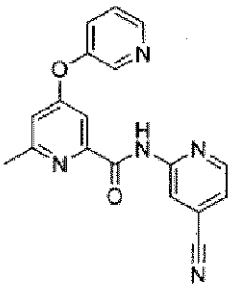
【化３１】

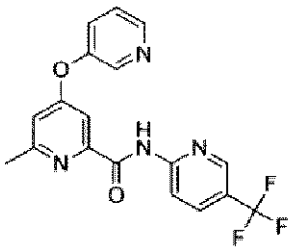

(7),

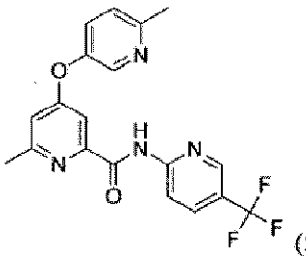

(17),

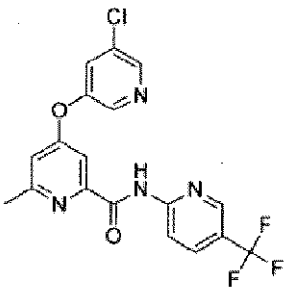

(20),

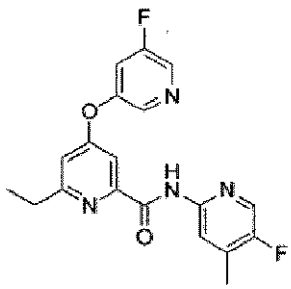

(30),

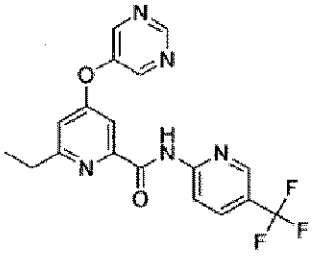

(35),


(47),

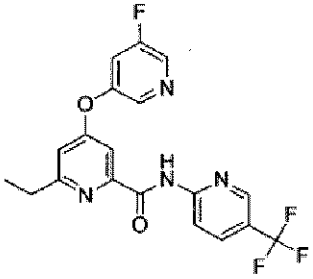

(51),


(57),

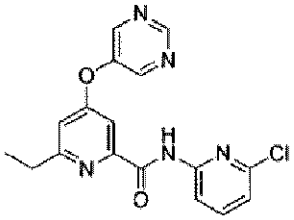

(80),



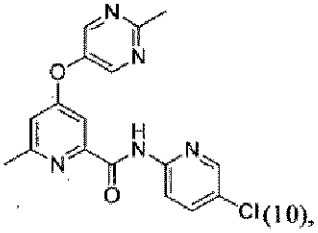
(83),



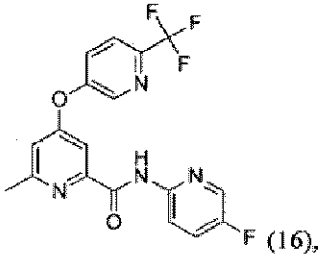
(84),



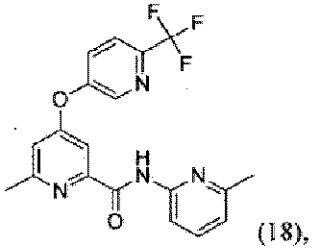
(64),



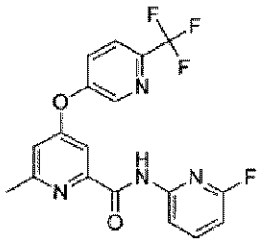
(10),



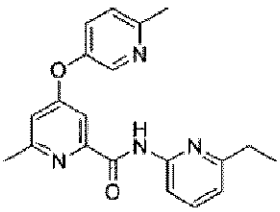
(16),



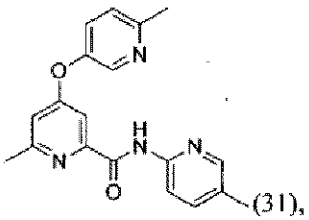
(18),



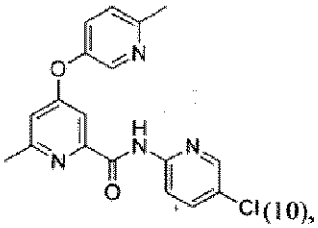
(19),



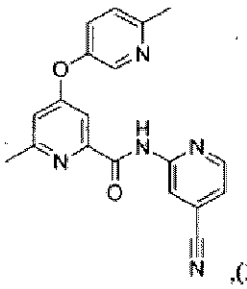
(28),



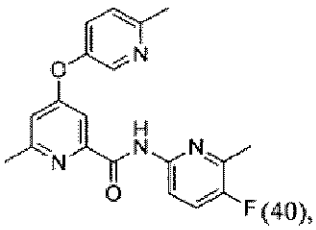
(31),



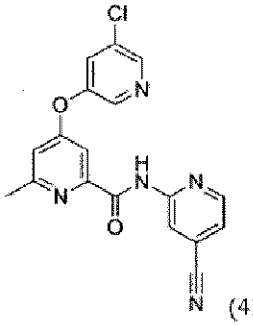
(10),



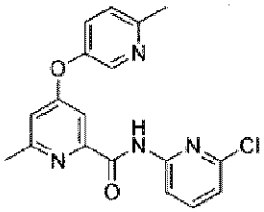
,(39)



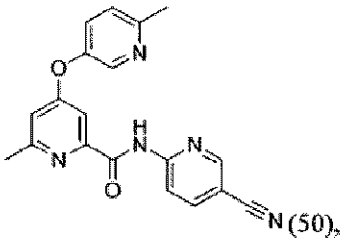
(40),



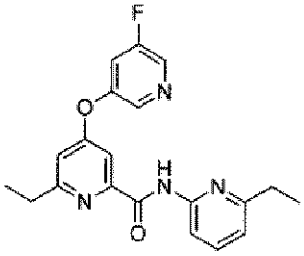
(43),

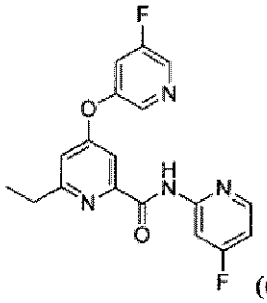


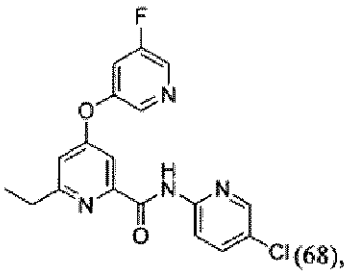
(49),

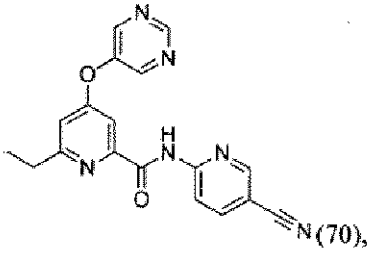


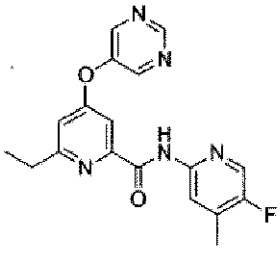
(50),

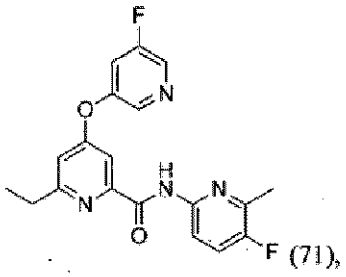

(66),

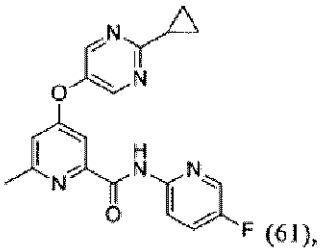

(67),

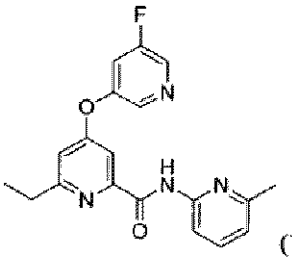

(68),

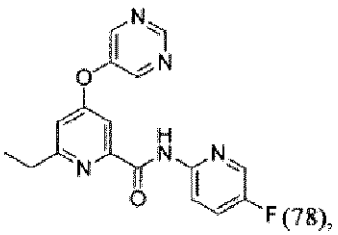

(70),

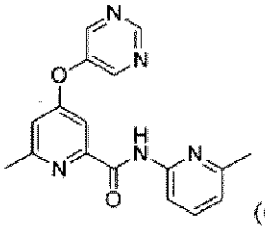

(80),

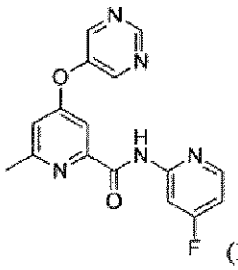

(71),

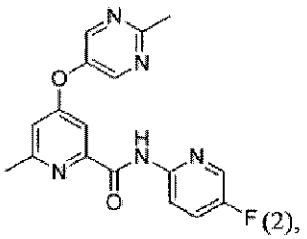

(61),

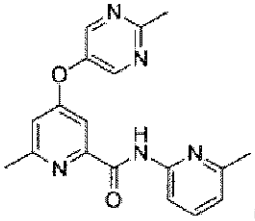

(74),

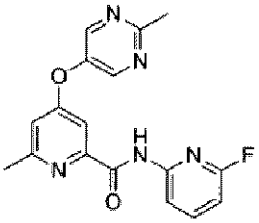

(78),

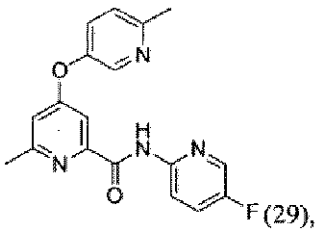

(62),

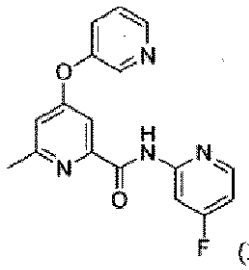

(3),

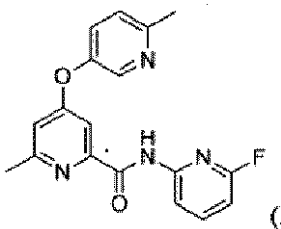

(2),

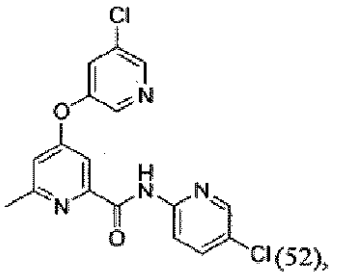

(8),

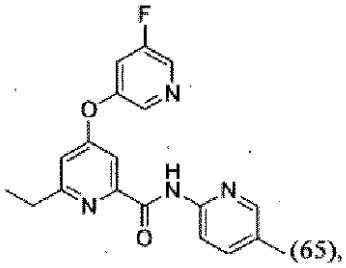

(9),

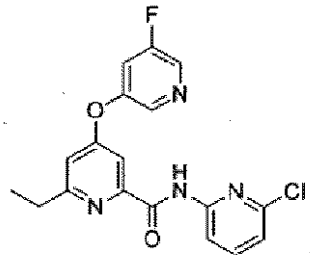

(29),

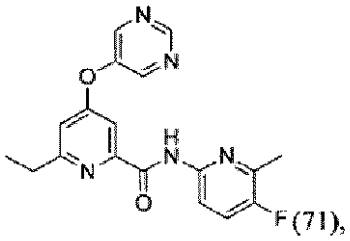

(33),

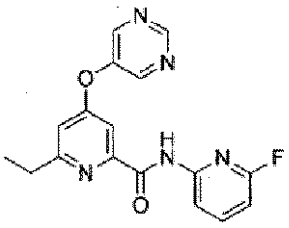

(36),

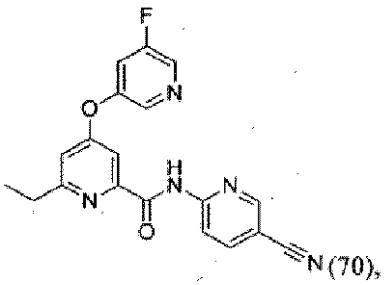

(52),

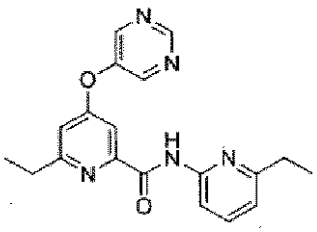

(65),

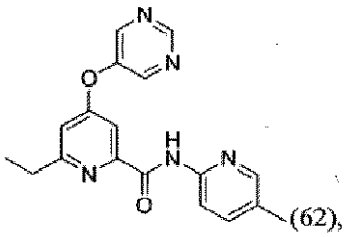

(69),

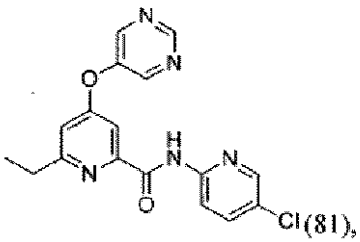

(71),

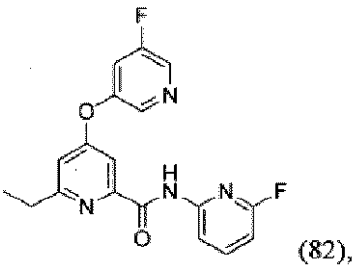

(72),

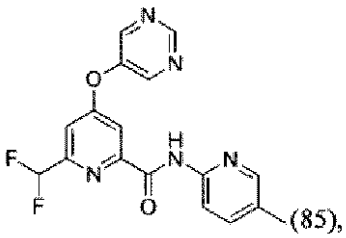

(70),

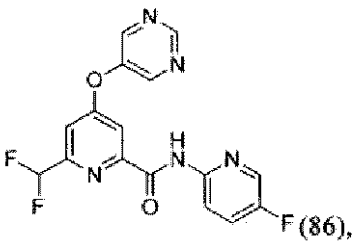

(76),

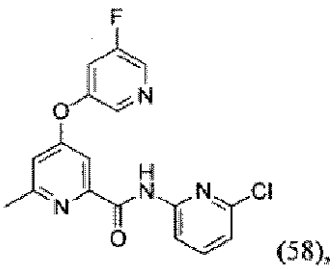

(62),

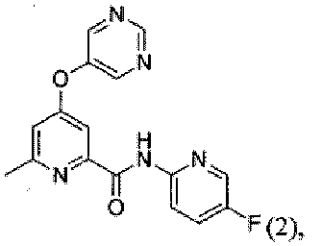

(81),

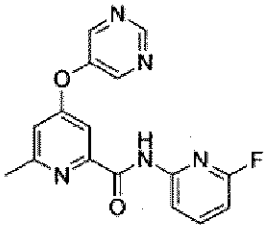

(82),

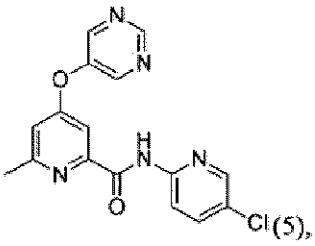

(85),

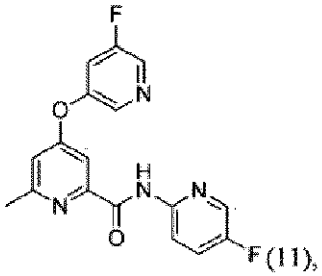

(86),

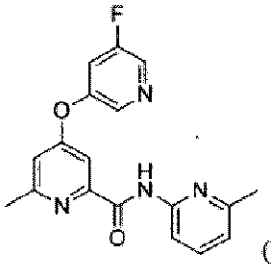

(58),

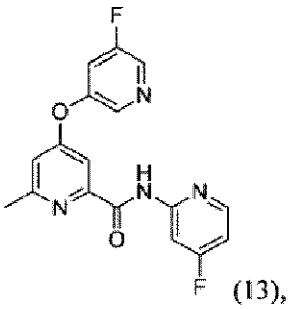

(2),

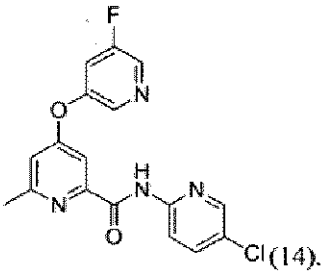

(4),

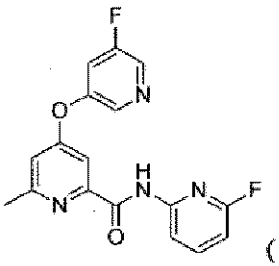

(5),

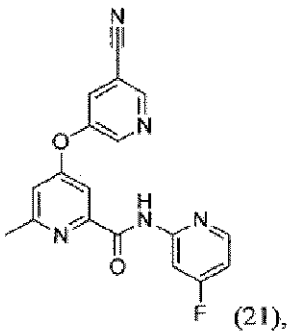

(11),

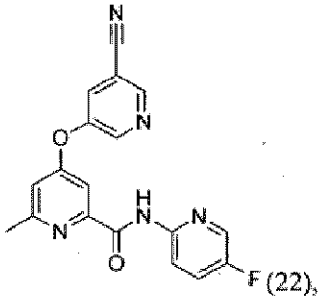

(12),

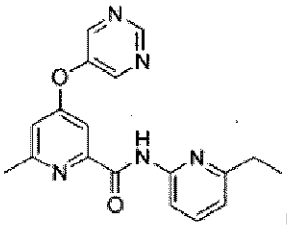

(13),

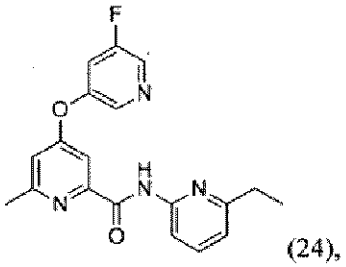

(14),

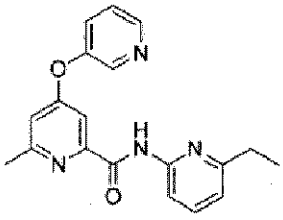

(15),

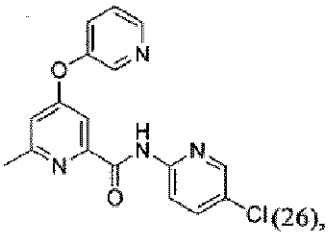

(21),

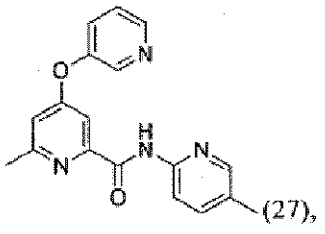

(22),

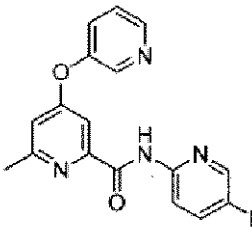

(23),

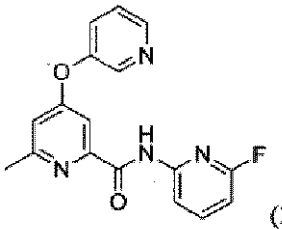

(24),

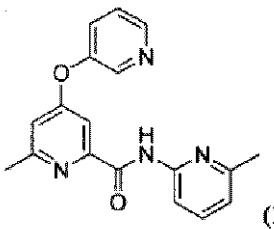

((25),

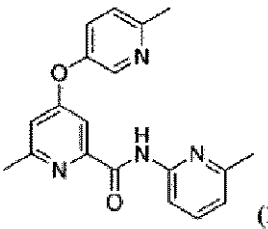

(26),

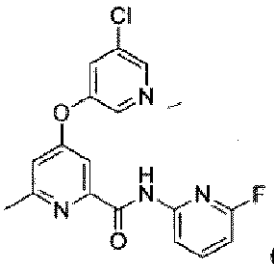

(27),

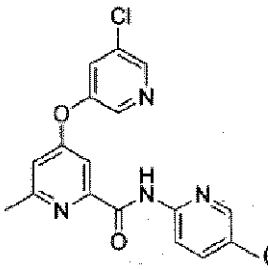

(32),

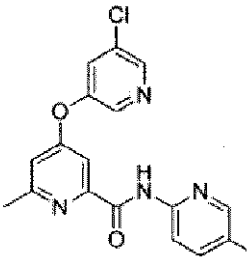

(33),

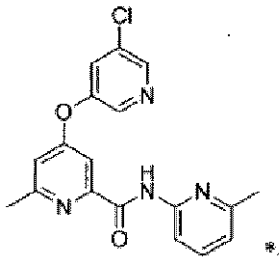

(37),

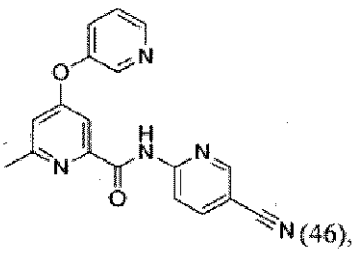

(38),

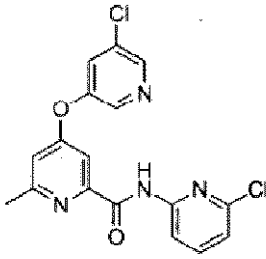

(41),

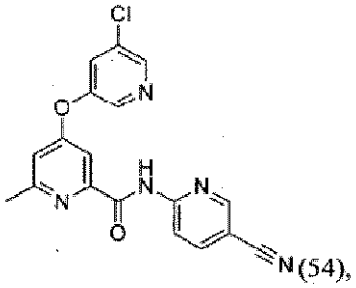

(42),

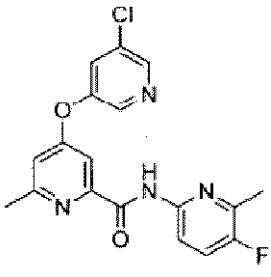

(44),

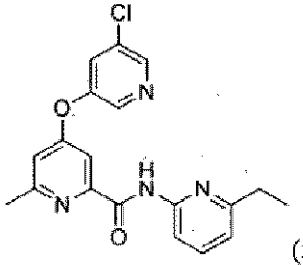

*45),

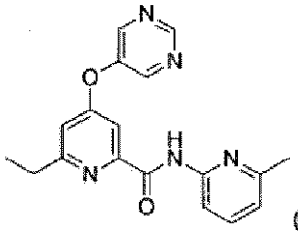

(46),

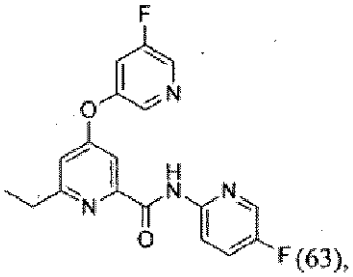

(53),

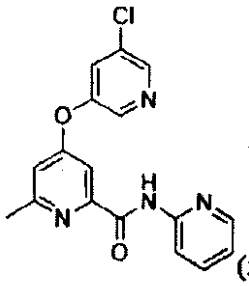
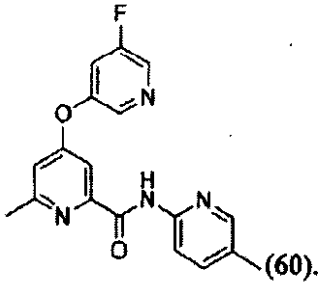

(54),


(55),


(56),


(62),

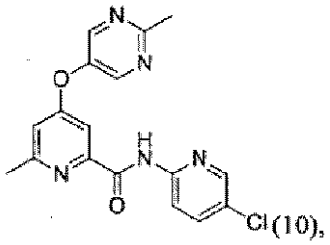
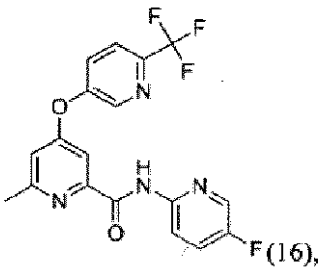
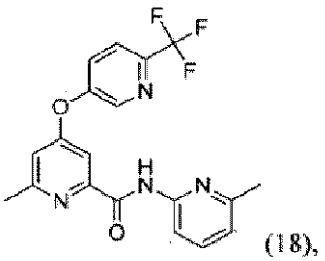
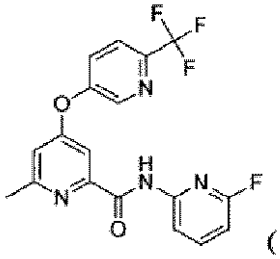
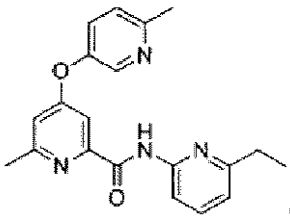
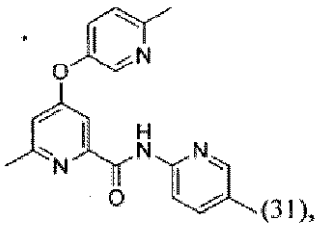
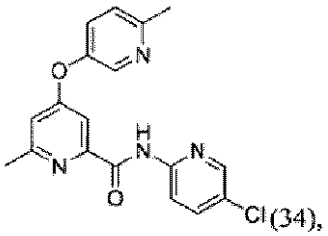
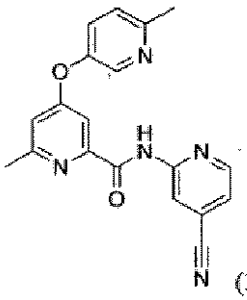
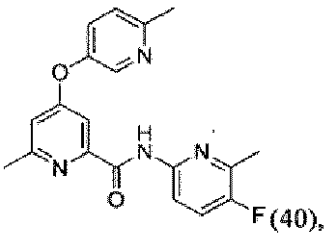

(63),

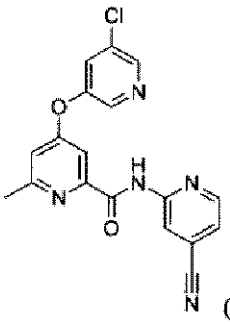

(59), または

(60).

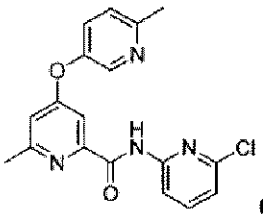
から選択される、請求項１に記載の化合物。

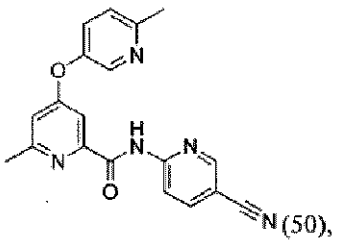
【請求項１３６】

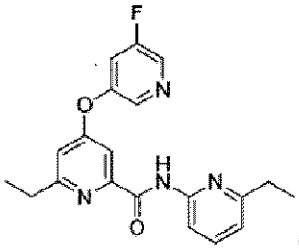
【化３２】

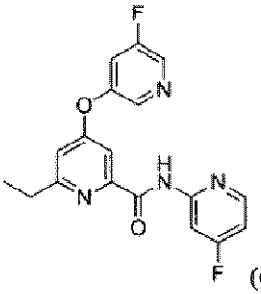

(10),

(16),

(18),

(19),

(28),

(31),

(34),

(39),

(40),

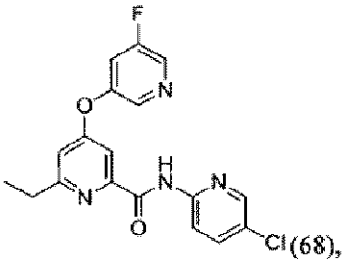

(43),

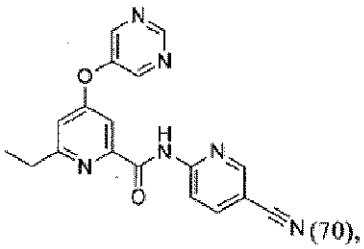

(49),

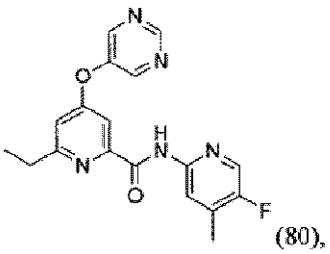

(50),

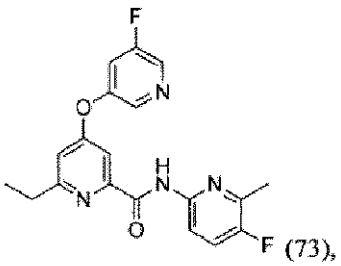

(66),

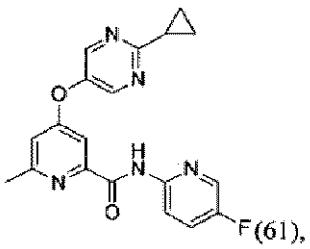

(67),

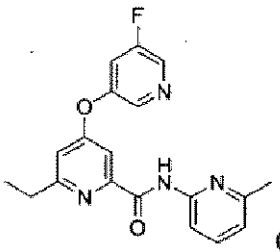

(68),

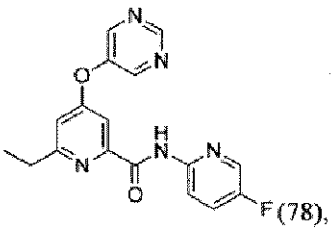

(70),

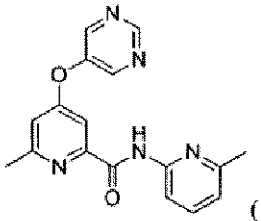

(80),

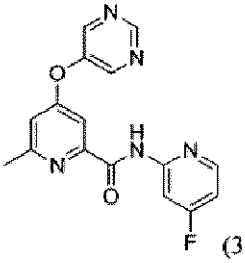

(73),

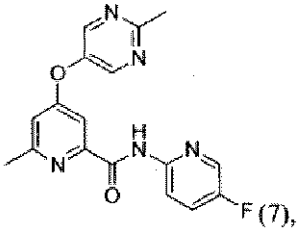

(61),

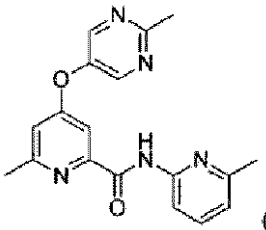

(74),

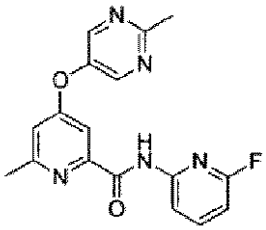

(78),

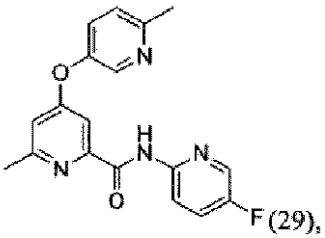

(1),

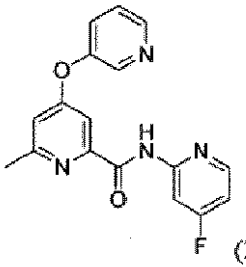

(3),

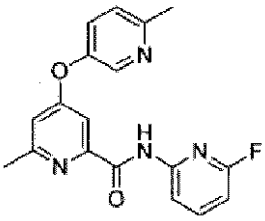

(7),

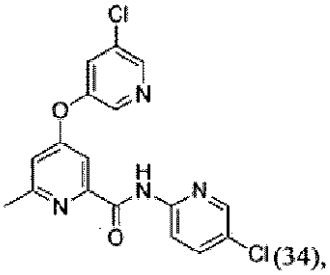

(8),

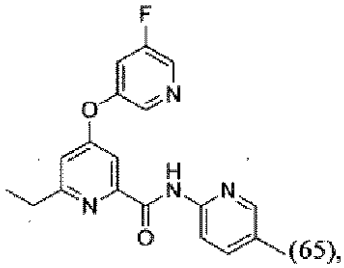

(9),

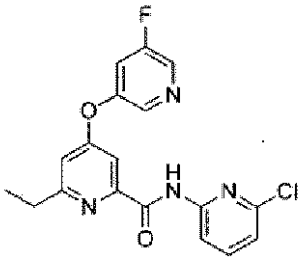

(29),

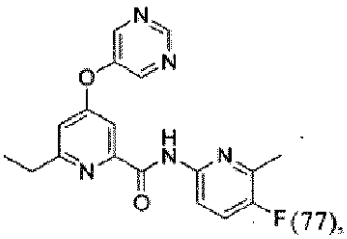

(33),

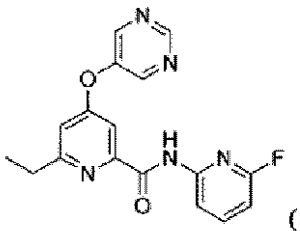

(36),

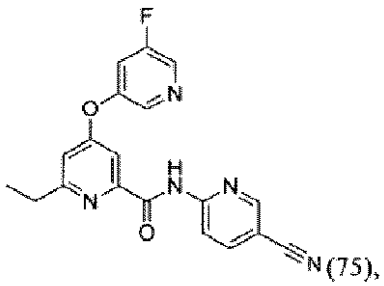

(34),

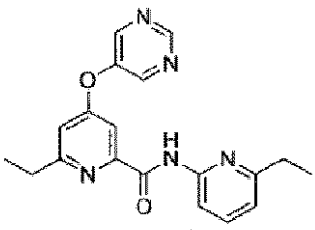

(65),

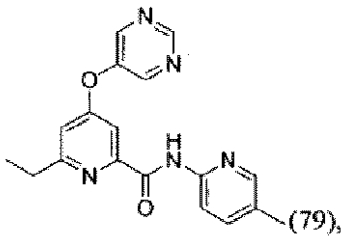

(69),

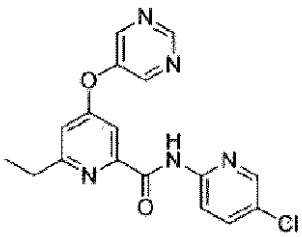

(77),

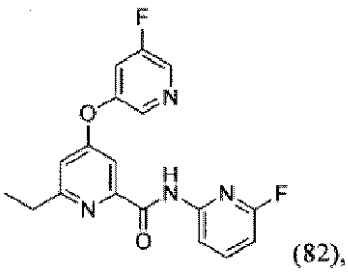

(82),

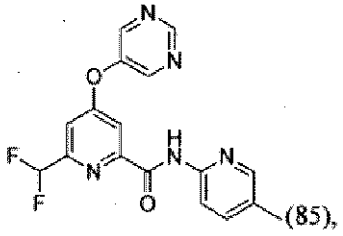

(75),

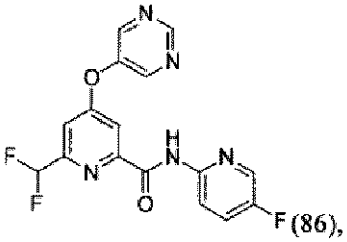

(76),

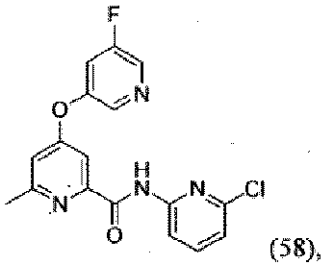

(79),

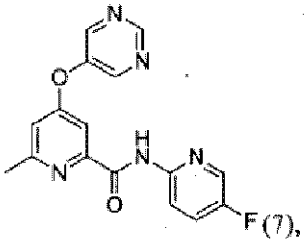

(81),

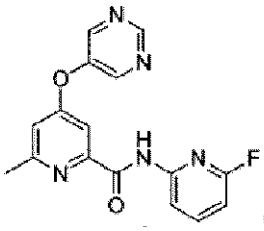

(82),

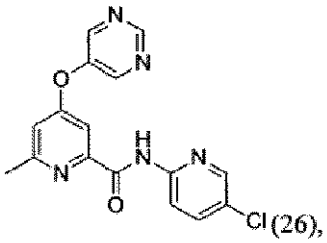

(85),

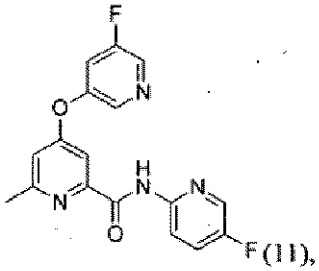

(86),

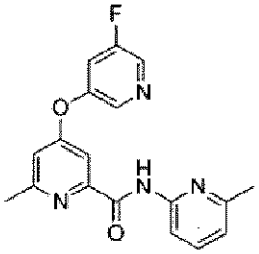

(58),

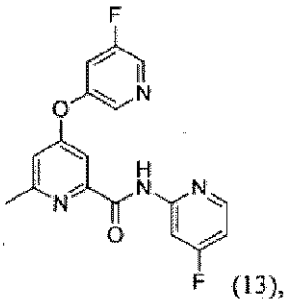

(7),

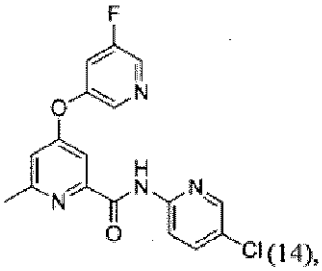

(9),

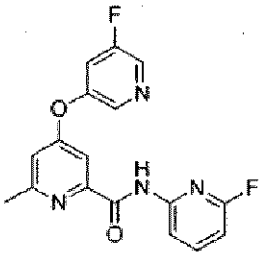

(26),

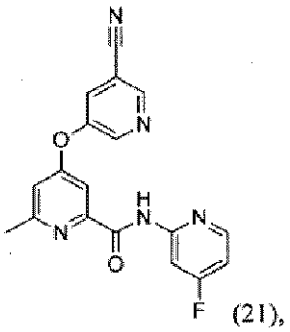

(11),

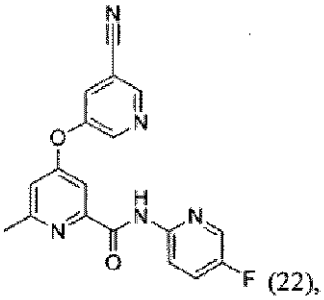

(12),

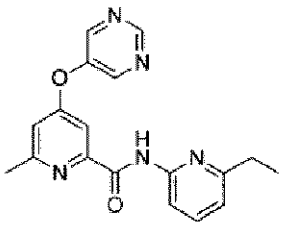

(13),

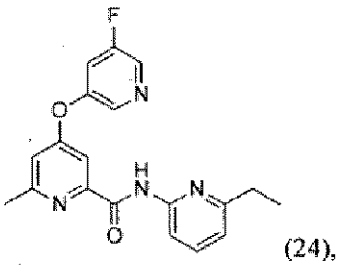

(14),

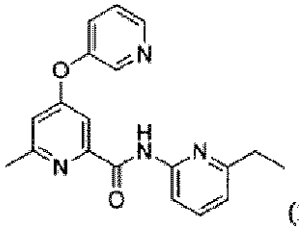

(15),

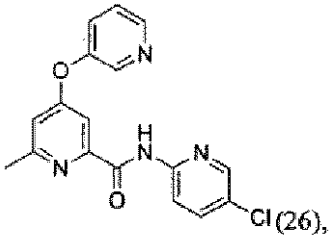

(21),

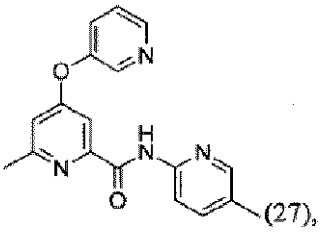

(22),

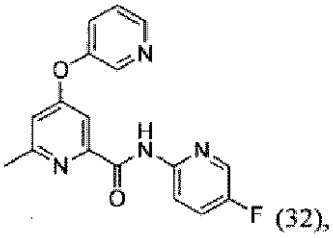

(23),

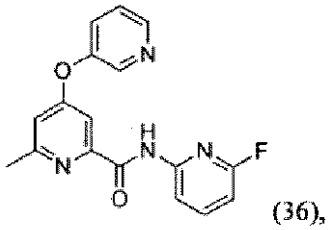

(24),

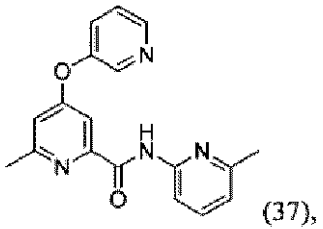

(25),

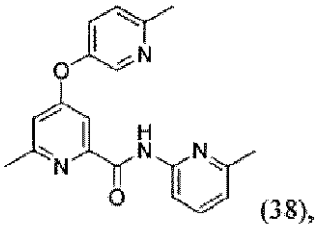

(26),

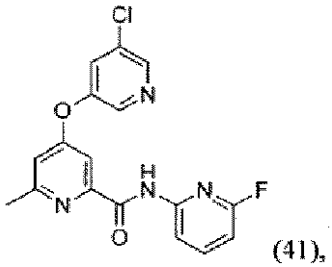

(27),

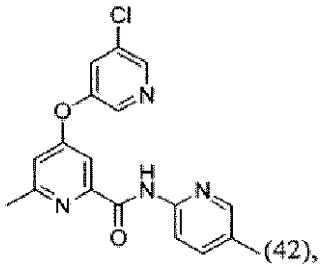

(32),

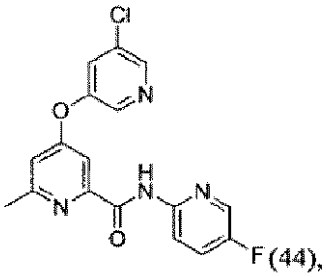

(36),

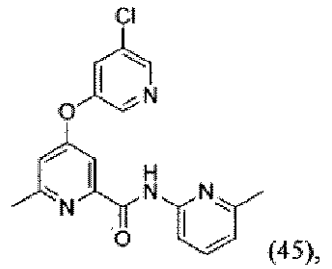

(37),

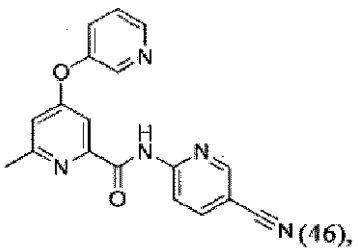

(38),

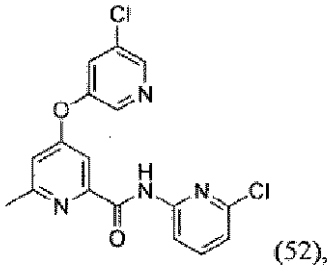

(41),

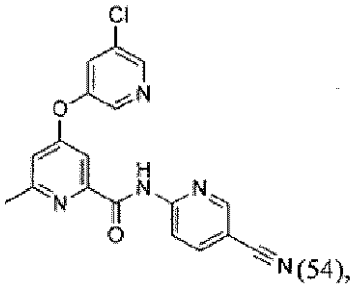

(42),

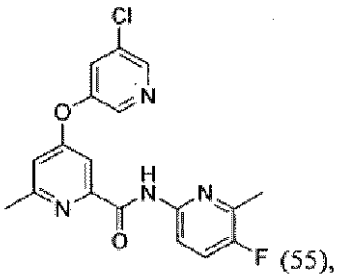

(44),

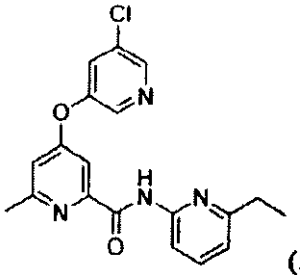

(45),

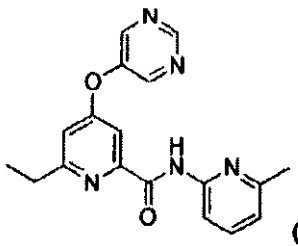

(46),

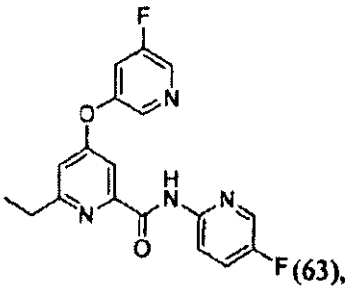

(52),

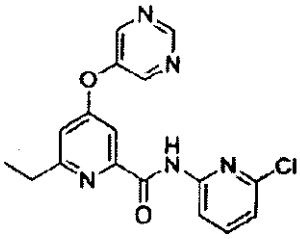

(54),

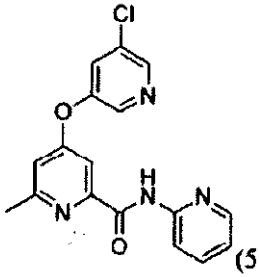

(55),

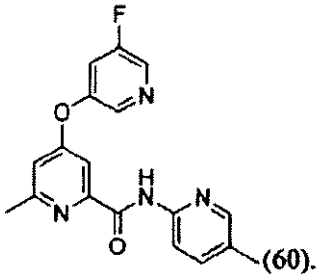

(56),


(62),


(63),


(64),

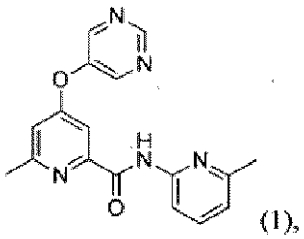

(59), または

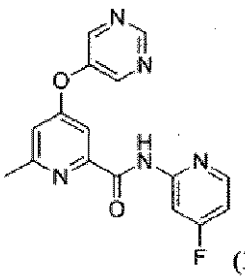

(60).

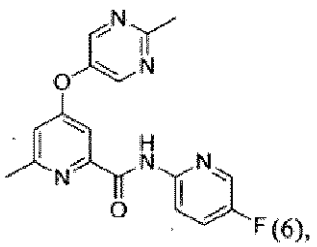
から選択される、請求項１に記載の化合物。

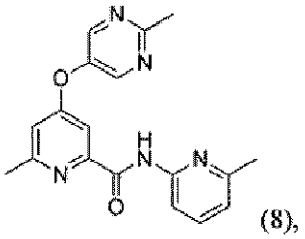
【請求項１３７】

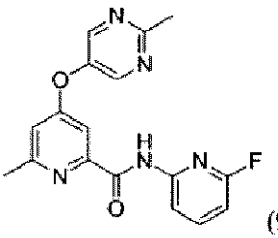
【化３３】

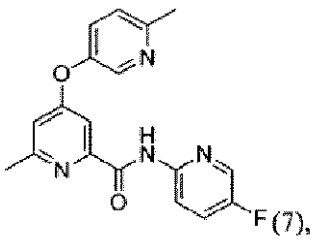

(1),

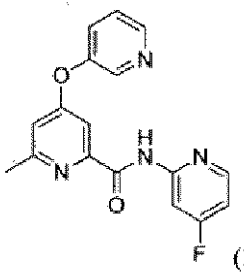

(3),

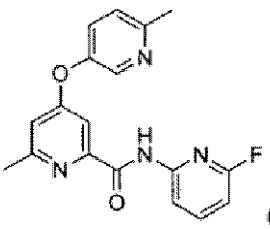

(6),

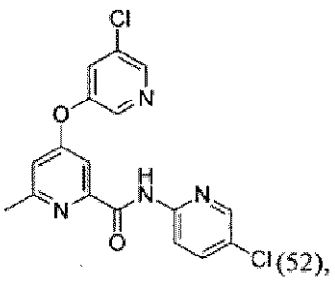

(8),

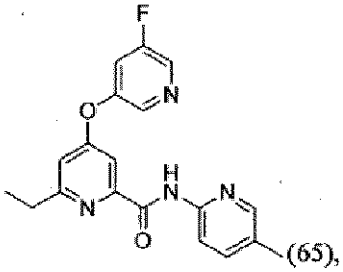

(9),

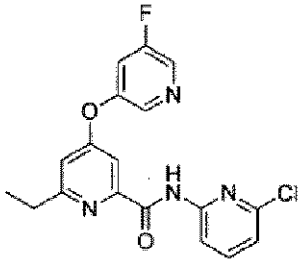

(7),

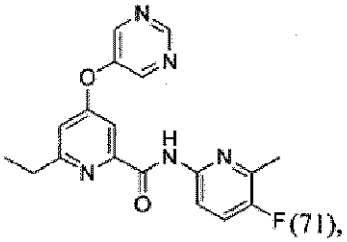

(33),

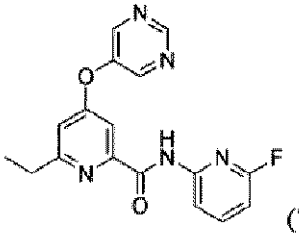

(36),

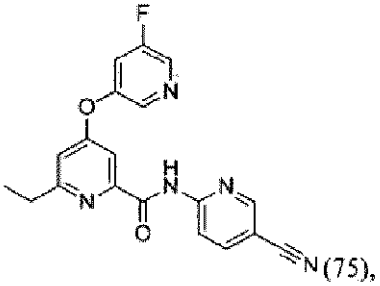

(52),

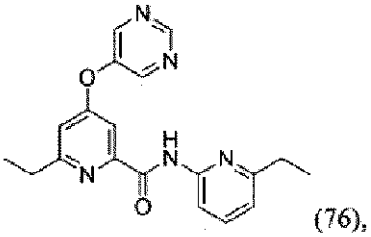

(65),

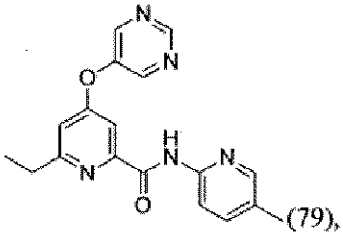

(69),

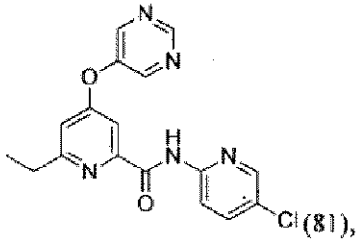

(71),

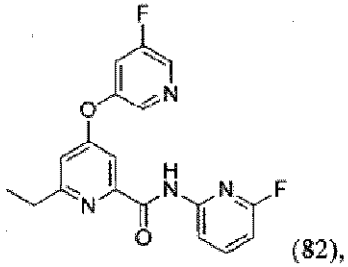

(72),

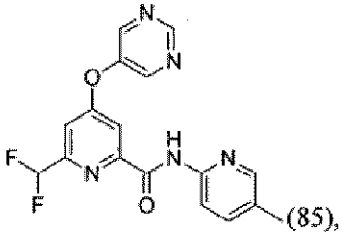

(75),

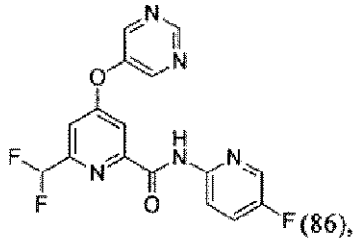

(76),

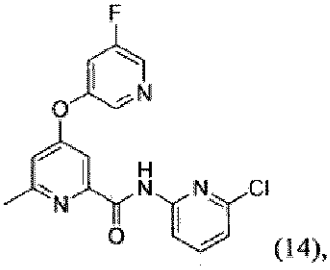

(79),

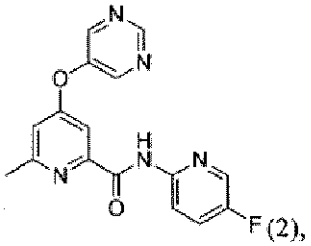

(81),

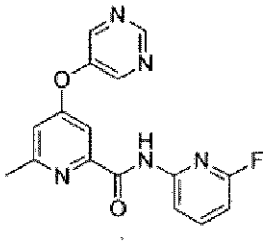

(82),

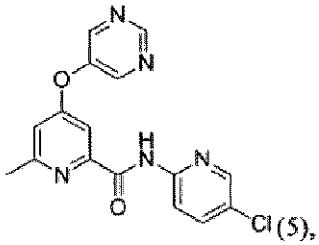

(85),

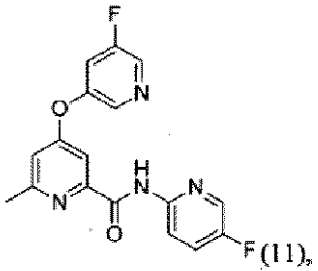

(86),

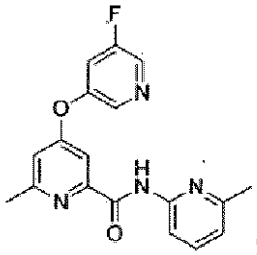

(14),

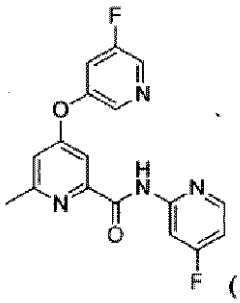

(2),

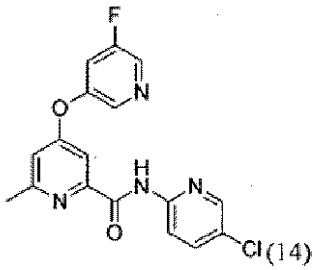

(4),

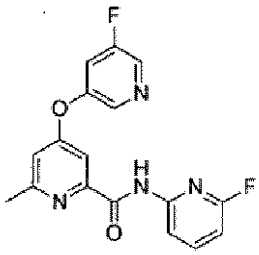

(5),

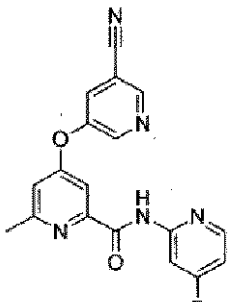

(11),

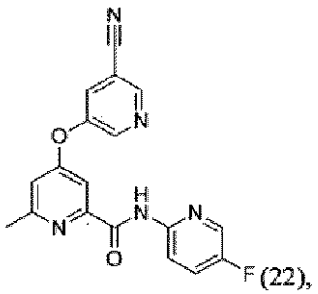

912),

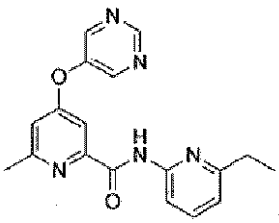

(13),

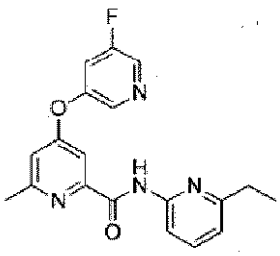

(14)

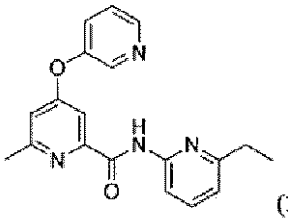

(15),

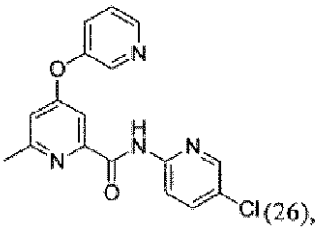

(21),

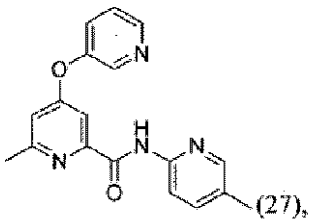

(22),

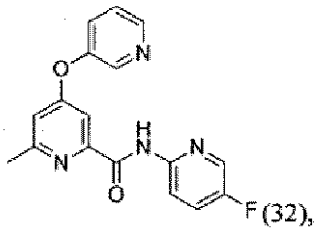

(23),

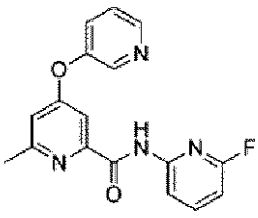

(24),

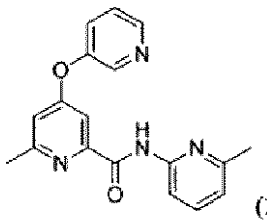

(25),

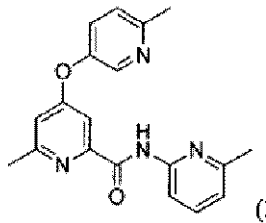

(26),

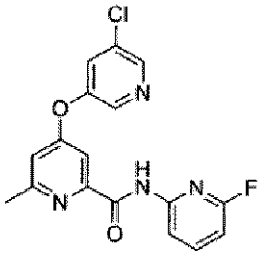

(27),

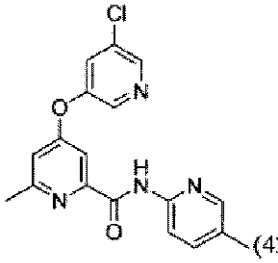

(32),

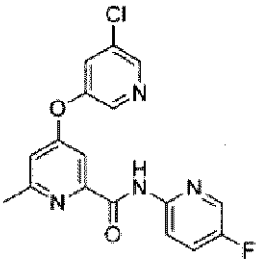

(36),

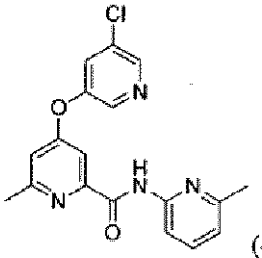

(31),

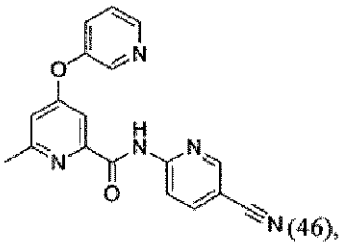

(37),

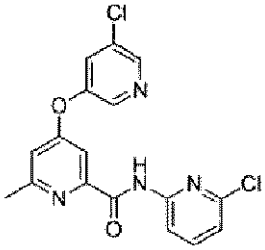

(41),

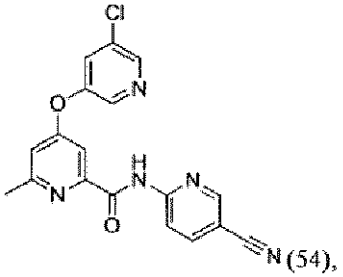

(42),

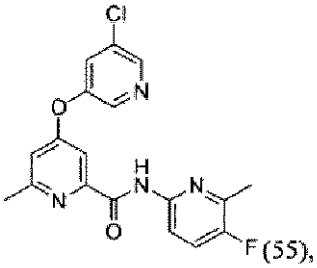

(44),

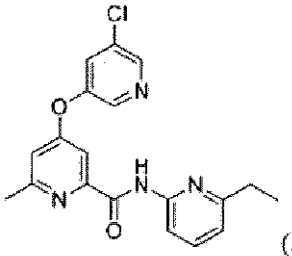

(45),

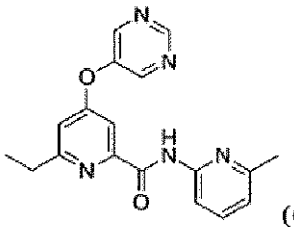

(46),

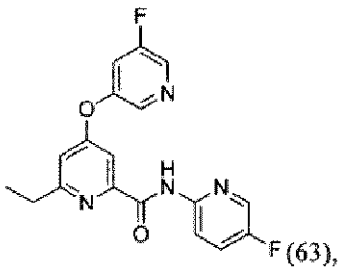

(52),

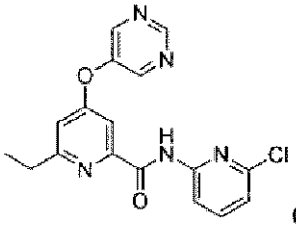

(54),

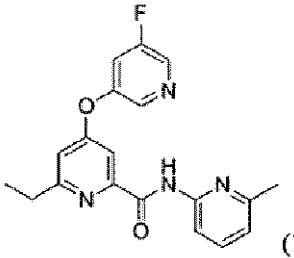

(55),

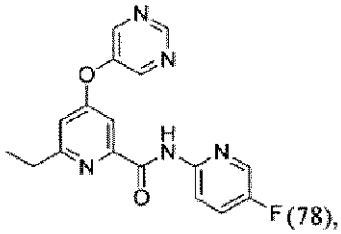

(56),

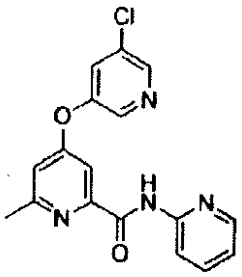

(62),

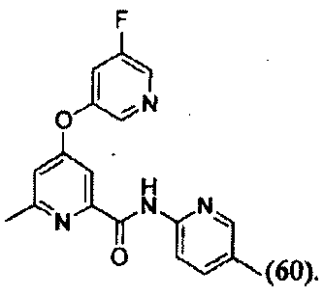

(63),


(64),


(74),

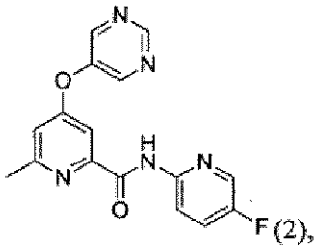

(78),

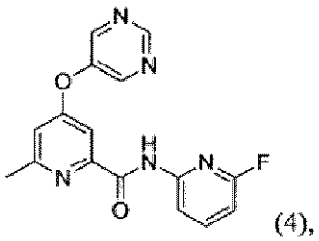

(59), または

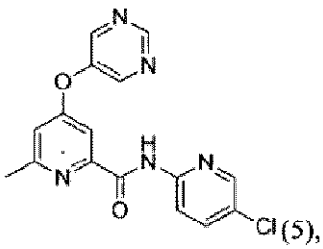

(60).

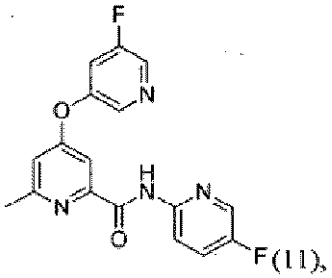
から選択される、請求項１に記載の化合物。

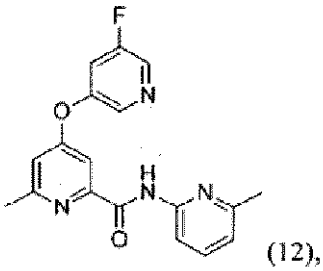
【請求項１３８】
【化３４】

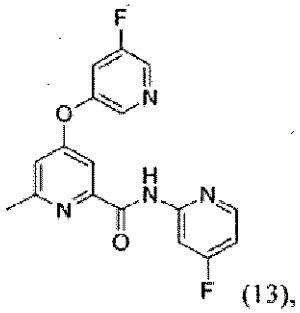

(2),

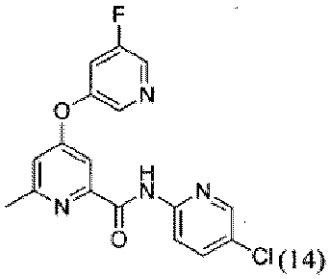

(4),

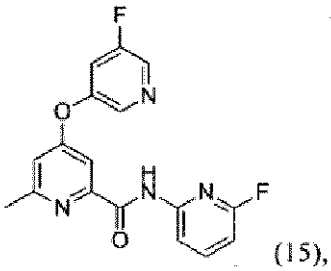

(5),

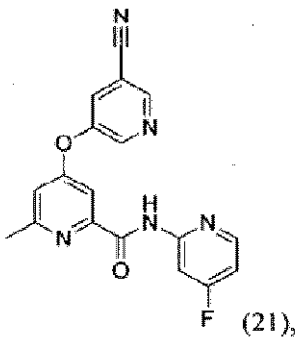

(11),

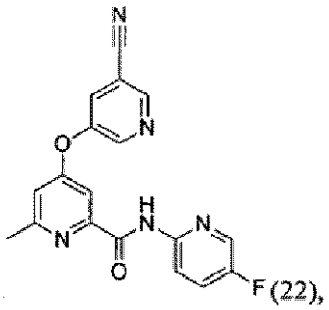

(12),

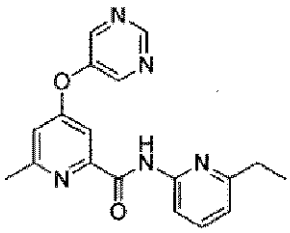

(13),

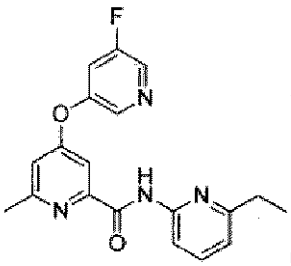

(14)

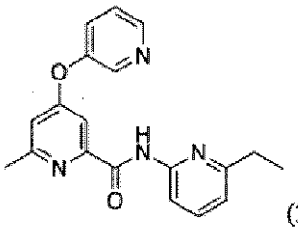

(15),

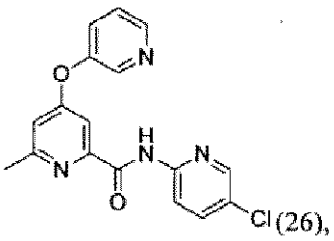

(21),

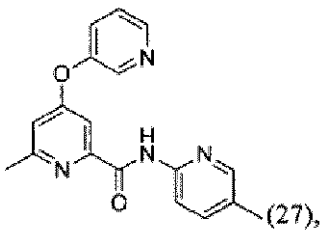

(22),

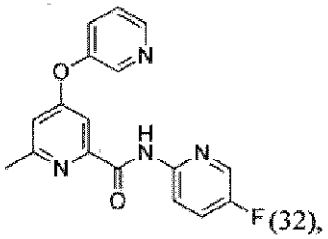

(23),

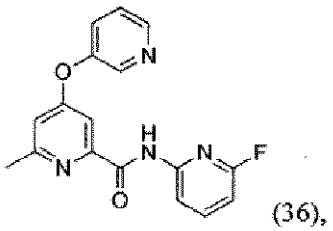

(24),

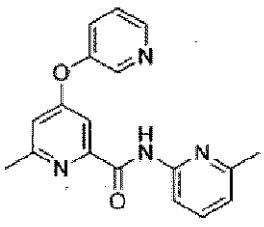

(25),

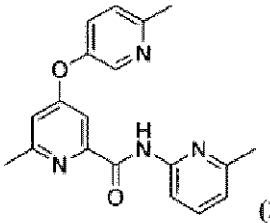

(26),

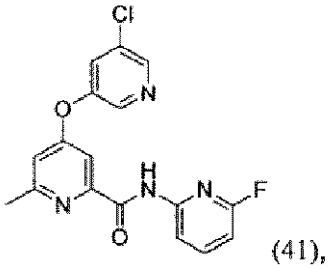

(27),

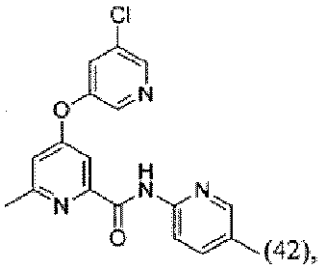

(32),

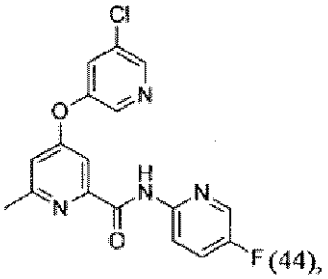

(36),

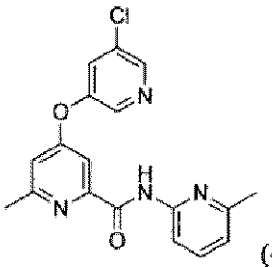

(37),

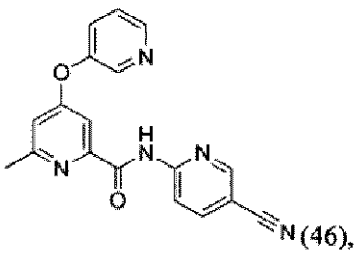

(38),

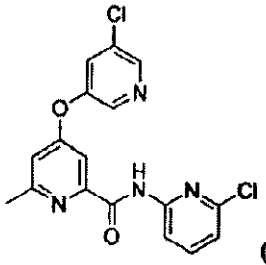

(41),

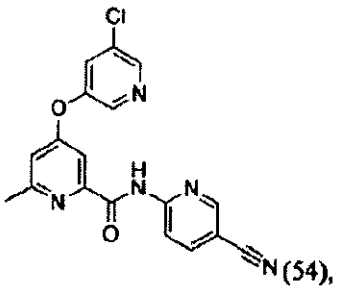

(42),

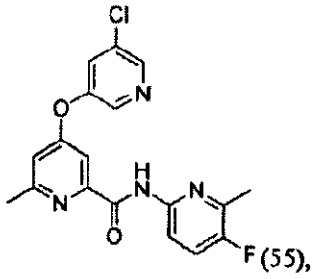

(44),

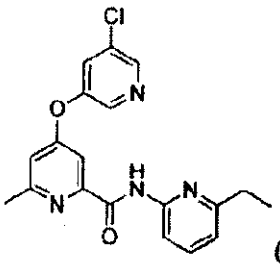

(45),

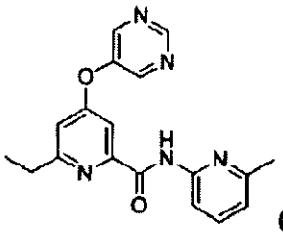

(46),

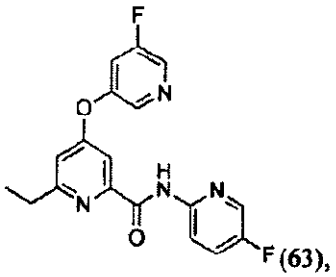

(52),

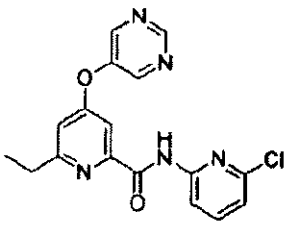

(54),

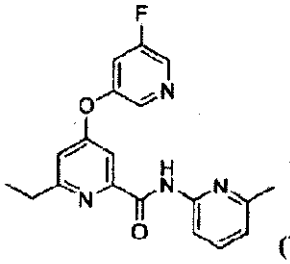

(55),

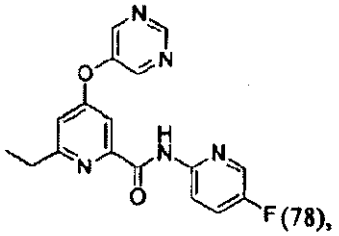

(56),

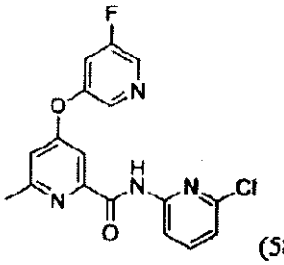

(62),

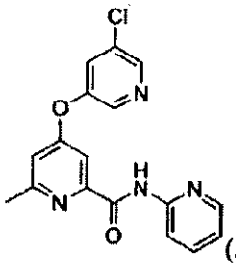

(63),

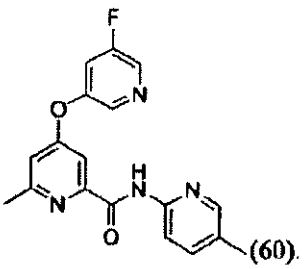

(64),


(74),


(78),


(58),


(59), または


(60).

から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３９】

前記ｍＧｌｕＲ５は、ラットｍＧｌｕＲ５である、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物。

【請求項１４０】

前記ｍＧｌｕＲ５は、ヒトｍＧｌｕＲ５である、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物。

【請求項１４１】

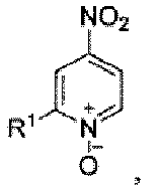
請求項１～１４０のいずれかに記載の化合物の治療有効量と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項１４２】

化合物を調製するための方法であって、

（ａ）式

【化３５】



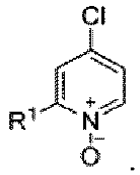
によって表される構造を有し、

式中、R^1は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、

化合物を提供するステップと、

（ｂ）還流条件下で、濃ＨＣｌと反応させることによって塩素化し、それによって、式

【化３６】



によって表される構造を有する化合物を形成するステップと、

を含む、方法。

【請求項１４３】

R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項１４２に記載の方法。

【請求項１４４】

R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項１４３に記載の方法。

【請求項１４５】

R^1は、メチルである、請求項１４３に記載の方法。

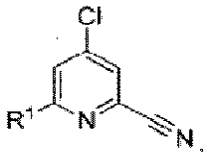
【請求項１４６】

R^1は、エチルである、請求項１４３に記載の方法。

【請求項１４７】

形成された前記化合物をシアン化し、それによって、式

【化３７】



によって表される構造を有する化合物を形成するステップをさらに含む、請求項１４２に記載の方法。

【請求項１４８】

シアン化は、トリメチルシリルシアニドと反応させることである、請求項１４７に記載の方法。

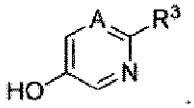
【請求項１４９】

シアン化は、塩化ジメチルカルバモイルおよび塩化ベンゾイルから選択される添加剤を含む、請求項１４７に記載の方法。

【請求項１５０】

形成された前記化合物を、式

【化３８】

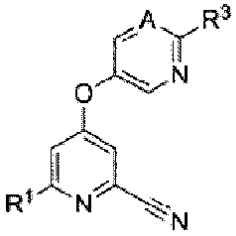


によって表される化合物と反応させるステップをさらに含む、請求項１４７に記載の方法。

【請求項１５１】

形成された前記化合物は、

【化３９】



によって表される構造を有する、請求項１５０に記載の方法。

【請求項１５２】

前記反応は、塩基の存在下で行われる、請求項１５０に記載の方法。

【請求項１５３】

Ａは、ＣＲ^{2}である、請求項１５０に記載の方法。

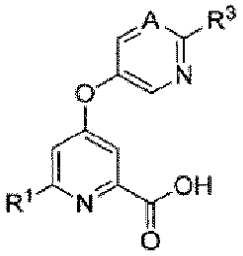
【請求項１５４】

Ａは、Ｎである、請求項１５０に記載の方法。

【請求項１５５】

形成された前記化合物を、水酸化物水溶液と反応させ、それによって、式

【化４０】



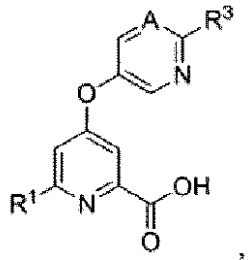
によって表される化合物を形成するステップをさらに含む、請求項１５０に記載の方法。

【請求項１５６】

化合物を調製するための方法であって、

（ａ）式

【化４１】

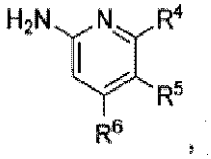


によって表される構造を有し、

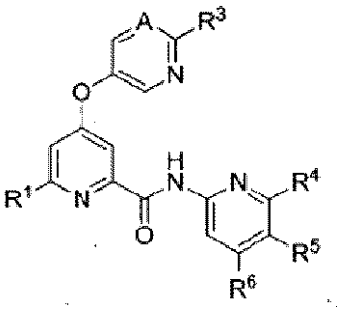
式中、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、
化合物を提供するステップと、

（ｂ）前記化合物を、式
【化４２】



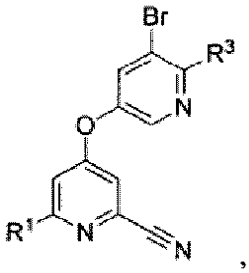
によって表され、
式中、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、
化合物とカップリングさせるステップと、
を含む、方法。
【請求項１５７】
提供されるのは、提供された前記化合物と、活性化剤との反応である、請求項１５６に記載の方法。
【請求項１５８】
前記活性化剤は、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ－ホスファートメタンアミニウム、Ｏ（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート、１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－プロペニルアミン、塩化オキサリル、塩化チオニル、およびオキシ塩化リンから選択される、請求項１５７に記載の方法。
【請求項１５９】
形成された前記化合物は、式
【化４３】



によって表される、請求項１５７に記載の方法。
【請求項１６０】
化合物を調製するための方法であって、

（ａ）式

【化４４】



,

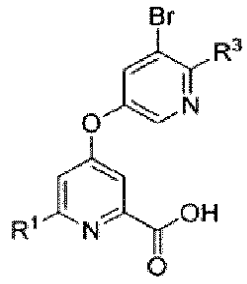
によって表される構造を有し、

式中、式中、R^1は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、
化合物を提供するステップと、

（ｂ）水酸化物水溶液と反応させ、それによって、式

【化４５】



.

によって表される化合物を提供するステップと、
を含む、方法。

【請求項１６１】

R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項１６０に記載の方法。

【請求項１６２】

R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項１６１に記載の方法。

【請求項１６３】

R^1は、メチルである、請求項１６１に記載の方法。

【請求項１６４】

R^1は、エチルである、請求項１６１に記載の方法。

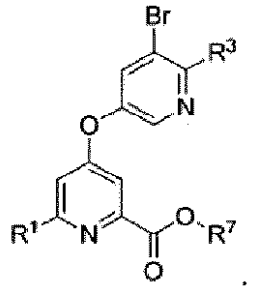
【請求項１６５】

形成された前記化合物を、還流温度で、酸の存在下においてR^7OHと反応させ、それによってエステルを形成するステップをさらに含み、R^7は、Ｃ１－Ｃ５アルキルである、請求項１６０に記載の方法。

【請求項１６６】

形成された前記エステルは、式

【化４６】



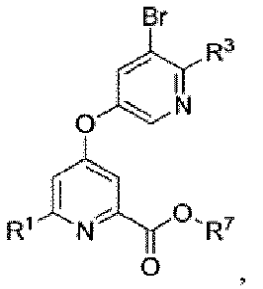
によって表される化合物である、請求項１６５に記載の化合物。

【請求項１６７】

化合物を調製するための方法であって、

（ａ）式

【化４７】



によって表される構造を有し、

式中、式中、R^1は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

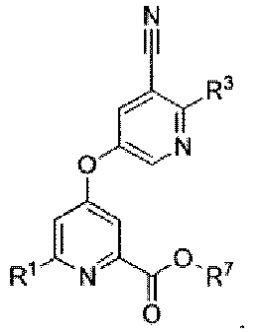
R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ７は、Ｃ１－Ｃ５アルキルである、

化合物を提供するステップと、

（ｂ）シアン化反応を行い、それによって、式

【化４８】



によって表される構造を有する化合物を提供するステップと、

を含む、方法。

【請求項１６８】

前記シアン化反応は、パラジウム触媒の存在下で行われる、請求項１６７に記載の方法。

【請求項１６９】

前記パラジウム触媒は、トリス（ジ－ベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（０）、酢酸パラジウム、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウムから選択される、請求項１６８に記載の方法。

【請求項１７０】

前記シアン化反応は、リガンドの存在下で行われる、請求項１６７に記載の方法。

【請求項１７１】

前記リガンドは、トリフェニルホスフィン、１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、および１，４－ビス（ジフェニル－ホスフィノ）ブタンから選択される、請求項１７０に記載の方法。

【請求項１７２】

前記シアン化反応は、シアン化物源の存在下で行われる、請求項１６７に記載の方法。

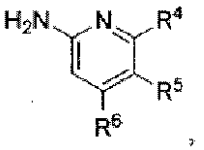
【請求項１７３】

前記シアン化物源は、シアン化亜鉛、フェリシアン化カリウム、トリメチルシリルシアニド、およびシアン化カリウムから選択される、請求項１７２に記載の方法。

【請求項１７４】

形成された前記生成物を、式

【化４９】



によって表される構造を有し、

式中、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、

化合物と反応させるステップをさらに含む、請求項１６７に記載の方法。

【請求項１７５】

前記反応は、塩基の存在下で行われる、請求項１７４に記載の方法。

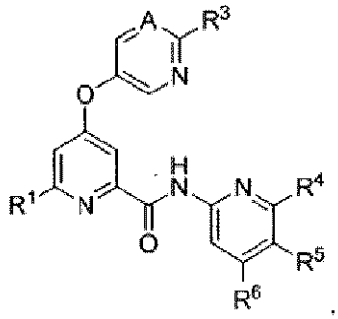
【請求項１７６】

前記塩基は、ビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、水素化カリウム、および水素化ナトリウムから選択される、請求項１７４に記載の方法。

【請求項１７７】

形成された前記化合物は、式

【化５０】



によって表される、請求項１７４に記載の方法。

【請求項１７８】

請求項［００１１］～１７７のいずれかに記載の方法の生成物。

【請求項１７９】

請求項１７９に記載の生成物の治療有効量と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

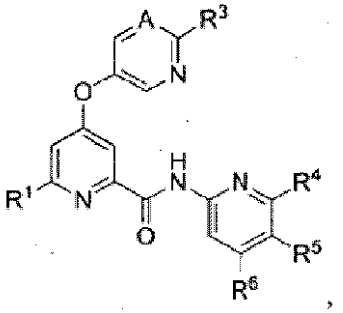
【請求項１８０】

請求項１～１３８のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、薬品を製造するための方法。

【請求項１８１】

哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害の治療のための方法であって、前記哺乳動物に、式

【化５１】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、

またはその薬学的に許容される塩

の治療有効量を投与するステップを含む、方法。

【請求項１８２】

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項１８１に記載の方法。

【請求項１８３】

Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項１８２に記載の方法。

【請求項１８４】

Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される、請求項１８２に記載の方法。

【請求項１８５】

Ｒ[1]は、メチルである、請求項１８２に記載の方法。

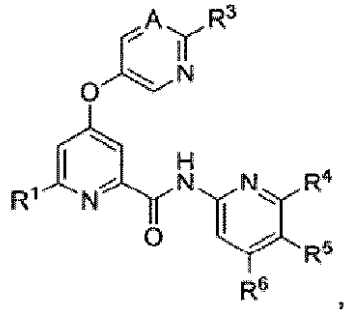
【請求項１８６】

Ｒ[1]は、エチルである、請求項１８２に記載の方法。

【請求項１８７】

投与される前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１８８】
前記哺乳動物は、ヒトである、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１８９】
前記代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９０】
前記化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９１】
前記化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９２】
前記化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９３】
前記化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９４】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９５】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項１８１に記載の化合物。
【請求項１９６】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９７】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９８】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、前記障害の治療が必要であると診断されている、請求項１８１に記載の方法。
【請求項１９９】
前記障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む、請求項１８１に記載の方法。
【請求項２００】
前記障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である、請求項１９９に記載の方法。
【請求項２０１】
前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項２００に記載の方法。
【請求項２０２】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項２００に記載の方法。

【請求項２０３】
前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項２００に記載の方法。
【請求項２０４】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項２０３に記載の方法。
【請求項２０５】
前記障害は、無制御な細胞増殖の疾患である、請求項１９９に記載の方法。
【請求項２０６】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項２０５に記載の方法。
【請求項２０７】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項２０５に記載の方法。
【請求項２０８】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項２０５に記載の方法。
【請求項２０９】
哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させるための方法であって、前記哺乳動物に、式
【化５２】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、

またはその薬学的に許容される塩
の治療有効量を投与するステップを含む、方法。
【請求項２１０】
Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル

、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２１１】
Ｒ[1]は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_2$、ＣＦ$_3$、およびシクロプロピルから選択される、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１２】
Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１３】
Ｒ[1]は、メチルである、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１４】
Ｒ[1]は、エチルである、請求項２１０に記載の方法。
【請求項２１５】
投与される前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２１６】
前記哺乳動物は、ヒトである、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２１７】
前記代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２１８】
前記化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２１９】
前記化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２２０】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２２１】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２２２】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２２３】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２２４】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させる必要があると診断されている、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２２５】
代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させることを必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２２６】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている、請求項２０９に記載の方法。
【請求項２２７】
前記障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である、請求項２２６に記載の方法。
【請求項２２８】
前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項２２７に記載の方法。

【請求項２２９】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項２２７に記載の方法。

【請求項２３０】
前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項２２７に記載の方法。

【請求項２３１】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項２３０に記載の方法。

【請求項２３２】
前記障害は、無制御な細胞増殖の疾患である、請求項２２６に記載の方法。

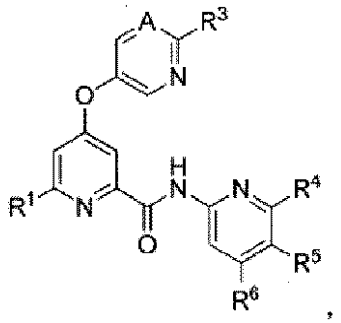
【請求項２３３】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項２３２に記載の方法。

【請求項２３４】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項２３２に記載の方法。

【請求項２３５】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項２３２に記載の方法。

【請求項２３６】
哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害するための方法であって、前記哺乳動物に、式

【化５３】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、

Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

R^3は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、

またはその薬学的に許容される塩
の治療有効量を投与するステップを含む、方法。

【請求項２３７】
R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２３８】
R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項２３７に記載の方法。

【請求項２３９】
R^1は、メチルおよびエチルから選択される、請求項２３７に記載の方法。

【請求項２４０】
R^1は、メチルである、請求項２３７に記載の方法。

【請求項２４１】
R^1は、エチルである、請求項２３７に記載の方法。

【請求項２４２】
投与される前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２４３】
前記哺乳動物は、ヒトである、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２４４】
前記代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２４５】
前記化合物は、約30×10^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２４６】
前記化合物は、約10×10^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２４７】
前記化合物は、約1.0×10^{-6}未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２４８】
前記化合物は、約1.0×10^{-7}未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項２３６に記載の方法。

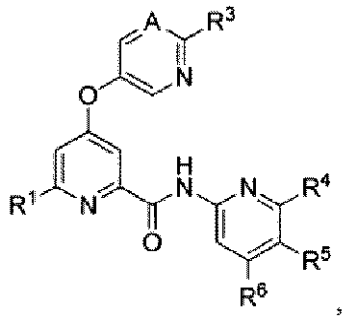
【請求項２４９】
前記化合物は、約1.0×10^{-8}未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２５０】
前記化合物は、約1.0×10^{-9}未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２５１】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害する必要があると診断されている、請求項２３６に記載の方法。

【請求項２５２】
代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害することを必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む、請求項２３６に記載の方法。
【請求項２５３】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている、請求項２３６に記載の方法。
【請求項２５４】
前記障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である、請求項２５３に記載の方法。
【請求項２５５】
前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項２５４に記載の方法。
【請求項２５６】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項２５４に記載の方法。
【請求項２５７】
前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項２５４に記載の方法。
【請求項２５８】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項２５７に記載の方法。
【請求項２５９】
前記障害は、無制御な細胞増殖の疾患である、請求項２５３に記載の方法。
【請求項２６０】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項２５９に記載の方法。
【請求項２６１】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項２５９に記載の方法。
【請求項２６２】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項２５９に記載の方法。
【請求項２６３】
哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節のための方法であって、前記哺乳動物に、式

【化５４】



,

によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、

またはその薬学的に許容される塩

の治療有効量を投与するステップを含む、方法。

【請求項２６４】

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項２６３に記載の方法。

【請求項２６５】

Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項２６４に記載の方法。

【請求項２６６】

Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される、請求項２６４に記載の方法。

【請求項２６７】

Ｒ[1]は、メチルである、請求項２６４に記載の方法。

【請求項２６８】

Ｒ[1]は、エチルである、請求項２６４に記載の方法。

【請求項２６９】

投与される前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項２６３に記載の方法。

【請求項２７０】

前記哺乳動物は、ヒトである、請求項２６３に記載の方法。

【請求項２７１】

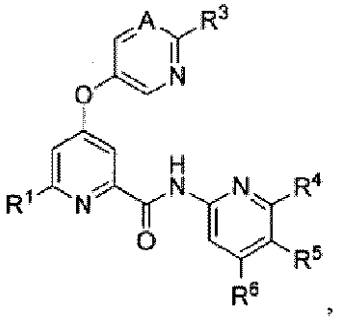
前記代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である、請求項２６３に記載の方法。

【請求項２７２】

前記化合物は、約３０×10^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項２６３に記載の方法。

【請求項２７３】
前記化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２７４】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２７５】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２７６】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２７７】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２７８】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節が必要であると診断されている、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２７９】
代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２８０】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている、請求項２６３に記載の方法。
【請求項２８１】
代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する前記障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である、請求項２８０に記載の方法。
【請求項２８２】
前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項２８１に記載の方法。
【請求項２８３】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項２８１に記載の方法。
【請求項２８４】
前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項２８１に記載の方法。
【請求項２８５】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項２８４に記載の方法。
【請求項２８６】
代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する前記障害は、無制御な細胞増殖の疾患である、請求項２８０に記載の方法。

【請求項２８７】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項２８６に記載の方法。
【請求項２８８】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項２８６に記載の方法。
【請求項２８９】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項２８６に記載の方法。
【請求項２９０】
哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムのための方法であって、前記哺乳動物に、式
【化５５】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

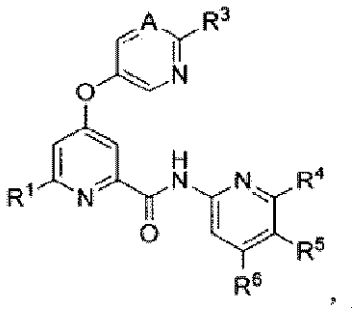
Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、

またはその薬学的に許容される塩
の治療有効量を投与するステップを含む、方法。
【請求項２９１】
Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項２９０に記載の方法。
【請求項２９２】
Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項２９１に記載の方法。
【請求項２９３】
Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される、請求項２９１に記載の方法。
【請求項２９４】
Ｒ[1]は、メチルである、請求項２９１に記載の方法。

【請求項２９５】
R^1は、エチルである、請求項２９１に記載の方法。
【請求項２９６】
投与される前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項２９０に記載の方法。
【請求項２９７】
前記哺乳動物は、ヒトである、請求項２９０に記載の方法。
【請求項２９８】
前記代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である、請求項２９０に記載の方法。
【請求項２９９】
前記化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３００】
前記化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３０１】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３０２】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３０３】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３０４】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３０５】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムが必要であると診断されている、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３０６】
代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムを必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３０７】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている、請求項２９０に記載の方法。
【請求項３０８】
前記障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である、請求項３０７に記載の方法。
【請求項３０９】
前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項３０８に記載の方法。
【請求項３１０】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知

症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項３０８に記載の方法。
【請求項３１１】
前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項３０８に記載の方法。
【請求項３１２】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項３１１に記載の方法。
【請求項３１３】
代謝型グルタミン酸受容体に関連する前記障害は、無制御な細胞増殖の疾患である、請求項３０７に記載の方法。
【請求項３１４】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項３１３に記載の方法。
【請求項３１５】
無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項３１３に記載の方法。
【請求項３１６】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項３１３に記載の方法。
【請求項３１７】
哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を調節するための方法であって、前記哺乳動物に、式
【化５６】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

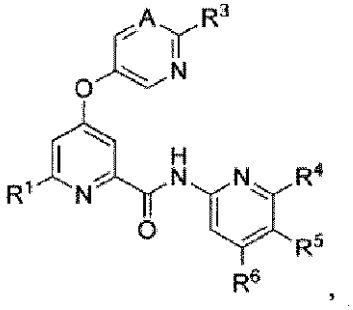
Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、

またはその薬学的に許容される塩
の治療有効量を投与するステップを含む、方法。
【請求項３１８】
R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３１９】
R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項３１８に記載の方法。
【請求項３２０】
R^1は、メチルおよびエチルから選択される、請求項３１８に記載の方法。
【請求項３２１】
R^1は、メチルである、請求項３１８に記載の方法。
【請求項３２２】
R^1は、エチルである、請求項３１８に記載の方法。
【請求項３２３】
投与される前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３２４】
前記哺乳動物は、ヒトである、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３２５】
前記代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３２６】
調節は、減少させることである、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３２７】
調節は、非競合的阻害である、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３２８】
調節は、非競合的アンタゴニズムである、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３２９】
調節は、負のアロステリック調節である、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３０】
前記化合物は、約30×10^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３１】
前記化合物は、約10×10^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３２】
前記化合物は、約1.0×10^{-6}未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３３】
前記化合物は、約1.0×10^{-7}未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３４】
前記化合物は、約1.0×10^{-8}未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３５】
前記化合物は、約1.0×10^{-9}未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３６】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムが必要であると診断されている、請求項３１７に記載の方法。

【請求項３３７】
代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムを必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３８】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている、請求項３１７に記載の方法。
【請求項３３９】
代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する前記障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である、請求項３３８に記載の方法。
【請求項３４０】
前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項３３９に記載の方法。
【請求項３４１】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項３３９に記載の方法。
【請求項３４２】
前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項３３９に記載の方法。
【請求項３４３】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項３４２に記載の方法。
【請求項３４４】
代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する前記障害は、無制御な細胞増殖の疾患である、請求項３３８に記載の方法。
【請求項３４５】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項３４１に記載の方法。
【請求項３４６】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項３４１に記載の方法。
【請求項３４７】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項３４１に記載の方法。
【請求項３４８】
少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性を調節するための方法であって、前記少なくとも１つの細胞を、式

【化５７】



,

によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、

またはその薬学的に許容される塩

の有効量と接触させるステップを含む、方法。

【請求項３４９】

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項３４８に記載の方法。

【請求項３５０】

Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項３４９に記載の方法。

【請求項３５１】

Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される、請求項３４９に記載の方法。

【請求項３５２】

Ｒ[1]は、メチルである、請求項３４９に記載の方法。

【請求項３５３】

Ｒ[1]は、エチルである、請求項３４９に記載の方法。

【請求項３５４】

前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項３４８に記載の方法。

【請求項３５５】

前記細胞は、哺乳動物のものである、請求項３４８に記載の方法。

【請求項３５６】

前記細胞は、ヒトのものである、請求項３４８に記載の方法。

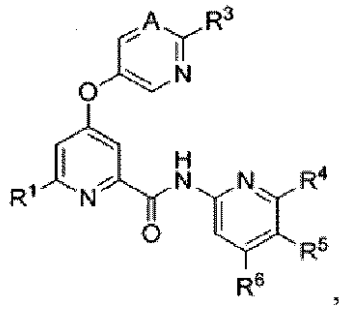
【請求項３５７】

前記代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である、請求項３４８に記載の方法。

【請求項３５８】

調節は、阻害である、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３５９】
調節は、非競合的阻害である、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６０】
調節は、非競合的アンタゴニズムである、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６１】
調節は、負のアロステリック調節である、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６２】
前記化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６３】
前記化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６４】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６５】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６６】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６７】
前記化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６８】
接触は、哺乳動物への投与を介する、請求項３４８に記載の方法。
【請求項３６９】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、ｍＧｌｕＲ５活性を調節する必要があると診断されている、請求項［００３４９］に記載の方法。
【請求項３７０】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、ｍＧｌｕＲ５活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている、請求項［００３４９］に記載の方法。
【請求項３７１】
ｍＧｌｕＲ５活性に関連する前記障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である、請求項３７０に記載の方法。
【請求項３７２】
前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項３７１に記載の方法。
【請求項３７３】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項３７１に記載の方法。
【請求項３７４】

前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項３７１に記載の方法。
【請求項３７５】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項３７４に記載の方法。
【請求項３７６】
ｍＧｌｕＲ５活性に関連する前記障害は、無制御な細胞増殖の疾患である、請求項３７０に記載の方法。
【請求項３７７】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項３７６に記載の方法。
【請求項３７８】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項３７６に記載の方法。
【請求項３７９】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項３７６に記載の方法。
【請求項３８０】
少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害するための方法であって、前記少なくとも１つの細胞を、式
【化５８】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、

Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

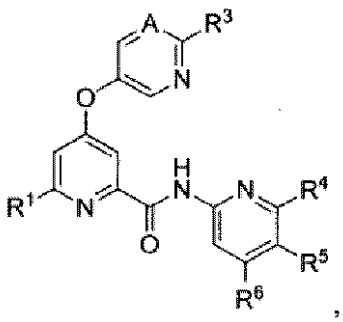
Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、

またはその薬学的に許容される塩
と接触させるステップを含む、方法。
【請求項３８１】

R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３８２】
R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項３８１に記載の方法。
【請求項３８３】
R^1は、メチルおよびエチルから選択される、請求項３８１に記載の方法。
【請求項３８４】
R^1は、メチルである、請求項３８１に記載の方法。
【請求項３８５】
R^1は、エチルである、請求項３８１に記載の方法。
【請求項３８６】
前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３８７】
前記細胞は、哺乳動物のものである、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３８８】
前記細胞は、ヒトのものである、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３８９】
前記代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９０】
阻害は、アンタゴニズムである、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９１】
阻害は、非競合的アンタゴニズムである、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９２】
阻害は、負のアロステリック調節である、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９３】
前記化合物は、約３０×１０^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９４】
前記化合物は、約１０×１０^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９５】
前記化合物は、約$１．０\times１０^{-6}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９６】
前記化合物は、約$１．０\times１０^{-7}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９７】
前記化合物は、約$１．０\times１０^{-8}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９８】
前記化合物は、約$１．０\times１０^{-9}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す、請求項３８０に記載の方法。
【請求項３９９】
接触は、哺乳動物への投与を介する、請求項３８０に記載の方法。
【請求項４００】
前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、ｍＧｌｕＲ５活性を阻害する必要があると診断されている、請求項３８０に記載の方法。
【請求項４０１】

前記哺乳動物は、前記投与ステップの前に、ｍＧｌｕＲ５活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている、請求項３８０に記載の方法。
【請求項４０２】
ｍＧｌｕＲ５活性に関連する前記障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である、請求項４０１に記載の方法。
【請求項４０３】
前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項４０２に記載の方法。
【請求項４０４】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項４０２に記載の方法。
【請求項４０５】
前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項４０２に記載の方法。
【請求項４０６】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項４０５に記載の方法。
【請求項４０７】
ｍＧｌｕＲ５活性に関連する前記障害は、無制御な細胞増殖の疾患である、請求項４０１に記載の方法。
【請求項４０８】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項４０４に記載の方法。
【請求項４０９】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項４０４に記載の方法。
【請求項４１０】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項４０４に記載の方法。
【請求項４１１】
式
【化５９】



,

によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

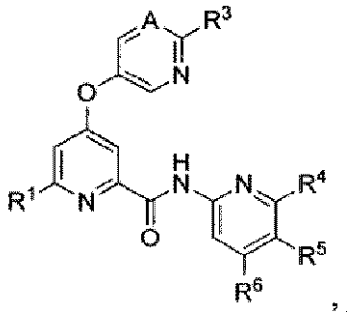
Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、

またはその薬学的に許容される塩の使用であって、

哺乳動物におけるグルタミン酸機能不全と関連する障害の治療のための薬品の製造における、使用。

【請求項４１２】
Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項４１１に記載の使用。
【請求項４１３】
Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項４１２に記載の使用。
【請求項４１４】
Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される、請求項４１２に記載の使用。
【請求項４１５】
Ｒ[1]は、メチルである、請求項４１２に記載の使用。
【請求項４１６】
Ｒ[1]は、エチルである、請求項４１２に記載の使用。
【請求項４１７】
前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項４１１に記載の使用。
【請求項４１８】
前記化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、前記化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、前記化合物の存在下で、ｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す、請求項４１１に記載の使用。
【請求項４１９】
前記ヒト胎児由来腎臓細胞は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている、請求項４１８に記載の使用。
【請求項４２０】
前記ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている、請求項４１８に記載の使用。
【請求項４２１】
前記化合物は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害を治療する、請求項４１１に記載の使用。
【請求項４２２】

前記神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される、請求項４２１に記載の使用。
【請求項４２３】
前記神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される、請求項４２１に記載の使用。
【請求項４２４】
前記神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である、請求項４２１に記載の使用。
【請求項４２５】
前記自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される、請求項４２４に記載の使用。
【請求項４２６】
前記は、無制御な細胞増殖の疾患を治療する、請求項４１１に記載の使用。
【請求項４２７】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、癌である、請求項４２６に記載の使用。
【請求項４２８】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項４２６に記載の使用。
【請求項４２９】
無制御な細胞増殖の前記疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される、請求項４２６に記載の使用。
【請求項４３０】
薬学的に許容される担体と、式
【化６０】



によって表され、
式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、

Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

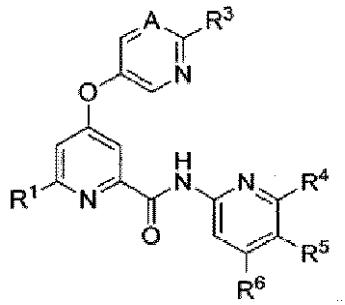
R^3は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、

またはその薬学的に許容される塩
の有効量と、を含む、薬学的組成物。

【請求項４３１】
前記有効量は、治療有効量である、請求項４３０に記載の組成物。
【請求項４３２】
前記有効量は、予防有効量である、請求項４３０に記載の組成物。
【請求項４３３】
R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項４３０に記載の組成物。
【請求項４３４】
R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項４３３に記載の組成物。
【請求項４３５】
R^1は、メチルおよびエチルから選択される、請求項４３３に記載の組成物。
【請求項４３６】
R^1は、メチルである、請求項４３３に記載の組成物。
【請求項４３７】
R^1は、エチルである、請求項４３３に記載の組成物。
【請求項４３８】
前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項４３０に記載の組成物。
【請求項４３９】
前記化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、前記化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、前記化合物の存在下で、ｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す、請求項４３０に記載の組成物。
【請求項４４０】
前記ヒト胎児由来腎臓細胞は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている、請求項４３９に記載の組成物。
【請求項４４１】
前記ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている、請求項４３９に記載の組成物。
【請求項４４２】
式

【化６１】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、

またはその薬学的に許容される塩と、

（ａ）ｍＧｌｕＲ５活性を増加させることが既知の少なくとも１つの薬剤、

（ｂ）ｍＧｌｕＲ５活性を減少させることが既知の少なくとも１つの薬剤、

（ｃ）神経および／もしくは精神障害を治療することが既知の少なくとも１つの薬剤、

（ｄ）無制御な細胞増殖の疾患を治療することが既知の少なくとも１つの薬剤、または

（ｅ）グルタミン酸機能不全と関連する障害を治療するための説明書のうちの１つ以上と、

を含む、キット。

【請求項４４３】

Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、請求項４４２に記載のキット。

【請求項４４４】

Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される、請求項４４３に記載のキット。

【請求項４４５】

Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される、請求項４４３に記載のキット。

【請求項４４６】

R^1は、メチルである、請求項４４３に記載のキット。
【請求項４４７】
R^1は、エチルである、請求項４４３に記載のキット。
【請求項４４８】
前記化合物は、請求項１～１３８のいずれかに記載の化合物、または請求項１７８に記載の少なくとも１つの生成物である、請求項４４２に記載のキット。
【請求項４４９】
前記化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、前記化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、前記化合物の存在下で、ｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す、請求項４４２に記載のキット。
【請求項４５０】
前記ヒト胎児由来腎臓細胞は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている、請求項４４９に記載のキット。
【請求項４５１】
前記ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている、請求項４４９に記載のキット。
【請求項４５２】
前記少なくとも１つの薬剤は、抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、中枢交感神経様作用薬、イミダゾリン受容体アゴニスト、プロピオン酸誘導体、ベンゾジアゼピン、交感神経様作用薬、脂肪酸誘導体、ビタミン剤または総合ビタミン剤（ミネラル含有もしくは不含）、ピペラジン誘導体、アニリド、脂質修飾剤、アミノアルキルエーテル類似体、マクロライド、メラトニン受容体アゴニスト、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン類似体、去痰薬、抗ヒスタミン剤、アザスピロデカンジオン誘導体、中枢作用剤、カルボキサミド、アヘンアルカロイドまたは誘導体、抗うつ剤、抗てんかん薬、β遮断薬、神経刺激薬、プロトンポンプ阻害剤、５ＨＴ３アンタゴニスト、ビタミンＤ類似体、ジアゼピン、インドール誘導体、ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤、局所抗生物質、プロゲステロン類似体、エストロゲン類似体、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、麻酔薬、抗真菌剤、止瀉薬、オキサゼピン、チアゼピン、ワクチン、スルホンアミド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、リンコサミド、ニューロアミダーゼ阻害剤、非選択的モノアミン再取り込み阻害剤、およびサリチル酸類似体から選択される、請求項４４２に記載のキット。
【請求項４５３】
前記少なくとも１つの薬剤は、アリピプラゾール、アセトミノフェン、アセチルカルニチン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アモキシシリン、オーグメンチン、アジスロマイシン、バクロフェン、ベンジルペニシリン、ブプロピオン、ブスピロン、カルバマゼピン、セチリジン、シメチジン、シプロフロキサシン、シタロプラム、クロニジン、クロザピン、コンタック、デキサンフェタミン、デクスメチルフェニデート、デキストロメトルファン、ジアゼパム、ディメタップ、ジフェンヒドラミン、ドネペジル、エチニルエストラジオールと配合したドロスピレノン、エルゴカルシフェロール、エスシタロプラム、エキセドリン、魚油、フルオキセチン、フルボキサミン、グアイフェネシン、グアンファシン、ハロペリドール、イブプロフェン、イミプラミン、ラモトリジン、ランソプラゾール、レボセテリジン、リスデキサンフェタミン、ロラタジン、ロラゼパム、メラトニン、メチルフェニデート、ミダゾラム、ミノサイクリン、モダフィニル、ムピロシン、ナプロキセン、オベトロール、オランザピン、オメガ－３ＴＧ、オメプラゾール、オンダンセトロン、オキシカルバゼピン、パリペリドン、パラセタモール、ペディアケア、フェノバルビタール、フェニレフリン、フェニトイン、コデインと併用するプロメタジン、プロプラノロール、プソイドエフェドリン、リスペリドン、セルトラリン、シンバスタチン、スタチン、トピラマート、トラゾドン、三環系抗うつ剤、バルプロ酸塩、ベンラファキシン、ジプラシドン、およびゾニサミドから選択される、請求項４４２または請求項４５２に記載のキット。

【請求項４５４】
前記少なくとも１つの化合物および前記少なくとも１つの薬剤は、共製剤化される、請求項４４２に記載のキット。
【請求項４５５】
前記少なくとも１つの薬剤は、から選択され、前記少なくとも１つの薬剤は、抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、中枢交感神経様作用薬、イミダゾリン受容体アゴニスト、プロピオン酸誘導体、ベンゾジアゼピン、交感神経様作用薬、脂肪酸誘導体、ビタミン剤または総合ビタミン剤（ミネラル含有もしくは不含）、ピペラジン誘導体、アニリド、脂質修飾剤、アミノアルキルエーテル類似体、マクロライド、メラトニン受容体アゴニスト、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン類似体、去痰薬、抗ヒスタミン剤、アザスピロデカンジオン誘導体、中枢作用剤、カルボキサミド、アヘンアルカロイドまたは誘導体、抗うつ剤、抗てんかん薬、β遮断薬、神経刺激薬、プロトンポンプ阻害剤、５ＨＴ３アンタゴニスト、ビタミンＤ類似体、ジアゼピン、インドール誘導体、ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤、局所抗生物質、プロゲステロン類似体、エストロゲン類似体、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、麻酔薬、抗真菌剤、止瀉薬、オキサゼピン、チアゼピン、ワクチン、スルホンアミド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、リンコサミド、ニューロアミダーゼ阻害剤、非選択的モノアミン再取り込み阻害剤、およびサリチル酸類似体から選択される、請求項４５４に記載のキット。
【請求項４５６】
前記少なくとも１つの薬剤は、アリピプラゾール、アセトミノフェン、アセチルカルニチン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アモキシシリン、オーグメンチン、アジスロマイシン、バクロフェン、ベンジルペニシリン、ブプロピオン、ブスピロン、カルバマゼピン、セチリジン、シメチジン、シプロフロキサシン、シタロプラム、クロニジン、クロザピン、コンタック、デキサンフェタミン、デクスメチルフェニデート、デキストロメトルファン、ジアゼパム、ディメタップ、ジフェンヒドラミン、ドネペジル、エチニルエストラジオールと配合したドロスピレノン、エルゴカルシフェロール、エスシタロプラム、エキセドリン、魚油、フルオキセチン、フルボキサミン、グアイフェネシン、グアンファシン、ハロペリドール、イブプロフェン、イミプラミン、ラモトリジン、ランソプラゾール、レボセテリジン、リスデキサンフェタミン、ロラタジン、ロラゼパム、メラトニン、メチルフェニデート、ミダゾラム、ミノサイクリン、モダフィニル、ムピロシン、ナプロキセン、オベトロール、オランザピン、オメガ－３ＴＧ、オメプラゾール、オンダンセトロン、オキシカルバゼピン、パリペリドン、パラセタモール、ペディアケア、フェノバルビタール、フェニレフリン、フェニトイン、コデインと併用するプロメタジン、プロプラノロール、プソイドエフェドリン、リスペリドン、セルトラリン、シンバスタチン、スタチン、トピラマート、トラゾドン、三環系抗うつ剤、バルプロ酸塩、ベンラファキシン、ジプラシドン、およびゾニサミドから選択される、請求項４５５に記載のキット。
【請求項４５７】
前記少なくとも１つの化合物および前記少なくとも１つの薬剤は、共パッケージ化される、請求項４４２に記載のキット。
【請求項４５８】
前記少なくとも１つの薬剤は、から選択され、前記少なくとも１つの薬剤は、抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、中枢交感神経様作用薬、イミダゾリン受容体アゴニスト、プロピオン酸誘導体、ベンゾジアゼピン、交感神経様作用薬、脂肪酸誘導体、ビタミン剤または総合ビタミン剤（ミネラル含有もしくは不含）、ピペラジン誘導体、アニリド、脂質修飾剤、アミノアルキルエーテル類似体、マクロライド、メラトニン受容体アゴニスト、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン類似体、去痰薬、抗ヒスタミン剤、アザスピロデカンジオン誘導体、中枢作用剤、カルボキサミド、アヘンアルカロイドまたは誘導体、抗うつ剤、抗てんかん薬、β遮断薬、神経刺激薬、プロトンポンプ阻害剤、５ＨＴ３アンタゴニスト、ビタミンＤ類似体、ジアゼピン、インドール誘導体、ＨＭＧ　Ｃｏ

Ａ還元酵素阻害剤、局所抗生物質、プロゲステロン類似体、エストロゲン類似体、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、麻酔薬、抗真菌剤、止瀉薬、オキサゼピン、チアゼピン、ワクチン、スルホンアミド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、リンコサミド、ニューロアミダーゼ阻害剤、非選択的モノアミン再取り込み阻害剤、およびサリチル酸類似体から選択される、請求項４５７に記載のキット。

【請求項４５９】

前記少なくとも１つの薬剤は、アリピプラゾール、アセトミノフェン、アセチルカルニチン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アモキシシリン、オーグメンチン、アジスロマイシン、バクロフェン、ベンジルペニシリン、ブプロピオン、ブスピロン、カルバマゼピン、セチリジン、シメチジン、シプロフロキサシン、シタロプラム、クロニジン、クロザピン、コンタック、デキサンフェタミン、デクスメチルフェニデート、デキストロメトルファン、ジアゼパム、ディメタップ、ジフェンヒドラミン、ドネペジル、エチニルエストラジオールと配合したドロスピレノン、エルゴカルシフェロール、エスシタロプラム、エキセドリン、魚油、フルオキセチン、フルボキサミン、グアイフェネシン、グアンファシン、ハロペリドール、イブプロフェン、イミプラミン、ラモトリジン、ランソプラゾール、レボセテリジン、リスデキサンフェタミン、ロラタジン、ロラゼパム、メラトニン、メチルフェニデート、ミダゾラム、ミノサイクリン、モダフィニル、ムピロシン、ナプロキセン、オベトロール、オランザピン、オメガ－３ＴＧ、オメプラゾール、オンダンセトロン、オキシカルバゼピン、パリペリドン、パラセタモール、ペディアケア、フェノバルビタール、フェニレフリン、フェニトイン、コデインと併用するプロメタジン、プロプラノロール、プソイドエフェドリン、リスペリドン、セルトラリン、シンバスタチン、スタチン、トピラマート、トラゾドン、三環系抗うつ剤、バルプロ酸塩、ベンラファキシン、ジプラシドン、およびゾニサミドから選択される、請求項４５８に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、国立精神衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｍｅｎｔａｌ Ｈｅａｌｔｈ）（ＮＩＭＨ）によって付与された認可番号第２Ｒ０１－ＭＨ０６２６４６－１２号、ＮＩＭＨによって付与された認可番号第５Ｒ０１－ＭＨ０７３６７６－０４号、国立神経疾患・脳卒中研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ａｎｄ Ｓｔｒｏｋｅ）（ＮＩＮＤＳ）によって付与された認可番号第５Ｒ０１－ＮＳ０３１３７３－１５号、および国立薬物乱用研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｎ Ｄｒｕｇ Ａｂｕｓｅ）（ＮＩＤＡ）によって付与された認可番号第１Ｒ０１－ＤＡ０２３９４７－０１号のもとに、政府の支援によりなされた。米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【０００２】

グルタミン酸塩（Ｌ－グルタミン酸）は、哺乳動物の中枢神経系における主要な興奮性伝達物質であり、イオンチャネル型および代謝型の両方のグルタミン酸受容体を通じて、その効果を発揮する。代謝型グルタミン酸受容体（ｍＧｌｕＲ）は、Ｇタンパク質共役型受容体（ＧＰＣＲ）のファミリーＣ（ファミリー３としても既知）に属する。それらは、高システイン領域を介して、大きな分葉の細胞外アミノ末端ドメインに結合される、７回膜貫通（７ＴＭ）α－ヘリックスドメインによって特徴付けられる（図１）。オルソステリック結合部位は、アミノ末端ドメイン内に含まれるが、現在既知のアロステリック結合部位は、７ＴＭドメイン内に存在する。ｍＧｌｕＲファミリーは、８つの既知のｍＧｌｕＲ受容体型（ｍＧｌｕＲ１～ｍＧｌｕＲ８として表記される）を含む。受容体型のうちのいくつかは、特定のスプライス変異型、例えば、ｍＧｌｕＲ５ａおよびｍＧｌｕＲ５ｂ、またはｍＧｌｕＲ８ａ、ｍＧｌｕＲ８ｂ、およびｍＧｌｕＲ８ｃとして発現される。このファミリーは、それらの構造、好ましいシグナル伝達機構、および薬理学に基づいて、３

つのグループに分類されている。グループＩ受容体（ｍＧｌｕＲ１およびｍＧｌｕＲ５）は、Ｇαｑに結合し、ホスホリパーゼＣの刺激、ならびに細胞内カルシウムおよびリン酸イノシトールレベルの増加をもたらすプロセスである。グループＩＩ受容体（ｍＧｌｕＲ２およびｍＧｌｕＲ３）ならびにグループＩＩＩ受容体（ｍＧｌｕＲ４、ｍＧｌｕＲ６、ｍＧｌｕＲ７、およびｍＧｌｕＲ８）は、Ｇαｉに結合し、これが環状アデノシン一リン酸塩（ｃＡＭＰ）レベルの減少をもたらす。グループＩ受容体は、主にシナプス後に位置し、典型的にはシナプス後シグナル伝達を強化するが、グループＩＩおよびグループＩＩＩ受容体は、シナプス前に位置し、典型的には神経伝達物質放出に対する阻害効果を有する。理論に束縛されることを望むものではないが、ｍＧｌｕＲがシナプス伝達における持続的変化に重要な役割を果たすことをますます多くの証拠が示しており、Ｆｍｒ１ノックアウトマウスにおけるシナプス可塑性の研究では、脆弱Ｘ表現型とｍＧｌｕＲシグナル伝達との間の関連性が確認されている。

【０００３】

オルソステリック部位で結合する小分子ｍＧｌｕＲアンタゴニストの同定は、これらの受容体が果たす役割および疾患に対するそれらの対応する関連性の理解を大幅に増加させている。これらのアンタゴニストの大部分は、グルタミン酸塩の類似体として設計されているため、それらは、典型的に、経口バイオアベイラビリティおよび／または中枢神経系（ＣＮＳ）への分配等、ｍＧｌｕＲを標的とする薬物に所望される特徴を欠いている。さらに、グルタミン酸塩結合部位の高度に保存された性質のため、ほとんどのオルソステリックアンタゴニストは、種々のｍＧｌｕＲ間での選択性を欠いている。

【０００４】

前述の問題への取り組みを成功させることが可能となった、より最近の戦略は、オルソステリック結合部位とは組織分布的に異なる部位、すなわちアロステリック結合部位で、ｍＧｌｕＲに結合する化合物の設計である。選択的な負のアロステリック調節剤（ＮＡＭ）は、それら自体によって受容体を直接的に不活性化するものではないが、その細胞外Ｎ末端結合部位におけるグルタミン酸塩部位アゴニストの親和性を減少させる化合物である。負のアロステリック調節は、したがって、適切な生理学的受容体活性化を阻害するための魅力的な機構である。最も研究され特性評価されている小分子には、ｍＧｌｕＲ５ＮＡＭ、２－メチル－６－（フェニルエチニル）ピリジン（ＭＰＥＰ）、および３－［（２－メチル－１，３－チアゾール－４－イル）エチニル］ピリジン（ＭＴＥＰ）がある。ＭＰＥＰおよびＭＴＥＰの両方が、薬物依存症および疼痛ならびに不安症のものを含む、多数の疾患の齧歯類モデルにおいて、有効であると証明されている。これらの化合物はまた、イヌおよびフェレットにおける、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）の主要な原因である、一過性下部食道括約筋弛緩（ＴＬＥＳＤ）を阻害することが可能であった。さらに、ＭＰＥＰは、脆弱Ｘ症候群（ＦＸＳ）およびパーキンソン病（ＰＤ）のマウスモデル、ならびに過食障害のヒヒモデルにおいて、有効であった。

【０００５】

ツール化合物としてのＭＰＥＰおよびＭＴＥＰの有用性が明確に実証されているが、いずれの分子も、治療用分子としてのさらなる開発を複雑化するかまたはそれを妨げる問題を有する。ＭＰＥＰは、より高い濃度でＮ－メチル－Ｄ－アスパラ銀酸塩（ＮＭＤＡ）受容体活性を直接的に阻害することが示されており、ｍＧｌｕＲ４の正のアロステリック調節剤である。これらの選択性の問題は、ＭＴＥＰでは軽減されるが、それは、シトクロムＰ４５０　１　Ａ２の強力な阻害剤であり、アカゲザルへの静脈内投与後に効率的に排除される。

【０００６】

しかしながら、既知のｍＧｌｕＲ５ＮＡＭの潜在的な副作用は、それらの最終的な治療的有用性を低下させる可能性があった。さらに、オルソステリック結合部位を標的とする従来のｍＧｌｕＲ５受容体調節剤は、十分な水溶解度を欠いており、不十分な経口アベイラビリティを示す、および／または副作用を示す可能性がある。したがって、これらの欠点を克服し、ｍＧｌｕＲ５受容体に対する選択的な負のアロステリック調節剤を効果的に

提供する方法および組成物に対する必要性が残る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

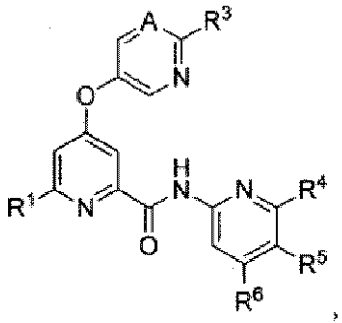
【０００７】

本発明の目的（複数可）によると、本明細書に具体化され広く記載されるように、本発明は、一態様において、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ５（ｍＧｌｕＲ５）の負のアロステリック調節剤として有用な化合物、それを作製する方法、それを含む薬学的組成物、ならびにそれを使用して、グルタミン酸機能不全と関連する障害を治療する方法に関する。

【０００８】

式

【化１】



,

によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、Ｃ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩が開示され、この化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、この化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、この化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。

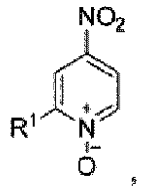
【０００９】

開示される化合物の治療有効量と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物もまた開示される。

【００１０】

化合物を調製するための方法であって、（ａ）式

【化２】

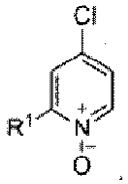


,

によって表される構造を有し、

式中、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物を提供するステップと、（ｂ）還流条件下で濃ＨＣｌと反応させることによって塩素化し、それによって、式

【化３】

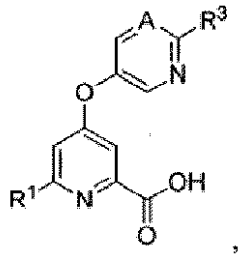


によって表される構造を有する化合物を形成すること、とを含む、方法もまた開示される。

【００１１】

化合物を調製するための方法であって、（ａ）式

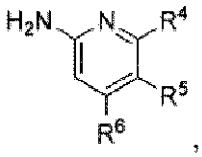
【化４】



によって表される構造を有し、

式中、R^1は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物を提供するステップと、（ｂ）その化合物を、式

【化５】



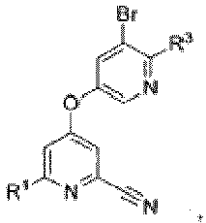
によって表される構造を有し、

式中、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物とカップリングさせるステップと、を含む、方法もまた開示される。

【００１２】

化合物を調製するための方法であって、（ａ）式

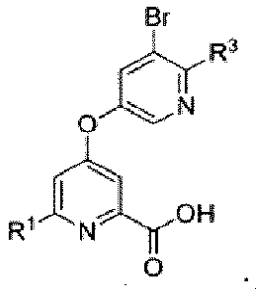
【化６】



によって表され、

式中、式中、R^1は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物を提供するステップと、（ｂ）水酸化物水溶液と反応させ、それによって、式

【化７】

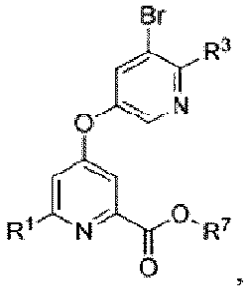


によって表される化合物を提供するステップと、を含む、方法もまた開示される。

【００１３】

化合物を調製するための方法であって、（ａ）式

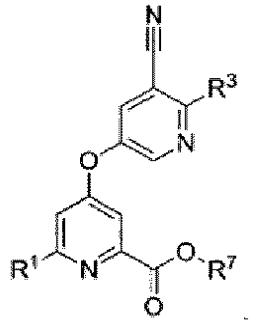
【化８】



によって表される構造を有し、

式中、R^1は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ７は、Ｃ１－Ｃ５アルキルである、化合物を提供するステップと、（ｂ）シアン化反応を行い、それによって、式

【化９】



によって表される化合物を提供するステップと、を含む、方法もまた開示される。

【００１４】

開示される方法の生成物もまた開示される。

【００１５】

開示される生成物の治療有効量と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物もまた開示される。

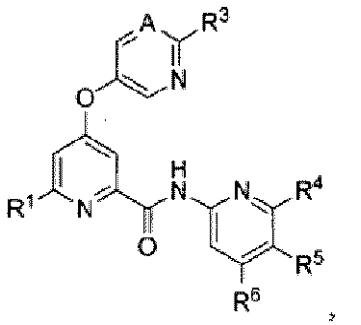
【００１６】

さらに、少なくとも１つの開示される化合物または少なくとも１つの開示される生成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、薬品を製造するための方法も開示される。

【００１７】

哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害の治療のための方法であって、哺乳動物に、式

【化１０】

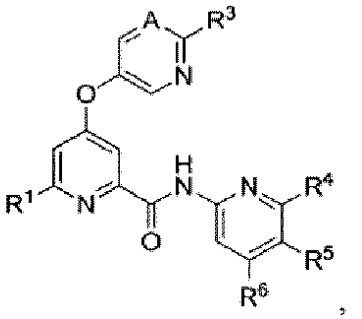


によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法もまた開示される。

【００１８】

哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させるための方法であって、哺乳動物に、式

【化１１】

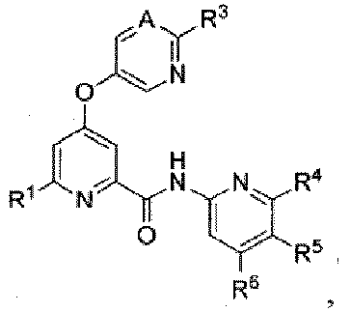


によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法もまた開示される。

【００１９】

哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害するための方法であって、哺乳動物に、式

【化１２】

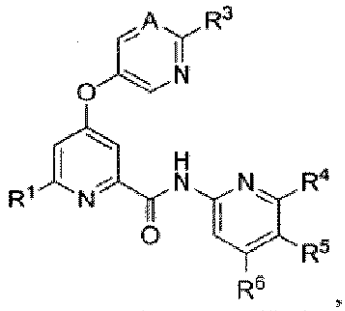


によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法もまた開示される。

【００２０】

哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節のための方法であって、哺乳動物に、式

【化１３】

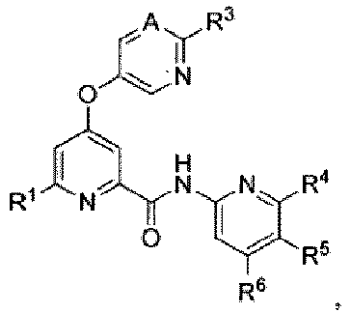


によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法もまた開示される。

【００２１】

哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムのための方法であって、哺乳動物に、式

【化１４】

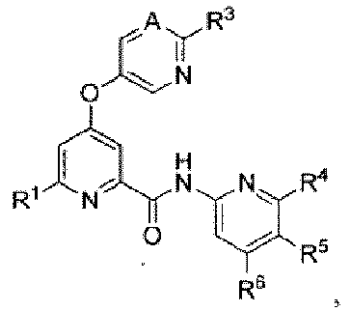


によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法もまた開示される。

【００２２】

哺乳動物におけるｍＧｌｕＲ５活性を調節するための方法であって、哺乳動物に、式

【化１５】

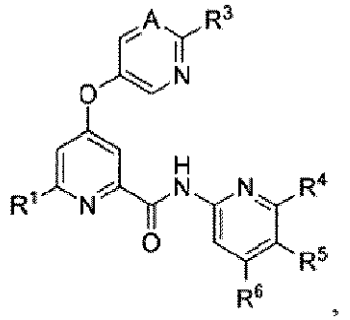


によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法もまた開示される。

【００２３】

少なくとも１つの細胞におけるｍＧｌｕＲ５活性を調節するための方法であって、少なくとも１つの細胞を、式

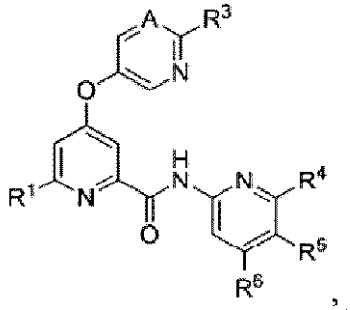
【化１６】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量と接触させるステップを含む、方法もまた開示される。

【００２４】
少なくとも１つの細胞におけるｍＧｌｕＲ５活性を阻害するための方法であって、少なくとも１つの細胞を、式

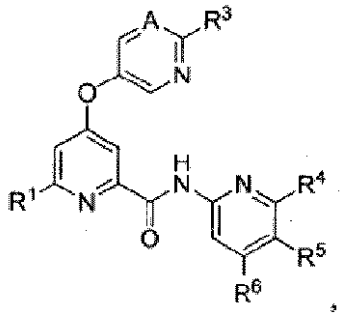
【化１７】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法もまた開示される。

【００２５】
式

【化１８】

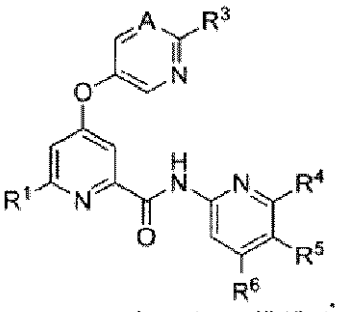


によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用であって、哺乳動物におけるグルタミン酸機能不全と関連する障害の治療のための薬品の製造における、使用もまた開示される。

【００２６】

薬学的に許容される担体と、式

【化１９】

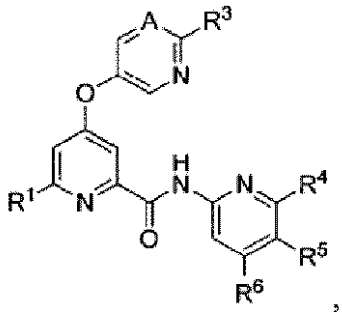


によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量と、を含む、薬学的組成物もまた開示される。

【００２７】

式

【化２０】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、（ａ）ｍＧｌｕＲ５活性を増加させることが既知の少なくとも１つの薬剤、（ｂ）ｍＧｌｕＲ５活性を減少させることが既知の少なくとも１つの薬剤、（ｃ）神経および／もしくは精神障害を治療することが既知の少なくとも１つの薬剤、（ｄ）無制御な細胞増殖の疾患を治療することが既知の少なくとも１つの薬剤、または（ｅ）グルタミン酸機能不全と関連する障害を治療するための説明書のうちの１つ以上と、を含む、キットもまた開示される。

【００２８】

本発明の態様は、システム法定分類（ｓｙｓｔｅｍ　ｓｔａｔｕｔｏｒｙ　ｃｌａｓｓ）等の特定の法定分類において記載され、特許請求され得るが、これは便宜上のものにすぎず、当業者であれば、本発明の各態様が、任意の法定分類において記載され、特許請求され得ることを理解するであろう。別途明確に示されない限り、本明細書に記述されるいずれの方法または態様も、決して、そのステップが特定の順序で行われる必要があると解釈されることを意図するものではない。したがって、方法の請求項が、特許請求の範囲または明細書において、そのステップが特定の順序に限定されるべきことを特記していない場合には、いかなる観点においても、決して、順序が推論されることを意図するものではない。これは、ステップまたは作業フローの配置に関する論理上の事柄、文法構成もしくは句読点から生じる明白な意味、または本明細書に記載される態様の数または種類を含む、解釈のためのいずれの可能性のある言外の基準にも適用される。

【００２９】

本明細書に組み込まれ、その一部を構成する添付の図は、本発明の複数の態様を例証し、かつ説明と一緒に、本発明の原則を説明する機能を果たす。

【図面の簡単な説明】

【００３０】

【図１】ｍＧｌｕＲの概略図である。

【図２】ｍＧｌｕＲ５のアロステリック調節を例示する。

【図３】抗不安挙動のマウスモデルにおける、例示的な化合物（本明細書に記載の化合物（２）に対応する、試験化合物２）の効果の代表的データを示す。

【図４－１】抗不安挙動のマウスモデルにおける、例示的な化合物（本明細書に記載の化合物（２）に対応する、試験化合物２）の効果の代表的データを示す。

【図４－２】抗不安挙動のマウスモデルにおける、例示的な化合物（本明細書に記載の化合物（２）に対応する、試験化合物２）の効果の代表的データを示す。

【図５】抗不安挙動のマウスモデルにおける、例示的な化合物（本明細書に記載の化合物

（１１）に対応する、試験化合物１）の効果の代表的データを示す。
【図６－１】抗不安挙動のマウスモデルにおける、例示的な化合物（本明細書に記載の化合物（１１）に対応する、試験化合物１）の効果の代表的データを示す。
【図６－２】抗不安挙動のマウスモデルにおける、例示的な化合物（本明細書に記載の化合物（１１）に対応する、試験化合物１）の効果の代表的データを示す。
【図７Ａ】ＦｖＢ　Ａｕｄｉｏｇｅｎｉｃ　Ｓｅｉｚｕｒｅ（ＡＧＳ）試験において研究された、試験化合物１および２（本明細書に記載の化合物（１１）および（２））の効果の代表的データを示す。
【図７Ｂ】ＦｖＢ　Ａｕｄｉｏｇｅｎｉｃ　Ｓｅｉｚｕｒｅ（ＡＧＳ）試験において研究された、試験化合物１および２（本明細書に記載の化合物（１１）および（２））の効果の代表的データを示す。
【図７Ｃ】ＦｖＢ　Ａｕｄｉｏｇｅｎｉｃ　Ｓｅｉｚｕｒｅ（ＡＧＳ）試験において研究された、試験化合物１および２（本明細書に記載の化合物（１１）および（２））の効果の代表的データを示す。
【図８Ａ】ＦｖＢ　Ａｕｄｉｏｇｅｎｉｃ　Ｓｅｉｚｕｒｅ（ＡＧＳ）試験において研究された、試験化合物１および２（本明細書に記載の化合物（１１）および（２））の効果の代表的データを示す。
【図８Ｂ】ＦｖＢ　Ａｕｄｉｏｇｅｎｉｃ　Ｓｅｉｚｕｒｅ（ＡＧＳ）試験において研究された、試験化合物１および２（本明細書に記載の化合物（１１）および（２））の効果の代表的データを示す。
【図８Ｃ】ＦｖＢ　Ａｕｄｉｏｇｅｎｉｃ　Ｓｅｉｚｕｒｅ（ＡＧＳ）試験において研究された、試験化合物１および２（本明細書に記載の化合物（１１）および（２））の効果の代表的データを示す。
【図９Ａ】２つの試験化合物（本明細書に記載される化合物（２３）および（７））についての例示的な薬理学データを示す。
【図９Ｂ】２つの試験化合物（本明細書に記載される化合物（２３）および（７））についての例示的な薬理学データを示す。
【図９Ｃ】２つの試験化合物（本明細書に記載される化合物（２３）および（７））についての例示的な薬理学データを示す。
【図１０Ａ】２つの試験化合物（本明細書に記載される化合物（２３）および（７））についての例示的な薬理学データを示す。
【図１０Ｂ】２つの試験化合物（本明細書に記載される化合物（２３）および（７））についての例示的な薬理学データを示す。
【図１１】抗不安挙動のモデルである、高架式十字迷路において測定された、２つの試験化合物（１）および（２）（本明細書に記載の化合物（１１）および（２））に対する代表的データを示す。本発明のさらなる利点は、以下に続く説明に部分的に記述され、その説明から部分的に明白となるか、または本発明の実践によって知られ得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲において具体的に指摘される要素および組み合わせを用いて実現され、達成されるであろう。前述の概要および次の詳細な説明のいずれも、例示および説明にすぎず、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。
【発明を実施するための形態】
【００３１】
本発明は、以下の本発明の詳細な説明ならびに本明細書に含まれる実施例および図面への参照によってより容易に理解することができる。
【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載する前に、それらが、別途明記されない限り特定の合成方法に、または別途明記されない限り特定の試薬に限定されず、したがって当然のことながら、異なり得ることを理解されたい。本明細書に使用される専門用語は、特定の態様を説明するためのものにすぎず、限定することを意図するものではないこともまた理解されたい。本明細書に記載されるもの

に類似するかまたは同等である任意の方法および材料を、本発明の実践または試験に使用することができるが、例示的な方法および材料をここに記載する。

【００３３】

本発明の態様は、システム法定分類等の特定の法定分類において記載され、特許請求され得るが、これは便宜上のものにすぎず、当業者であれば、本発明の各態様が、任意の法定分類において記載され、特許請求され得ることを理解するであろう。別途明確に示されない限り、本明細書に記述されるいずれの方法または態様も、決して、そのステップが特定の順序で行われる必要があると解釈されることを意図するものではない。したがって、方法の請求項が、特許請求の範囲または明細書において、ステップは特定の順序に限定されるべきことを特記していない場合には、いかなる観点においても、決して、順序が推論されることを意図するものではない。これは、ステップまたは作業フローの配置に関する論理上の事柄、文法構成もしくは句読点から生じる明白な意味、または本明細書に記載される態様の数または種類を含む、解釈のためのいずれの可能性のある言外の基準にも適用される。

【００３４】

本出願全体を通じて、種々の刊行物が参照される。これらの刊行物のそれら全体の開示は、本出願が属する当該技術分野の状況をより完全に説明するために、参照によりその全体が本出願に組み込まれる。開示される参考文献はまた、参考文献が利用される文章で考察される、それらに含まれる内容に関して本明細書で参照することにより、個別かつ具体的に本明細書に組み込まれる。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可能性があり、独立して確認する必要があり得る。

Ａ．定義

【００３５】

本明細書に使用される際、有機化合物を含む化合物に対する命名は、一般的名称、命名に関するＩＵＰＡＣ、ＩＵＢＭＢ、またはＣＡＳの推奨を使用して付与することが可能である。１つ以上の立体化学的特徴が存在する場合、立体化学的優先順位、Ｅ／Ｚ表記等を指定するために、立体化学についてのカーン・インゴルド・プレローグ則を用いることができる。当業者は、名称を与えられれば、命名規則を使用した化合物構造の系統的な単純化（ｓｙｓｔｅｍｉｃ　ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ）によって、またはＣＨＥＭＤＲＡＷ（商標）（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅｓｏｆｔ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ａ．）等の市販のソフトウェアによってのいずれかで、化合物の構造を容易に確かめることができる。

【００３６】

本明細書および添付の特許請求の範囲に使用される際、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、および「その（ｔｈｅ）」は、文脈上、そうでないとする明確な指示がない限り、複数形の指示対象を含む。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）」への言及は、２つ以上のこのような官能基、アルキル、または残基等の混合物を含む。

【００３７】

範囲は、本明細書において、「約」１つの特定の値から、および／または「約」別の特定の値までとして表すことができる。このような範囲が表される場合、さらなる態様は、１つ特定の値から、および／または他の特定の値までを含む。同様に、値が近似値として示される場合、「約」という先行詞の使用によって、特定の値は、さらなる態様を形成することが理解されよう。範囲のそれぞれの終点は、他方の終点に関連しておよび他方の終点から独立しての両方において、有意であることがさらに理解されよう。本明細書に開示される多くの値が存在し、各値がまた、その値自体に加えて「約」その特定の値として本明細書に開示されることもまた理解される。例えば、値「１０」が開示される場合、「約

１０」もまた開示される。２つの特定の単位の間の各単位がまた、開示されることもまた理解される。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。

【００３８】

本明細書および結びの特許請求の範囲における、組成物中の特定の要素または構成成分の重量部への言及は、重量部が表される組成物または物品中の、その要素または構成成分と、任意の他の要素または構成成分との間の重量関係を表す。したがって、２重量部の構成成分Ｘおよび５重量部の構成成分Ｙを含有する化合物中において、ＸおよびＹは、２：５の重量比で存在し、さらなる構成成分が化合物中に含有されているかどうかにかかわらず、このような比率で存在する。

【００３９】

構成成分の重量パーセント（重量％）は、具体的にそうでない旨が記載されない限り、構成成分を含む製剤または組成物の総重量に基づく。

【００４０】

本明細書に使用される際、「任意の」または「任意に」という用語は、後述の事象または状況が生じる可能性も生じない可能性もあり、その説明が、前記事象または状況が生じる事例、およびそれが生じない事例を含むことを意味する。

【００４１】

本明細書に使用される際、「オルソステリック部位」という用語は、その受容体に対する内在性リガンドまたはアゴニストによって認識される、受容体上の主要な結合部位を指す。例えば、ｍＧｌｕＲ５受容体におけるオルソステリック部位は、グルタミン酸塩が結合する部位である。

【００４２】

本明細書に使用される際、「ｍＧｌｕＲ５受容体の負のアロステリック調節剤」という用語は、動物、特に哺乳動物、例えばヒトにおいて、内在性リガンド（グルタミン酸塩等）の存在下で、ｍＧｌｕＲ５受容体の活性を直接的または間接的に阻害する、任意の外因的に投与される化合物または薬剤を指す。この用語は、「ｍＧｌｕＲ５受容体アロステリック阻害剤」、「ｍＧｌｕＲ５受容体非競合的阻害剤」、「ｍＧｌｕＲ５受容体アロステリックアンタゴニスト」、および「ｍＧｌｕＲ５受容体非競合的アンタゴニスト」という用語と同義である。

【００４３】

本明細書に使用される際、「対象」という用語は、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類等の脊椎動物であり得る。したがって、本明細書に開示される方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、または齧歯類であり得る。この用語は、特定の年齢または性別を指定しない。したがって、成体および新生の対象ならびに胎児が、雄性または雌性にかかわらず、包含されることが意図される。一態様において、対象は、哺乳動物である。患者は、疾患または障害を患う対象を指す。「患者」という用語は、ヒトおよび獣医学的対象を含む。開示される方法のいくつかの態様において、対象は、投与ステップの前に、グルタミン酸機能不全と関連する１つ以上の神経および／または精神障害の治療の必要があると診断されている。開示される方法のいくつかの態様において、対象は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節を行う必要があると診断されている。開示される方法のいくつかの態様において、対象は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムの必要があると診断されている。

【００４４】

本明細書に使用される際、「治療」という用語は、疾患、病的状態、または障害の治癒、寛解、安定化、または予防を行う意図での患者の医学的管理を指す。この用語は、積極的治療、すなわち、特に疾患、病的状態、または障害の改善を目的とする治療を含み、さらに、原因治療、すなわち、関連する疾患、病的状態、または障害の原因の除去を目的とする治療も含む。さらに、この用語は、一時緩和治療、すなわち、疾患、病的状態、また

は障害の治癒よりもむしろ症状の軽減のために設計される治療；予防的治療、すなわち、関連する疾患、病的状態、または障害の発達を最小化するか、または部分的もしくは全面的に阻害することを目的とする治療；ならびに支持治療、すなわち、関連する疾患、病的状態、または障害の改善を目的とする別の具体的な療法を補うために用いられる治療を含む。種々の態様において、この用語は、哺乳動物（たとえば、ヒト）を含む対象のいずれの治療をも包含し、（ｉ）疾患の素因を有し得るが、未だそれを有するとは診断されていない対象において、疾患が生じるのを予防すること、（ｉｉ）疾患を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること、または（ｉｉｉ）疾患を軽減すること、すなわち、疾患の退縮をもたらすこと、を含む。一態様において、対象は、霊長類等の哺乳動物であり、さらなる態様において、対象は、ヒトである。「対象」という用語はまた、家畜動物（例えば、ネコ、イヌ等）、家畜（例えば、畜牛、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ等）、および実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ミバエ等）も含む。

【００４５】

本明細書に使用される際、「予防する」または「予防すること」という用語は、とりわけ事前行為によって、何かが起こることを排除する、回避する、未然に防ぐ、食い止める、停止する、または妨げることを指す。低減、阻害、または予防が本明細書で使用される場合、別途具体的な記載のない限り、他の２つの語の使用もまた明示的に開示されることが理解される。

【００４６】

本明細書に使用される際、「診断された」という用語は、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、本明細書に開示される化合物、組成物、または方法によって診断または治療され得る病態を有することが見出されたことを意味する。例えば、「ｍＧｌｕＲ５の調節によって治療可能な障害であると診断された」とは、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、ｍＧｌｕＲ５を調節することができる化合物または組成物によって診断または治療され得る病態を有することが見出されたことを意味する。さらなる例として、「ｍＧｌｕＲ５の調節の必要があると診断された」とは、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、ｍＧｌｕＲ５活性によって特徴付けられる病態を有することが見出されたことを意味する。このような診断は、本明細書で考察される、神経変性疾患等の障害に関するものであり得る。例えば、「代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節の必要があると診断された」という用語は、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節によって診断または治療され得る病態を有することが見出されたことを意味する。例えば、「代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムの必要があると診断された」とは、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムによって診断または治療され得る病態を有することが見出されたことを意味する。例えば、「グルタミン酸機能不全と関連する１つ以上の神経および／または精神障害の治療の必要があると診断された」とは、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、グルタミン酸機能不全と関連する１つ以上の神経および／または精神障害を有することが見出されたことを意味する。

【００４７】

本明細書に使用される際、「障害の治療を必要とすることが同定される」等の語句は、障害の治療に対する必要性に基づく対象の選択を指す。例えば、対象は、当業者による先の診断に基づいて、障害（例えば、ｍＧｌｕＲ５活性に関連する障害）の治療を行う必要性を有するとして同定され、その後、その障害に対する治療を受けることが可能である。同定は、一態様において、診断を行う人物とは異なる人物によって行われ得ることが企図される。さらなる態様において、投与は、その後の投与を行う人物によって行われ得ることもまた企図される。

【００４８】

本明細書に使用される際、「投与すること」および「投与」という用語は、対象に薬学的調製物を提供する任意の方法を指す。このような方法は、当業者に周知であり、経口投

与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、膣内投与、眼内投与、耳内投与、脳内投与、直腸投与、舌下投与、頬側投与、ならびに注射によって可能である、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、および皮下投与等を含む、非経口投与を含むが、これらに限定されない。投与は、連続的または断続的であってもよい。種々の態様において、調製物は、治療的に投与することができ、すなわち、既存の疾患または病態を治療するために投与される。さらなる種々の態様において、調製物は、予防的に投与することができ、すなわち、疾患または病態の予防のために投与される。

【００４９】

本明細書に使用される際、「接触させる」という用語は、開示される化合物と、細胞、標的である代謝型グルタミン酸受容体、または他の生物学的実体とを、化合物が、標的（例えば、スプライソソーム、細胞等）の活性に、直接的に、すなわち、標的自体との相互作用によって、または間接的に、すなわち、標的の活性が依存している別の分子、補因子、因子、もしくはタンパク質との相互作用のいずれかによって、影響を及ぼし得るような方法で、一緒にすることを指す。

【００５０】

本明細書に使用される際、「有効量」および「有効な量」という用語は、所望の結果を達成するか、または所望でない病態に対して効果を有するのに十分な量を指す。例えば、「治療有効量」は、所望の治療的結果を達成するか、または所望でない症状に対して効果を有するのに十分であるが、一般に、有害な副作用を引き起こすには満たない量を指す。任意の特定患者に対する具体的な治療有効用量レベルは、治療されている障害およびその障害の重症度；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全般的な健康、性別、および食生活；投与時間；投与経路；用いられる具体的な化合物の排出率；治療の持続期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物を含む、種々の要因、ならびに医療分野において周知の同様の要因に依存することになる。例えば、化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために要求される用量よりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることは、十分に当該技術分野の技術の範囲内である。所望される場合、有効な１日用量は、投与目的のために複数の用量に分割することができる。結果的に、単回用量組成物は、合わせて１日用量となる、そのような量またはその約数を含有し得る。投与量は、何らかの禁忌の場合には、個々の医師によって調整することができる。投与量は、多様であり得、毎日、１回以上の用量投与で、１日または数日にわたって投与され得る。所与の集合の薬学的生成物に対する適切な投与量についての指針は、文献において見出すことができる。さらなる種々の態様において、調製物は、「予防有効量」、すなわち、疾患または病態の予防に有効な量で投与することができる。

【００５１】

本明細書に使用される際、「EC_{50}」は、生物学的プロセス、またはタンパク質、サブユニット、細胞小器官、リボ核タンパク質等を含む、プロセスの構成要素の５０％アゴニズムに必要とされる物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を指すことが意図される。一態様において、EC_{50}は、本明細書の他の部分でさらに定義されるように、インビボでの５０％アゴニズムに必要とされる物質の濃度を指し得る。さらなる態様において、EC_{50}は、ベースラインと最大応答との中間の応答を引き起こすアゴニストの濃度を指す。なおもさらなる態様において、応答は、インビトロでのものである。なおもさらなる態様において、応答は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされたヒト胎児由来腎臓細胞におけるものである。なおもさらなる態様において、応答は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞におけるものである。なおもさらなる態様において、応答は、哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞におけるものである。

【００５２】

本明細書に使用される際、「IC_{50}」とは、生物学的プロセス、またはタンパク質、サブユニット、細胞小器官、リボ核タンパク質等を含む、プロセスの構成要素の５０％阻害

に必要とされる物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を指すことが意図される。一態様において、ＩＣ$_{50}$は、本明細書の他の部分でさらに定義されるように、インビボでの５０％阻害に必要とされる物質の濃度を指し得る。さらなる態様において、ＩＣ$_{50}$は、物質の最大半量（５０％）阻害濃度（ＩＣ）を指す。なおもさらなる態様において、阻害は、インビトロで測定される。なおもさらなる態様において、阻害は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞において測定される。なおもさらなる態様において、阻害は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞において測定される。なおもさらなる態様において、阻害は、哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞において測定される。

【００５３】

「薬学的に許容される」という用語は、生物学的または他の点で望ましくないものではない、すなわち、許容できないレベルの望ましくない生物学的効果を引き起こすことも、有害な様態で相互作用することもない、物質を説明する。

【００５４】

本明細書に使用される際、「誘導体」という用語は、親化合物（例えば、本明細書に開示される化合物）の構造に由来する構造を有し、その構造が、本明細書に開示されるものと十分に類似しており、その類似性に基づいて、特許請求される化合物と同じもしくは類似の活性および有用性を示すこと、または前駆体として、特許請求される化合物と同じもしくは類似の活性および有用性を誘導することが、当業者によって予想されるであろう、化合物を指す。例示的な誘導体には、親化合物の塩、エステル、アミド、エステルまたはアミドの塩、およびＮ－オキシドが挙げられる。

【００５５】

本明細書に使用される際、「薬学的に許容される担体」という用語は、滅菌の水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、ならびに使用直前に滅菌注射液もしくは分散液に再構成するための滅菌粉末を指す。好適な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例としては、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）、カルボキシメチルセルロース、およびそれらの好適な混合物、植物油（オリーブ油等）、ならびにオレイン酸エチル等の注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング材料の使用によって、分散液の場合には必要とされる粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持することができる。これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤等のアジュバントを含有し得る。微生物の作用の防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等の種々の抗菌剤および抗真菌剤によって確実にすることができる。糖類、塩化ナトリウム等の等張剤を含むこともまた望ましい場合がある。注射用剤形の持続的吸収は、吸収を遅延させるモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン等の薬剤の包含によってもたらすことができる。注射用デポー形態は、薬物のマイクロカプセル封入マトリックスを、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）等の生分解性ポリマー中に形成することによって作製される。薬物とポリマーの比率および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。デポー注射用製剤はまた、薬物を、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に封入することによって調製される。注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通じた濾過によって、または使用直前に滅菌水もしくは他の滅菌注射剤媒体中に溶解もしくは分散させることが可能な滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。好適な不活性担体には、ラクトース等の糖類が含まれ得る。望ましくは、活性成分の粒子の少なくとも９５重量％が、０．０１～１０マイクロメートルの範囲内の有効粒径を有する。

【００５６】

本明細書および結びの特許請求の範囲に使用される、化学種の残基とは、特定の反応スキームまたはその後の製剤もしくは化学生成物における化学種の結果として得られる生成物である部分を指し、その部分が実際に化学種から得られたかどうかにかかわらない。し

たがって、ポリエステル中の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の調製に使用されたかどうかにかかわらず、ポリエステル中の１つ以上の－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－単位を指す。同様に、ポリエステル中のセバシン酸残基は、その残基が、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たかにかかわらず、ポリエステル中の１つ以上の－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_8$ＣＯ－部分を指す。

【００５７】

本明細書に使用される際、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広範な態様において、許容される置換基には、有機化合物の、非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、ならびに芳香族および非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基には、例えば、後述のものが含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物について、１つ以上であり、同じまたは異なってもよい。本開示の目的のために、窒素等のヘテロ原子は、水素置換基、および／また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任意の許容される置換基を有することができる。本開示は、決して、有機化合物の許容される置換基によって限定されるように意図されるものではない。さらに、「置換」または「で置換された」という用語は、このような置換が、置換される原子および置換基の許容される原子価に従うこと、ならびにその置換が安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離等によって自発的に変換を行わない化合物をもたらすこと、という暗黙の条件を含む。ある特定の態様において、そうでないことが明確に示されない限り、個々の置換基は、さらに任意に置換されてもよい（すなわち、さらに置換されるか、または非置換である）こともまた企図される。

【００５８】

種々の用語を定義する際、「Ａ^1」、「Ａ^2」、「Ａ^3」、および「Ａ^4」は、本明細書において、種々の特定の置換基を表す包括記号として使用される。これらの記号は、任意の置換基であり得、本明細書で開示されるものに限定されず、それらが、１つの事例において、ある特定の置換基であると定義された場合、それらは、別の事例においては、何らかの他の置換基として定義されてもよい。

【００５９】

本明細書に使用される「アルキル」という用語は、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、１～２４個の炭素原子の、分岐または非分岐の飽和炭化水素基である。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、分岐または非分岐であり得る。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アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、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てもよい。「低級アルキル」基は、１～６個の（例えば、１～４個の）炭素原子を含有するアルキル基である。

【００６０】

本明細書全体を通じて、「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指して使用されるが、置換アルキル基はまた、アルキル基上の特定の置換基（複数可）を同定することによって、本明細書に具体的に言及される。例えば、「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル」という用語は、１つ以上のハロゲン化物、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素で置換されたアルキル基を具体的に指す。「アルコキシアルキル」という用語は、後述の１つ以上のアルコキシ基で置換されたアルキル基を具体的に指す。「アルキルアミノ」という用語は、後述の１つ以上のアミノ基で置換されたアルキル基を具体的に指し、その他も同様である。「アルキル」が１つの事例で使用され、「アルキルアルコール」等の特定の用語が別の事例で使用される場合、「アルキル」という用語が、「アルキルアルコール」等の特定の用語もまた指すわけではないことを暗

示するように意図されるものではない。

【００６１】

この慣習はまた、本明細書に記載される他の基についても使用される。すなわち、「シクロアルキル」等の用語は、非置換および置換シクロアルキル部分の両方を指すが、置換部分は、さらに、本明細書で具体的に同定され得る、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」と称され得る。同様に、置換アルコキシは、具体的に、例えば、「ハロゲン化アルコキシ」と称されてもよく、特定の置換アルケニルは、例えば、「アルケニルアルコール」であってもよく、その他も同様である。さらに、「シクロアルキル」等の一般的用語および「アルキルシクロアルキル」等の具体的な用語を使用する慣習は、一般的用語が具体的な用語も含むわけではないことを暗示するように意図されるものではない。

【００６２】

本明細書に使用される「シクロアルキル」という用語は、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系環である。シクロアルキル基の例としては、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、ノルボルニル等が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、上に定義されるシクロアルキル基の一種であり、「シクロアルキル」という用語の意味に含まれ、ここで環の炭素原子のうちの少なくとも１つは、限定されないが、窒素、酸素、硫黄、またはリン等のヘテロ原子で置換される。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アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、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。

【００６３】

本明細書に使用される「ポリアルキレン基」という用語は、互いに結合された２つ以上のCH_2基を有する基である。ポリアルキレン基は、式－（CH_2）$_a$－によって表すことができ、式中、「ａ」は、２～５００の整数である。

【００６４】

エーテル結合を通じて結合されるアルキル基またはシクロアルキル基、すなわち、「アルコキシ」基を指して本明細書に使用される、「アルコキシ」および「アルコキシル」という用語は、－OA^1として定義することができ、式中、A^1は、上に定義されるアルキルまたはシクロアルキルである。「アルコキシ」はまた、直前で定義したアルコキシ基のポリマーを含み、すなわち、アルコキシは、－OA^1－OA^2または－OA^1－（OA^2）$_a$－OA^3等のポリエーテルであり得、式中、「ａ」は、１～２００の整数であり、A^1、A^2、およびA^3は、アルキル基および／またはシクロアルキル基である

【００６５】

本明細書に使用される「アルケニル」という用語は、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^1A^2）Ｃ＝Ｃ（A^3A^4）等の不斉構造は、ＥおよびＺ異性体の両方を含むことが意図される。これは、不斉アルケンが存在する本明細書の構造式において推定することができるか、または結合記号Ｃ＝Ｃによって明示的に示され得る。アルケニル基は、本明細書に記載されるアルキル、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、ハロゲン化物、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個以上の基で置換され得る。

【００６６】

本明細書に使用される「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも３個の炭素原子から構成され、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、非芳香族炭素系環である。シクロアルケニル基の例には、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、ノルボルネニル等が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、上に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」という用語の意味に含まれ、ここで、環の炭素原子のうちの少なくとも１つは、限定されないが、窒素、酸素、硫黄、またはリン等のヘテロ原子で置換される。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、ハロゲン化物、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。

【００６７】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、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、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ－オキソ、もしく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ていてもよい。

【００６８】

本明細書に使用される「シクロアルキニル」という用語は、少なくとも７個の炭素原子から構成され、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する、非芳香族炭素系環である。シクロアルキニル基の例としては、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニニル等が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルキニル」という用語は、上に定義されるシクロアルケニル基の一種であり、「シクロアルキニル」という用語の意味に含まれ、ここで、環の炭素原子のうちの少なくとも１つは、限定されないが、窒素、酸素、硫黄、またはリン等のヘテロ原子で置換される。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、ハロゲン化物、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。

【００６９】

本明細書に使用される「アリール」という用語は、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任意の炭素系芳香族基を含有する基である。「アリール」という用語はまた、「ヘテロアリール」を含み、これは、少なくとも１つのヘテロ原子が芳香族基の環内に組み込まれている、芳香族基を含有する基として定義される。ヘテロ原子の例には、限定されないが、窒素、酸素、硫黄、およびリンが挙げられる。同様に、これもまた「アリール」という用語に含まれる「非ヘテロアリール」という用語は、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、限定されないが、本明細書に記載されるアルキル、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、ハロゲン化物、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、１つ以上の基で置換され得る。「ビアリール」という用語は、アリール基の具体的な種類であり、「アリール」の定義に含まれる。ビアリールは、ナフタレンにあるように、縮合環構造を介して一緒に結合されるか、またはビフェニルにあるように、１つ以上の炭素－炭素結合を介して結合される、２つのアリール基を指す。

【００７０】
本明細書に使用される「アルデヒド」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）Ｈによって表される。本明細書全体を通じて、「Ｃ（Ｏ）」は、カルボニル基、すなわち、Ｃ＝Ｏに対する略語である。
【００７１】
本明細書に使用される「アミン」または「アミノ」という用語は、式－ＮＡ^{1}Ａ^{2}によって表され、式中、Ａ^{1}およびＡ^{2}は、独立して、水素であるか、または本明細書に記載されるアルキル、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、もしくはヘテロアリール基であり得る。
【００７２】
本明細書に使用される「アルキルアミノ」という用語は、式－ＮＨ（－アルキル）によって表され、式中のアルキルは、本明細書に記載されるとおりである。代表的な例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、（ｓｅｃ－ブチル）アミノ基、（ｔｅｒｔ－ブチル）アミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、（ｔｅｒｔ－ペンチル）アミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられるが、これらに限定されない。
【００７３】
本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」という用語は、式－Ｎ（－アルキル）$_{2}$によって表され、式中のアルキルは、本明細書に記載されるとおりである。代表的な例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ（ｓｅｃ－ブチル）アミノ基、ジ（ｔｅｒｔ－ブチル）アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ（ｔｅｒｔ－ペンチル）アミノ基、ジヘキシルアミノ基、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ基、Ｎ－メチル－Ｎ－プロピルアミノ基、Ｎ－エチル－Ｎ－プロピルアミノ基等が挙げられるが、これらに限定されない。
【００７４】
本明細書に使用される「カルボン酸」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）ＯＨによって表される。
【００７５】
本明細書に使用される「エステル」という用語は、式－ＯＣ（Ｏ）Ａ^{1}または－Ｃ（Ｏ）ＯＡ^{1}によって表され、式中、Ａ^{1}は、本明細書に記載されるアルキル、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「ポリエステル」という用語は、式－（Ａ^{1}Ｏ（Ｏ）Ｃ－Ａ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｏ）$_{a}$－または－（Ａ^{1}Ｏ（Ｏ）Ｃ－Ａ^{2}－ＯＣ（Ｏ））$_{a}$－によって表され、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。「ポリエステル」は、少なくとも２つのカルボン酸基を有する化合物と、少なくとも２つのヒドロキシル基を有する化合物との間の反応によって生成される基を表して使用される用語としてのものである。
【００７６】
本明細書に使用される「エーテル」という用語は、式Ａ^{1}ＯＡ^{2}によって表され、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「ポリエーテル」という用語は、式－（Ａ^{1}Ｏ－Ａ^{2}Ｏ）$_{a}$－によって表され、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には、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が挙げられる。

【００７７】
本明細書に使用される「ハロゲン化物」という用語は、ハロゲンであるフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。
【００７８】
本明細書に使用される「複素環」という用語は、環員のうちの少なくとも１つが炭素以外である、単環式または多環式の芳香族または非芳香族環系を指す。複素環には、ピリジンド（ｐｙｒｉｎｄｅ）、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、ジオキサン等が含まれる。
【００７９】
本明細書に使用される「ヒドロキシル」という用語は、式－ＯＨによって表される。
【００８０】
本明細書に使用される「ケトン」という用語は、式$A^1C(O)A^2$によって表され、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。
【００８１】
本明細書に使用される「アジド」という用語は、式$-N_3$によって表される。
【００８２】
本明細書に使用される「ニトロ」という用語は、式$-NO_2$によって表される。
【００８３】
本明細書に使用される「ニトリル」という用語は、式－ＣＮによって表される。
【００８４】
本明細書に使用される「シリル」という用語は、式$-SiA^1A^2A^3$によって表され、式中、A^1、A^2、およびA^3は、独立して、水素であるか、または本明細書に記載されるアルキル、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、もしくはヘテロアリール基であり得る。
【００８５】
本明細書に使用される「スルホ－オキソ」という用語は、式$-S(O)A^1$、$-S(O)_2A^1$、$-OS(O)_2A^1$、または$-OS(O)_2OA^1$によって表され、式中、A^1は、水素であるか、または本明細書に記載されるアルキル、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、もしくはヘテロアリール基であり得る。本明細書全体を通じて、「Ｓ（Ｏ）」は、Ｓ＝Ｏに対する略語である。「スルホニル」という用語は、本明細書において、式$-S(O)_2A^1$によって表されるスルホ－オキソ基を指して使用され、式中、A^1は、水素であるか、または本明細書に記載されるアルキル、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、もしくはヘテロアリール基であり得る。本明細書に使用される「スルホン」という用語は、式$A^1S(O)_2A^2$によって表され、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「スルホキシド」という用語は、式$A^1S(O)A^2$によって表され、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。

【００８６】

本明細書に使用される「チオール」という用語は、式－ＳＨによって表される。

【００８７】

本明細書に使用される「R^1」、「R^2」、「R^3」、「R^n」（ｎは整数である）は、独立して、上に列挙される基のうちの１つ以上を有し得る。例えば、R^1が直鎖アルキル基である場合、アルキル基の水素原子のうちの１つは、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン化物等で任意に置換され得る。選択される基に応じて、第１の基は、第２の基の中に組み込まれ得るか、または代替的に、第１の基は、第２の基に対してペンダント（すなわち、結合される）であり得る。例えば、「アミノ基を含むアルキル基」という語句では、アミノ基は、アルキル基の主鎖内に組み込まれ得る。あるいは、アミノ基は、アルキル基の主鎖に結合され得る。選択される基（複数可）の性質が、第１の基が、第２の基に埋め込まれるか、または結合されるかを決定する。

【００８８】

本明細書に記載のように、本発明の化合物は、「任意に置換された」部分を含有してもよい。一般に、「置換された」という用語は、「任意に」という用語に先行されるか否かにかかわらず、指定の部分の１つ以上の水素が好適な置換基で置換されていることを意味する。別途指定されない限り、「任意に置換された」基は、基の各置換可能な位置に好適な置換基を有してもよく、任意の所与の構造における１つを上回る位置が、指定の基から選択される１つを上回る置換基で置換され得る場合、その置換基は、全ての位置で同じであっても、異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な、または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。ある特定の態様において、そうでないことが明確に示されない限り、個々の置換基がさらに任意に置換されてもよい（すなわち、さらに置換されるか、または非置換である）こともまた企図される。

【００８９】

本明細書に使用される「安定な」という用語は、化合物が、それらの生成、検出、ならびに、ある特定の態様では、本明細書に開示される目的のうちの１つ以上のためのそれらの回収、精製、および使用を可能にする条件に供されるときに、実質的に変化しない化合物を指す。

【００９０】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン；－$(CH_2)_{0-4}R^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；－$O(CH_2)_{0-4}R^\circ$、－$O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；－$(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$R^\circ$で置換され得る－$(CH_2)_{0-4}Ph$；$R^\circ$で置換され得る－$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$；$R^\circ$で置換され得る－ＣＨ＝ＣＨＰｈ；$R^\circ$で置換され得る－$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ピリジル；－$NO_2$；－ＣＮ；－$N_3$；－$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；－$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；－$N(R^\circ)C(S)R^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；－$N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；－$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；－$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；－$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；－$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；－$C(S)R^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；－$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；－$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$、$SC(S)SR^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；－$C(S)NR^\circ_2$；－$C(S)SR^\circ$；－$SC(S)SR^\circ$、－$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；－$C(O)N(OR^\circ)R^\circ$；－$C(O)C(O)R^\circ$；－$C(O)CH_2C(O)R^\circ$；－$C(NOR^\circ)R^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$；－$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$；－$S(O)_2NR^\circ_2$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$；－$N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$；－$N($

Ｒ°）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ°$_2$；－Ｐ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｐ（Ｏ）Ｒ°$_2$；－ＯＰ（Ｏ）Ｒ°$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；ＳｉＲ°$_3$；－（Ｃ$_{1-4}$直鎖もしくは分岐鎖アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$；または－（Ｃ$_{1-4}$直鎖もしくは分岐鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$であり、式中、各Ｒ°は、下に定義されるように置換されてもよく、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、－ＣＨ$_2$－（５～６員のヘテロアリール環）、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であるか、あるいは、上の定義にもかかわらず、Ｒ°の２つの独立した存在は、それらの介在原子（複数可）と一緒になって、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式または二環式環を形成し、下に定義されるように置換されてもよい。

【００９１】

Ｒ°（または、Ｒ°の２つの独立した存在がそれらの介在原子と一緒なって形成された環）上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｒ●、－（ハロＲ●）、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＨ（ＯＲ●）$_2$；－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＳＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＳＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＲ●$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳｉＲ●$_3$、－ＯＳｉＲ●$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（Ｃ$_{1-4}$直鎖もしくは分岐鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、または－ＳＳＲ●であり、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、あるいは「ハロ」に続く場合、１つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、Ｃ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分飽和、もしくはアリールの環から選択される。Ｒ°の飽和炭素原子上の好適な二価置換基には、＝Ｏおよび＝Ｓが挙げられる。

【００９２】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基には、次の＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ*$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ*、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ*、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ*、＝ＮＲ*、＝ＮＯＲ*、－Ｏ（Ｃ（Ｒ*$_2$））$_{2-3}$Ｏ－、または－Ｓ（Ｃ（Ｒ*$_2$））$_{2-3}$Ｓ－が挙げられ、式中、Ｒ*の各独立した存在は、水素、下に定義されるように置換され得るＣ$_{1-6}$脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環から選択される。「任意に置換された」基の近接する置換可能炭素に結合する好適な二価置換基には、－Ｏ（ＣＲ*$_2$）$_{2-3}$Ｏ－が含まれ、式中、Ｒ*の各独立した存在は、水素、下に定義されるように置換され得るＣ$_{1-6}$脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、不飽和、もしくはアリールの環から選択される。

【００９３】

Ｒ*の脂肪族基上の好適な置換基には、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$が挙げられ、式中、各Ｒ●は、非置換であるか、または「ハロ」に先行される場合、１つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、Ｃ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環である。

【００９４】

「任意に置換された」基の置換可能窒素上の好適な置換基には、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、または－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†が挙げられ、式中、各Ｒ†は、独立して、水素、下に定義されるように置換され得るＣ$_{1-6}$脂肪族、非置換－ＯＰｈ、または独立して窒素

、酸素、もしくは硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であるか、あるいは、上述の定義にもかかわらず、$R^{\dagger}$の２つの独立した存在は、それらの介在原子（複数可）と一緒になって、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する、非置換の３～１２員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式または二環式環を形成する。

【００９５】

$R^{\dagger}$の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、－$R^{\bullet}$、－（ハロ$R^{\bullet}$）、－OH、－$OR^{\bullet}$、－O（ハロ$R^{\bullet}$）、－CN、－C（O）OH、－C（O）$OR^{\bullet}$、－NH_2、－$NHR^{\bullet}$、－$NR^{\bullet}_2$、または－NO_2であり、式中、各$R^{\bullet}$は、非置換であるか、または「ハロ」に先行される場合、１つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、C_{1-4}脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0-1}$Ph、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、またはアリールの環である。

【００９６】

「脱離基」という用語は、結合電子を一緒に伴って安定な種として置換することができる、電子吸引能力を有する原子（または原子の群）を指す。好適な脱離基の例としては、限定されないが、トリフル酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩、およびブロシル酸塩（ｂｒｏｓｙｌａｔｅ）を含む、ハロゲン化物およびスルホン酸エステルが挙げられる。

【００９７】

「加水分解性基」および「加水分解性部分」という用語は、例えば、塩基性または酸性条件下で、加水分解を受けることが可能な官能基を指す。加水分解性残基の例としては、限定することなく、酸ハロゲン化物、活性カルボン酸、および当該技術分野で既知の種々の保護基が挙げられる（例えば、"Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，"Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，１９９９を参照されたい）。

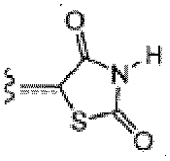
【００９８】

「有機残基」という用語は、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、上に定義される炭素含有基、残基、またはラジカルを含むが、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し得るか、または酸素、窒素、硫黄、リン等を含むヘテロ原子を通じて、別の分子に結合され得る。有機残基の例には、限定されないが、アルキルまたは置換アルキル、アルコキシまたは置換アルコキシ、一置換または二置換アミノ、アミド基等が挙げられる。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個の炭素原子を含み得る。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個の炭素原子を含み得る。

【００９９】

「残基」という用語に非常に近い同義語は、「ラジカル」という用語であり、それは本明細書および結びの特許請求の範囲に使用される際、分子がどのように調製されるかにかかわらず、本明細書に記載される分子の断片、基、または部分構造を指す。例えば、特定の化合物中の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がその化合物の調製に使用されるかどうかにかかわらず、構造

【化２１】



を有する。いくつかの実施形態において、ラジカル（例えば、アルキル）は、１つ以上の「置換基ラジカル」がそこに結合されていることによって、さらに修飾され得る（すなわ

ち、置換アルキル）。本明細書の他の部分において、そうでないことが示されない限り、所与のラジカルにおける原子の数は、本発明に重要なわけではない。

【０１００】

「有機ラジカル」は、この用語が本明細書に定義され使用される際、１つ以上の炭素原子を含有する。有機ラジカルは、例えば、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。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、有機ラジカルの炭素原子のうちの少なくともいくつかに結合された水素を有する。無機原子を含まない有機ラジカルの一例は、５，６，７，８－テトラヒドロ－２－ナフチルラジカルである。いくつかの実施形態において、有機ラジカルは、そこにまたはその中に結合した、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有し得る。有機ラジカルの例としては、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、複素環式、または置換複素環式のラジカルが挙げられるが、これらに限定されず、ここでの用語は、本明細書の他の部分で定義される。ヘテロ原子を含む有機ラジカルの一部の非限定的例としては、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が挙げられる。

【０１０１】

「無機ラジカル」は、この用語が本明細書に定義され使用される際、炭素原子を含有せず、したがって、炭素以外の原子のみを含有する。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、およびヨウ素等の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、それは個々に存在するか、またはそれらの化学的に安定な組み合わせで一緒に結合され得る。無機ラジカルは、上に列挙された、１０個以下、または好ましくは１～６個もしくは１～４個の無機原子が一緒に結合されている。無機ラジカルの例としては、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、硫酸塩、リン酸塩、および同様の一般に既知の無機ラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。無機ラジカルは、周期表の金属元素（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等）がその中に結合されていないが、このような金属イオンは、時に、硫酸塩、リン酸塩等の陰イオン性無機ラジカル、または同様の陰イオン性無機ラジカルに対して、薬学的に許容される陽イオンとして機能することができる。本明細書の他の部分で特に別途指示されない限り、無機ラジカルは、ボロン、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、スズ、鉛、もしくはテルル等の半金属元素、または貴ガス元素を含まない。

【０１０２】

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有し得、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生じさせる可能性がある。そうでないことが示されない限り、本発明は、全てのこのような可能性のある異性体、ならびにこのような異性体の混合物を含む。

【０１０３】

そうでないことが示されない限り、実線としてのみ示され、くさび形または破線としては示されない化学結合を有する式は、各可能性のある異性体、例えば、各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）混合物等の異性体の混合物を企図する。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有することができ、したがって、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じさせる可能性があ

る。そうでないことが示されない限り、本発明は、全てのこ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、それらの実質的に純粋な分解鏡像異性体、全ての可能性のある幾何異性体、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。立体異性体の混合物、ならびに単離された特異的な立体異性体もまた含まれる。このような化合物を調製するために使用される合成手順の過程において、または当業者に既知のラセミ化もしくは異性化手順を使用する際、こ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。

【０１０４】

多くの有機化合物は、平面偏光の平面を回転させる能力を有する光学活性形態で存在する。光学活性化合物を説明する際、接頭辞ＤおよびＬまたはＲおよびＳは、そのキラル中心（複数可）の周りの分子の絶対配置を表して使用される。接頭辞ｄおよびｌまたは（＋）および（－）は、化合物による平面偏光の回転の符号を表記するために用いられ、このうち（－）またはｌは、化合物が左旋性であることを意味する。（＋）またはｄの接頭辞を有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、立体異性体と称されるこれらの化合物は、それらが互いに重ね合わせ不可能な鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体と称され得、このような異性体の混合物は、しばしば鏡像異性体混合物と称される。鏡像異性体の５０：５０混合物は、ラセミ混合物と称される。本明細書に記載される化合物の多くは、１つ以上のキラル中心を有し得、したがって、異なる鏡像異性型で存在し得る。所望される場合、キラル炭素を、アスタリスク（*）で表記することができる。キラル炭素への結合が、開示される式において直線として図示される場合、キラル炭素の（Ｒ）および（Ｓ）の両方の配置、ならびにしたがってその鏡像異性体および混合物の両方が式に包含されることが理解される。当該技術分野で使用されるように、キラル炭素の周囲の絶対配置を明記することが所望される場合、キラル炭素への結合の一方は、くさび形として図示されてもよく（平面より上の原子への結合）、他方は、一連のまたはくさび形の短い平行線として図示されてもよい（平面より下の原子への結合）。カーンインゴルドプレローグシステムを使用して、（Ｒ）または（Ｓ）配置をキラル炭素に割り当てることができる。

【０１０５】

本明細書に記載される化合物は、それらの天然の同位体存在度および非天然の存在度の両方で原子を含む。開示される化合物は、１つ以上の原子が、自然界で典型的に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されるという事実に関して、記載のものと同一である、同位体標識または同位体置換される化合物であり得る。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、および^{36}Ｃｌ等の、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。化合物は、そのプロドラッグをさらに含み、上述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する、前記化合物または前記プロドラッグの薬学的に許容される塩が本発明の範囲内にある。本発明のある特定の同位体標識された化合物、例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃ等の放射性同位体が組み込まれるものは、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識同位体、すなわち^{3}Ｈ、および炭素－１４同位体、すなわち^{14}Ｃは、それらの調製の簡便性および検出性のため、特に好ましい。さらに、重水素、すなわち^{2}Ｈ等のより重い同位体での置換は、より優れた代謝安定性からもたらされるある特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の低減を提供することができ、したがって、いくつかの状況において好ましい場合がある。本発明の同位体標識された化合物およびそのプロドラッグは、一般に、下記の手順を行うことによって、容易に入手可能な同位体標識された試薬を同位体標識されていない試薬と置き換えることにより調製することができる。

【０１０６】

本発明に記載される化合物は、溶媒和物として存在し得る。いくつかの場合において、溶媒和物の調製に使用される溶媒は水溶液であり、そのためその溶媒和物は、しばしば水

和物と称される。化合物は、水和物として存在してもよく、これは、例えば、溶媒または水溶液からの結晶化によって得ることができる。この関連において、１つ、２つ、３つ、またはあらゆる任意の数の溶媒和物または水分子は、本発明による化合物と合わさり、溶媒和物および水和物を形成することができる。そうでないことが示されない限り、本発明は、全てのこのような可能性のある溶媒和物を含む。

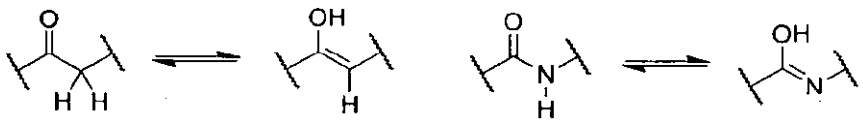
【０１０７】

「共結晶」という用語は、それらの安定性が非共有結合性の相互作用から得られる、２つ以上の分子の物理的会合を意味する。この分子複合体の１つ以上の構成成分は、結晶格子における安定なフ枠組みを提供する。ある特定の事例において、ゲスト分子は、無水物または溶媒和物として結晶格子中に組み込まれ、例えば、"Ｃｒｙｓｔａｌ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｈａｓｅｓ．Ｄｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ－ｃｒｙｓｔａｌｓ Ｒｅｐｒｅｓｅｎｔ ａ Ｎｅｗ Ｐａｔｈ ｔｏ Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ？"Ａｌｍａｒａｓｓｏｎ，Ｏ．，ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｒｏｙａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１８８９－１８９６，２００４を参照されたい。共結晶の例としては、ｐ－トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。

【０１０８】

本明細書に記載のある特定の化合物は、互変異性体の平衡として存在し得ることもまた理解される。例えば、α－水素を有するケトンは、ケト型およびエノール型の平衡で存在し得る。

【化２２】



ケト型　　エノール型　　アミド型　　イミド酸型

同様に、Ｎ－水素を有するアミドは、アミド型およびイミド酸型の平衡で存在し得る。そうでないことが示されない限り、本発明は、全てのこのような可能性のある互変異性体を含む。

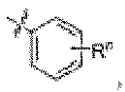
【０１０９】

化学物質は、多形形態または修飾と称される、異なる秩序状態で存在する固体を形成することが既知である。多形物質の異なる修飾は、それらの物理的特性において大幅に異なり得る。本発明による化合物は、異なる多形形態で存在し得、特定の修飾が準安定であることが可能である。そうでないことが示されない限り、本発明は、全てのこのような可能性のある多形形態を含む。

【０１１０】

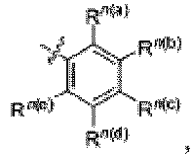
いくつかの態様において、化合物の構造は、式

【化２３】



によって表すことができ、これは、式

【化２４】



と同等であることが理解され、式中、ｎは、典型的には整数である。すなわち、R^nは、５つの独立した置換基、$R^{n(a)}$、$R^{n(b)}$、$R^{n(c)}$、$R^{n(d)}$、$R^{n(e)}$を表すと理解される。「独立した置換基」とは、各Ｒ置換基が独立して定義され得ることを意味する。例えば、一事例において、$R^{n(a)}$がハロゲンである場合、$R^{n(b)}$は、その事例において必ずしもハロゲンであるわけではない。

【０１１１】

本明細書に開示される、ある特定の材料、化合物、組成物、および構成成分は、市販入手可能であるか、または一般的に当業者に既知である技術を使用して容易に合成することができる。例えば、開示される化合物および組成物の調製に使用される出発物質および試薬は、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ.，（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，Ｗｉｓ.）、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ（Ｍｏｒｒｉｓ Ｐｌａｉｎｓ，Ｎ.Ｊ.）、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ，Ｐａ.）、もしくはＳｉｇｍａ（Ｓｔ.Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ.）等の商業的な供給業者から入手可能であるか、または、Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－１７（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）、Ｒｏｄｄ’ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－５ ａｎｄ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔａｌｓ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９８９）、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－４０（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ）、およびＬａｒｏｃｋ’ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｉｎｃ.，１９８９）等の参考文献に記述される手順に従って、当業者に既知の方法によって調製することができる。

【０１１２】

次の略語を本明細書で使用する。ＡｃＯＥｔ：酢酸エチル。ＡｃＯＨ：酢酸。ＡＣＮ：アセトニトリル。ＢｕＯＨ：１－ブタノール。ＤＩＰＥＡまたはＤＩＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン。ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン。ＤＣＭ：ジクロロメタン。ＤＣＥ：１，２－ジクロロエタン。ＤＩＰＥ：ジイソプロピルエーテル。ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン。ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド。ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド。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。ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル。ＥｔＯＨ：エタノール。ｈ：時間。ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー。ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール。ｉＰｒＯＨ：２－プロパノール。ＬＣ－ＭＳまたはＬＣＭＳ：液体クロマトグラフィー／質量分析。［Ｍ＋Ｈ］＋：化合物の遊離塩基のプロトン化質量。Ｍ.ｐ.：融点。ＭｅＣＮ：アセトニトリル。ＭｅＯＨ：メタノール。Ｍｉｎ：分。ＮＭＲ：核磁気共鳴。ＲＰ：逆相。Ｒｔ：保持時間（分単位）。ＲＴ：室温。ＴＥＡ：トリエチルアミン。ＴＨＦ：テトラヒドロフラン。ＴＭＥＤＡ：Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルエチレンジアミン。

【０１１３】

別途明確に示されない限り、本明細書に記述されるいずれの方法または態様も、決して、そのステップが特定の順序で行われる必要があると解釈されることを意図するものではない。したがって、方法の特許請求が、そのステップが従うべき順序を実際に列挙しない場合、または特許請求の範囲もしくは明細書において、そのステップが特定の順序に限定されるべきことを特記していない場合、いかなる観点においても、決して、順序が推定されるように意図されるものではない。これは、ステップまたは作業フローの配置に関する論理上の問題、文法構成または句読点から生じる明白な意味、および本明細書に記載の実施形態の数または種類を含む、解釈に対するいずれの可能性のある非明示的根拠にも適用される。

【０１１４】

本発明の組成物を調製するために使用される構成成分、ならびに本明細書に開示される

方法において使用される組成物自体が開示される。これらおよび他の材料が本明細書に開示されており、これらの材料の組み合わせ、サブセット、相互作用、群等が開示される場合、これらの化合物の各種々の個別のおよび集合的な組み合わせ、ならびに入れ替えの具体的な言及は明示的に開示されない可能性があるが、それぞれが具体的に企図され、本明細書に記載されることが理解される。例えば、特定の化合物が開示および考察され、その化合物を含む多数の分子になされ得る多数の修飾が考察される場合、そうでないことが具体的に示されない限り、化合物のあらゆる組み合わせおよび入れ替え、ならびに可能な修飾が具体的に企図される。したがって、分子Ａ、Ｂ、およびＣの集合、ならびに分子Ｄ、Ｅ、およびＦの集合が開示され、組み合わせ例の分子Ａ－Ｄが開示される場合、それぞれが個別に列挙されていない場合であっても、それぞれが個別かつ集合的に企図され、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、開示されていると見なされることを意味する。同様に、これらのいずれの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のサブグループは、開示されていると見なされる。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ステップを含むが、これらに限定されない、本出願の全ての態様に適用される。したがって、実行することが可能な種々の追加的ステップが存在する場合、これらの追加的ステップのそれぞれは、本発明の方法のいずれかの特定の実施形態または実施形態の組み合わせで行われ得ることが理解される。

【０１１５】

本明細書に開示される組成物は、ある特定の機能を有することが理解される。開示される機能を実行するためのある特定の構造上の要件が本明細書に開示され、開示される構造に関連する同じ機能を実行することが可能な種々の構造が存在し、これらの構造は典型的に同じ結果を達成するであろうことが理解される。

Ｂ．ＭＧＬＵＲ５の負のアロステリック調節剤

【０１１６】

一態様において、本発明は、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ５（ｍＧｌｕＲ５）の負のアロステリック調節剤として有用な化合物に関する。負のアロステリック調節剤は、非競合的アンタゴニストであり、部分的アンタゴニストから逆アゴニストまで、広範な最大アンタゴニスト活性を含み得る。一態様において、本発明は、それら自体がオルソステリックアゴニストとして作用することなくｍＧｌｕＲ５受容体活性をアロステリック調節し、アゴニストに対するｍＧｌｕＲ５受容体の感受性に影響を及ぼす、化合物に関する。化合物は、一態様において、サブタイプ選択性を示すことができる。本発明の化合物は、本明細書にさらに記載されるように、グルタミン酸機能不全と関連する神経および精神障害、ならびに代謝型グルタミン酸受容体が関与する他の疾患の治療に有用であり得る。一般に、開示される化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の負のアロステリック調節を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。さらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。

【０１１７】

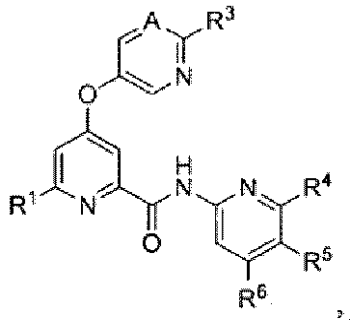
各開示される誘導体は、任意にさらに置換され得ることが企図される。いずれか１つ以上の誘導体が、本発明から任意に省略され得ることもまた企図される。開示される化合物は、開示される方法によって提供され得ることが理解される。開示される化合物は、開示される使用方法において用いられ得ることもまた理解される。

１．構造

【０１１８】

一態様において、本発明は、式

【化２５】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、この化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞におけるグルタミン酸塩の非最大濃度の応答の減少として、示す。

【０１１９】

さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、本化合物は、約１×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。さらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５は、ラットｍＧｌｕＲ５である。なおもさらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５は、ヒトｍＧｌｕＲ５である。

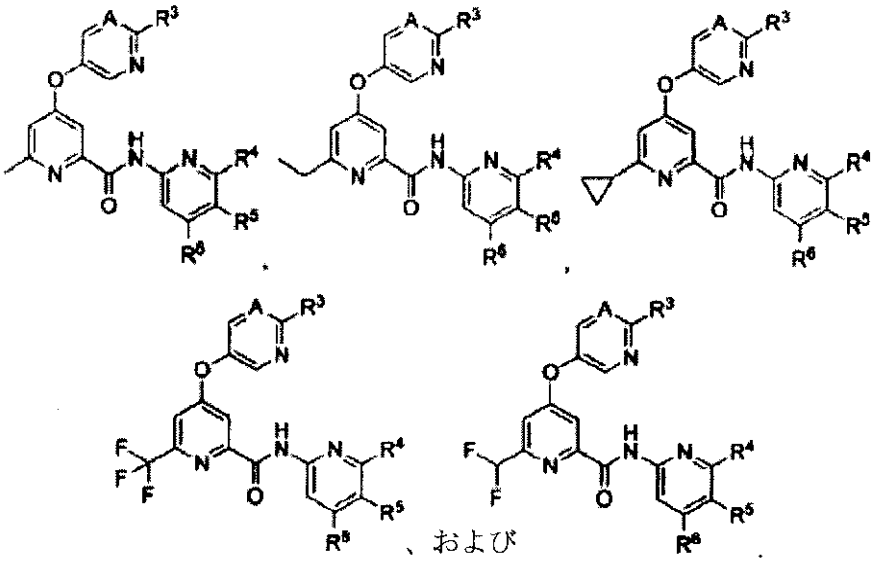
【０１２０】

さらなる態様において、開示される化合物または開示される作製方法の生成物の治療有効量と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【０１２１】

さらなる態様において、化合物は、

【化２６】

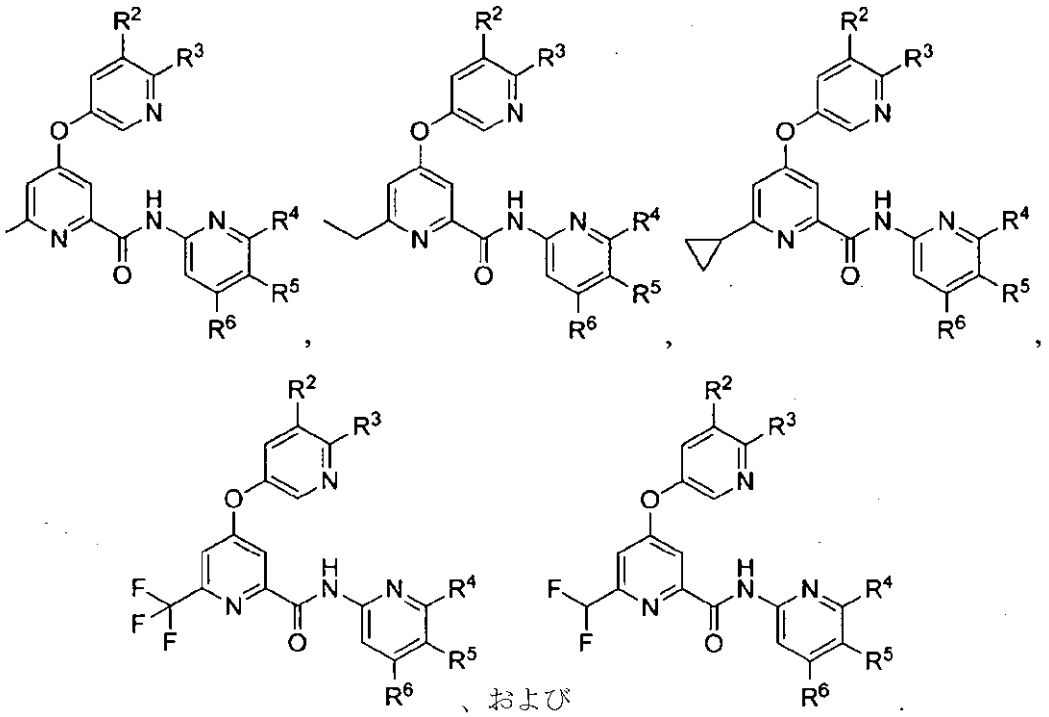


から選択される構造を有する。

【０１２２】

さらなる態様において、化合物は、

【化２７】

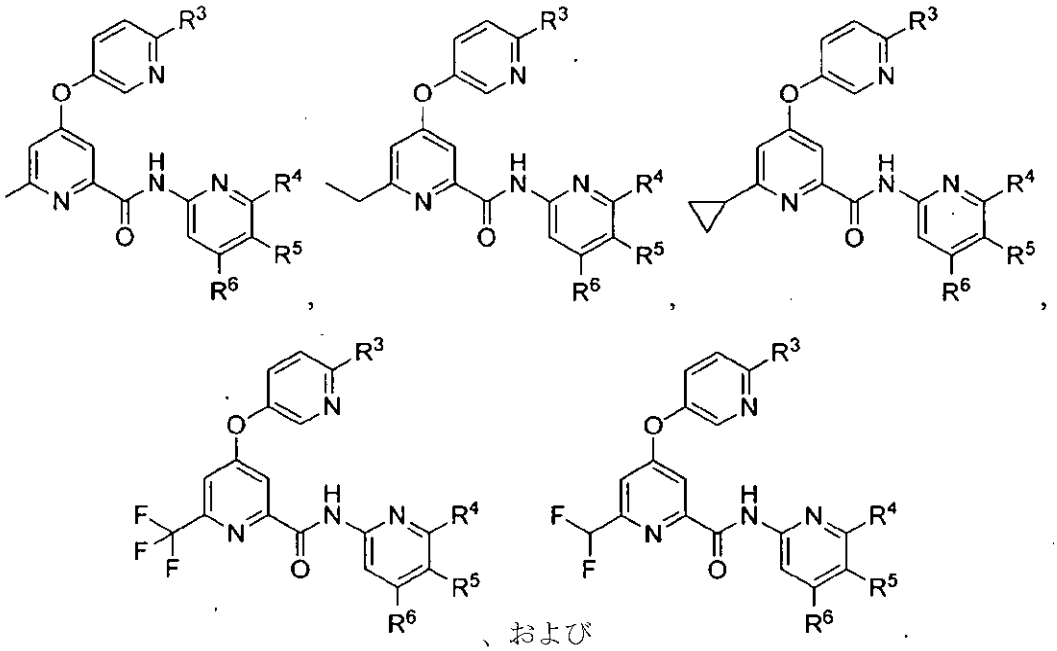


から選択される構造を有する。

【０１２３】

さらなる態様において、化合物は、

【化２８】

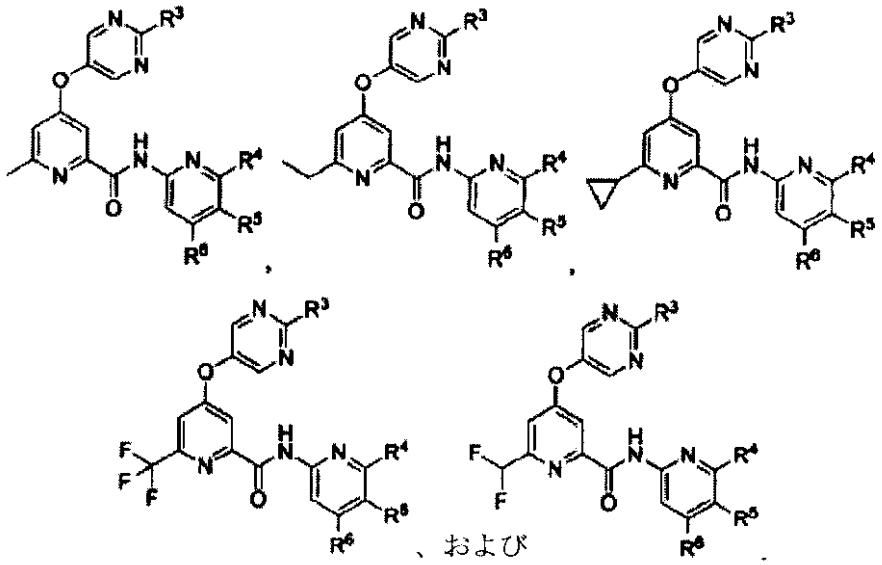


から選択される構造を有する。

【０１２４】

さらなる態様において、化合物は、

【化２９】



から選択される構造を有する。

ａ．Ａ基

【０１２５】

一態様において、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮである。さらなる態様において、Ａは、Ｎである。なおもさらなる態様において、Ａは、ＣＲ^{2}である。

ｂ．Ｒ^{1}基

【０１２６】

一態様において、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３

ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。
【０１２７】
さらなる態様において、R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルである。なおもさらなる態様において、R^1は、エチルである。なおもさらなる態様において、R^1は、CHF_2である。なおもさらなる態様において、R^1は、CF_3である。なおもさらなる態様において、R^1は、シクロプロピルである。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチル、エチル、またはCHF_2から選択される。なおもさらなる態様において、メチル、エチル、CHF_2、およびCF_3。

ｃ．R^2基
【０１２８】
一態様において、R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。
【０１２９】
さらなる態様において、R^2は、水素、ＣＮ、ハロゲン、およびメチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^2は、水素である。なおもさらなる態様において、R^2は、メチルである。なおもさらなる態様において、R^2は、ＣＮである。
【０１３０】
さらなる態様において、R^2は、ハロゲンである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、クロロまたはフルオロである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、クロロである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、フルオロである。
【０１３１】
さらなる態様において、R^2は、水素、ＣＮ、クロロ、フルオロ、およびメチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^2は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ２ポリハロアルキルから選択される。
【０１３２】
さらなる態様において、存在する場合のR^2およびR^3のうちの１つは、水素でなければならない。

ｄ．R^3基
【０１３３】
一態様において、R^3は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。
【０１３４】
さらなる態様において、R^3は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^3は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。
【０１３５】
さらなる態様において、R^3は、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^3は、水素、メチル、トリフルオロメチル、およびシクロプロピルから選択される。

ｅ．R^4基
【０１３６】
一態様において、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ

Ｎ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。

【０１３７】

さらなる態様において、ハロゲンは、クロロおよびフルオロから選択される。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、クロロである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、フルオロである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、フルオロ、クロロ、およびブロモから選択される。

【０１３８】

さらなる態様において、R^4は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素である。さらなる態様において、R^4は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。

【０１３９】

さらなる態様において、R^4は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素、ハロゲン、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素、クロロ、フルオロ、メチル、およびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素、メチル、およびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素、クロロ、およびフルオロから選択される。

【０１４０】

さらなる態様において、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。

【０１４１】

さらなる態様において、R^4、R^5、およびR^6のうちの１つは、水素でなければならない。なおもさらなる態様において、R^4、R^5、およびR^6のうちの２つは、水素でなければならない。なおもさらなる態様において、R^4およびR^5は、いずれも水素である。なおもさらなる態様において、R^4およびR^6は、いずれも水素である。

【０１４２】

さらなる態様において、R^4は、水素であり、R^5およびR^6のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素であり、R^5およびR^6のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素であり、R^5およびR^6のそれぞれは、独立して、クロロ、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^4は、水素であり、R^5およびR^6のそれぞれは、独立して、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される。

ｆ．R^5基

【０１４３】

一態様において、R^5は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。さらなる態様において、R^5は、水素である。なおもさらなる態様において、R^5およびR^6は、いずれも水素である。

【０１４４】

さらなる態様において、ハロゲンは、クロロおよびフルオロから選択される。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、クロロである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、フルオロである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、フルオロ、クロロ、およびブロモから選択される。

【０１４５】

さらなる態様において、R^5は、水素、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^5は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。

【０１４６】

さらなる態様において、R^5は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^5は、水素、ハロゲン、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^5は、水素、クロロ、フルオロ、ＣＮ、メチル、トリフルオロメチル、およびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^5は、水素、メチル、トリフルオロメチル、およびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^5は、水素、ＣＮ、クロロ、およびフルオロから選択される。

【０１４７】

さらなる態様において、R^5は、水素であり、R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^5は、水素であり、R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^5は、水素であり、R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、クロロ、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^5は、水素であり、R^4およびR^6のそれぞれは、独立して、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される。

ｇ．R^6基

【０１４８】

一態様において、R^6は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素である。

【０１４９】

さらなる態様において、ハロゲンは、クロロおよびフルオロから選択される。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、クロロである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、フルオロである。なおもさらなる態様において、ハロゲンは、フルオロ、クロロ、およびブロモから選択される。

【０１５０】

さらなる態様において、R^6は、水素、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。

【０１５１】

さらなる態様において、R^6は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、およびＣ１－Ｃ３ポリハロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、ハロゲン、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、クロロ、フルオロ、ＣＮ、およびメチルから

選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、フルオロ、ＣＮ、およびメチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、ＣＮ、およびメチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、ＣＮ、クロロ、およびフルオロから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、ＣＮ、およびフルオロから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、ＣＮ、フルオロ、およびメチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素、ＣＮ、クロロ、フルオロ、およびメチルから選択される。

【０１５２】

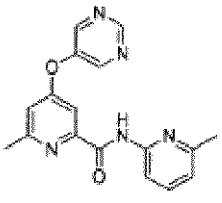
さらなる態様において、R^6は、水素であり、R^4およびR^5のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素であり、R^4およびR^5のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素であり、R^4およびR^5のそれぞれは、独立して、ハロゲン、ＣＮ、およびＣ１－Ｃ３アルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^6は、水素であり、R^4およびR^5のそれぞれは、独立して、フルオロ、ＣＮ、メチル、およびエチルから選択される。

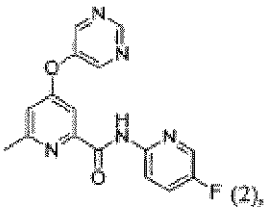
２．例示的構造

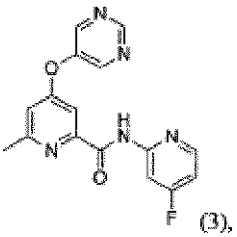
【０１５３】

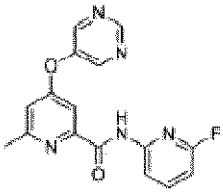
一態様において、化合物は、

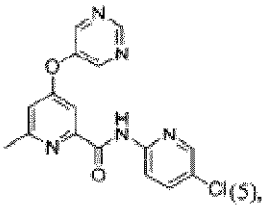
【化３０】

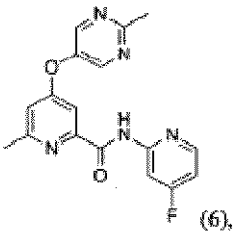

(1),

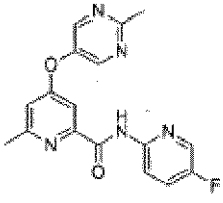

(2),

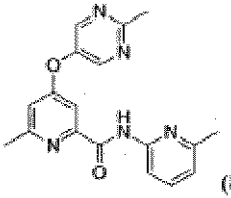

(3),

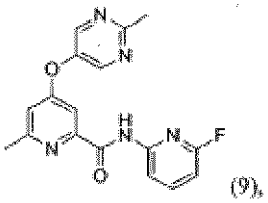

(4),

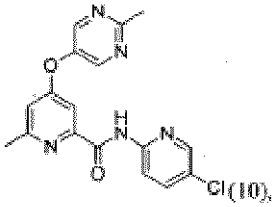

(5),

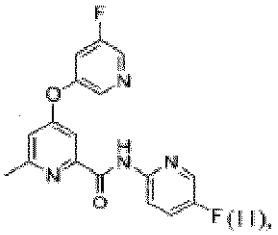

(6),

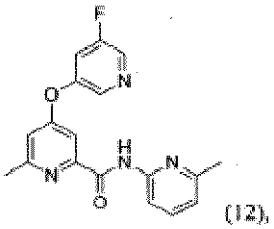

(7),

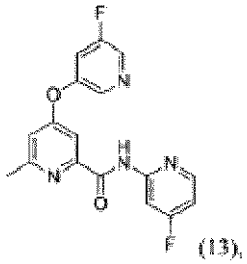

(8),

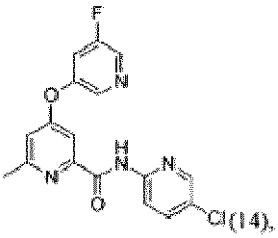

(9),

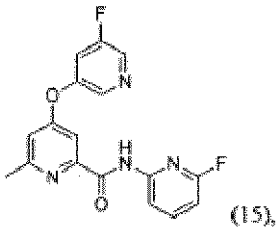

(10),

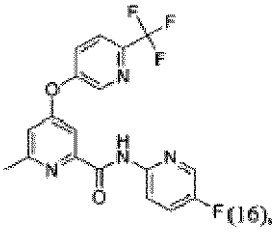

(11),

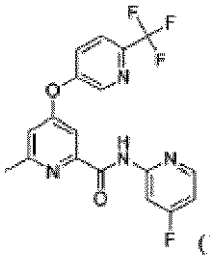

(12),

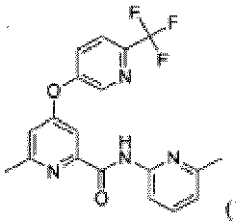

(13),

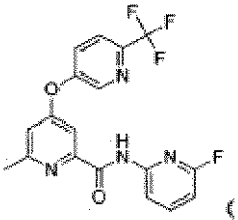

(14),

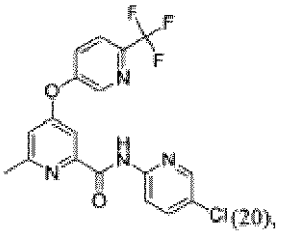

(15),

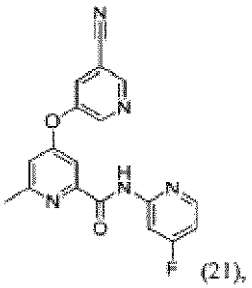

(16),

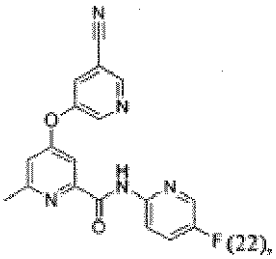

(17),

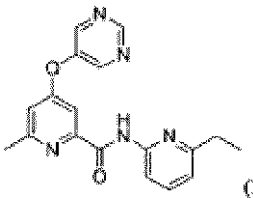

(18),

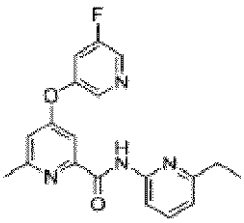

(19),

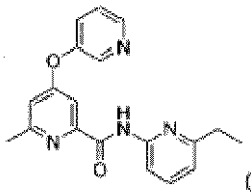

(20),

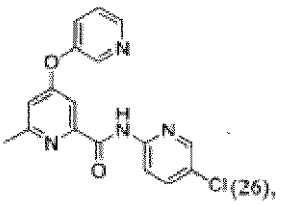

(21),

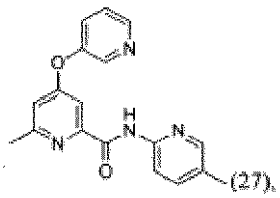

(22),

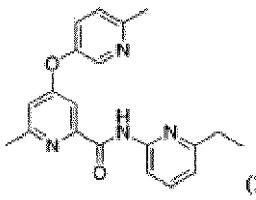

(23),

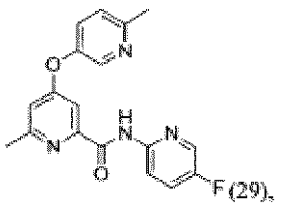

(24),

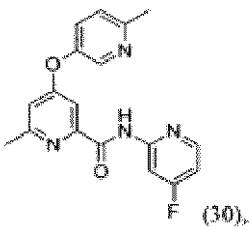

(25),

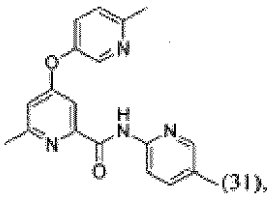

(26),

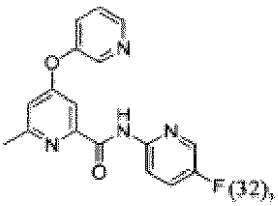

(27),

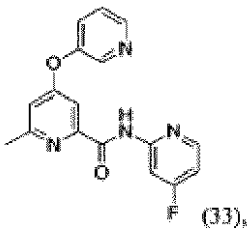

(28),

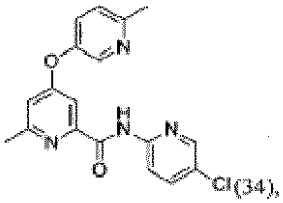

(29),

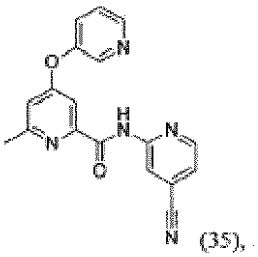

(30),

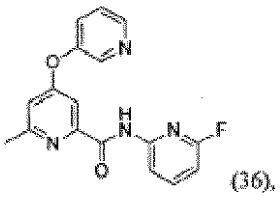

(31),

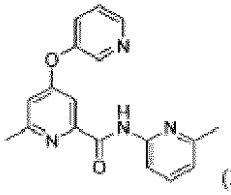

(32),

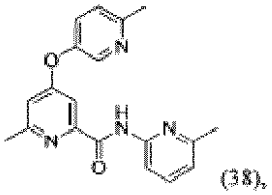

(33),

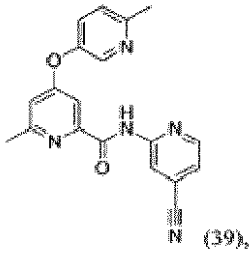

(34),

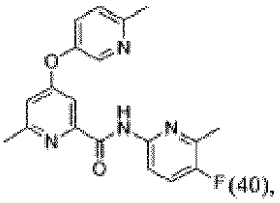

(35),

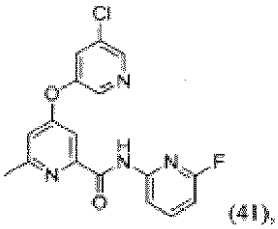

(36),

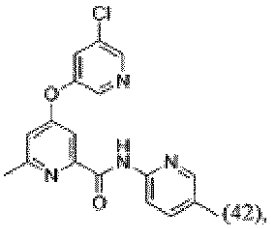

(37),

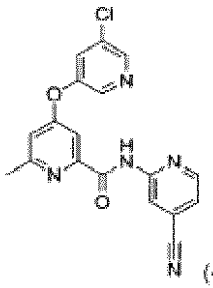

(38),

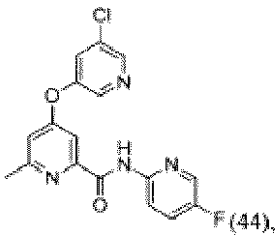

(39),

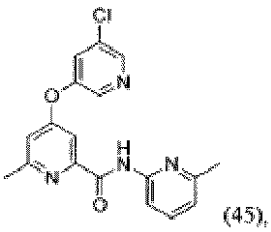

(40),

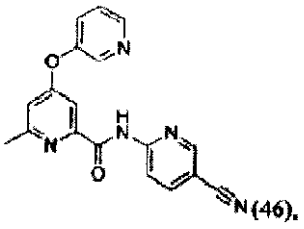

(41),

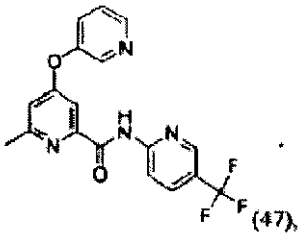

(42),

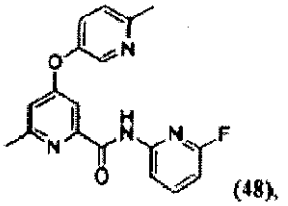

(43),

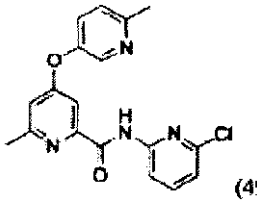

(44),

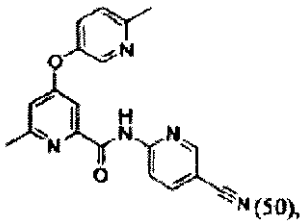

(45),

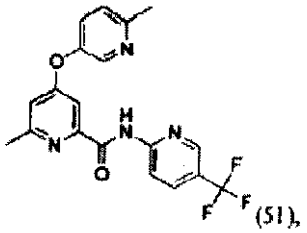

(46),

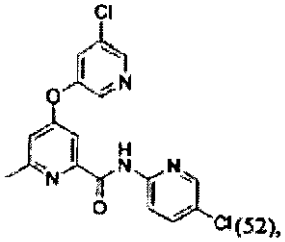

(47),

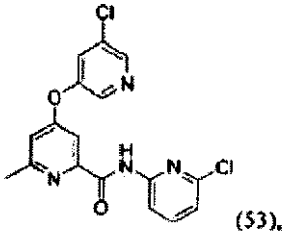

(48),

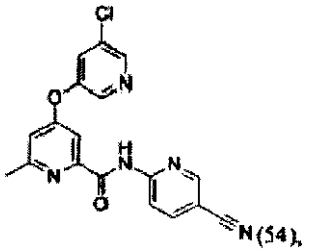

(49),

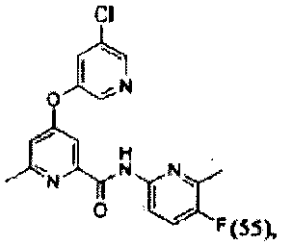

(50),

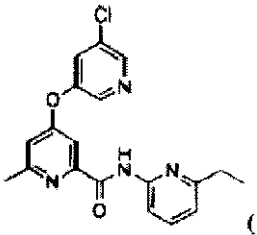

(51),

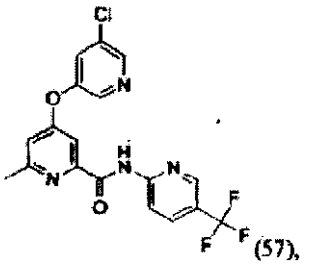

(52),

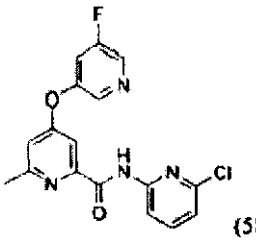

(53),

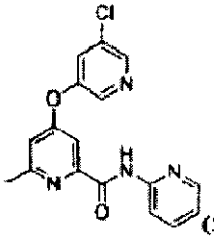

(54),

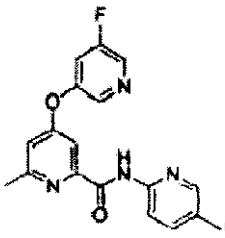

(55),

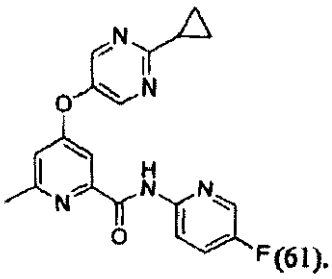

(56),


(57),


(58),


(59),


(60)、または

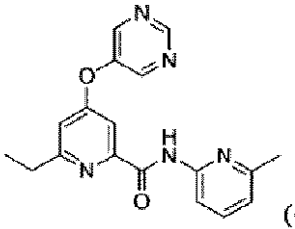

(61).

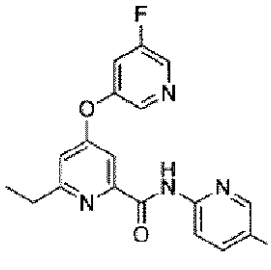
として存在し得る。

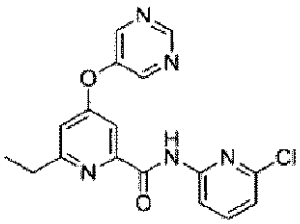
【０１５４】

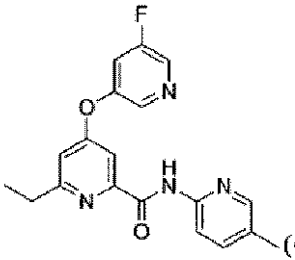
さらなる態様において、化合物は、

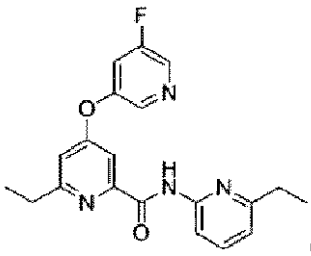
【化３１】

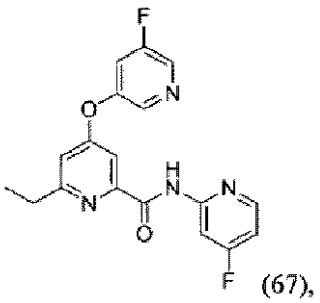

(62),

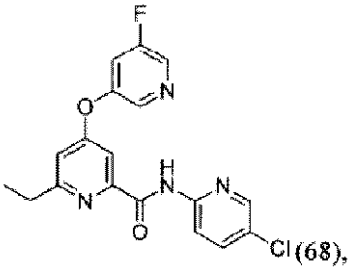

(63),

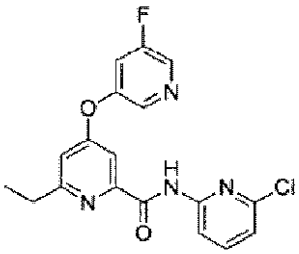

(64),

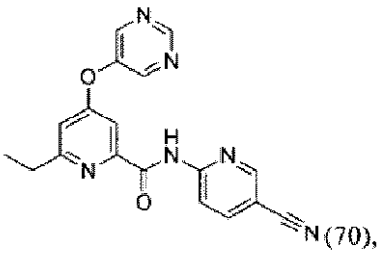

(65),

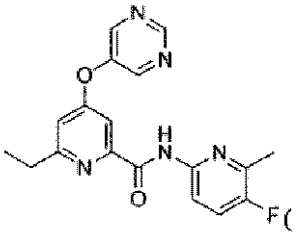

(66),

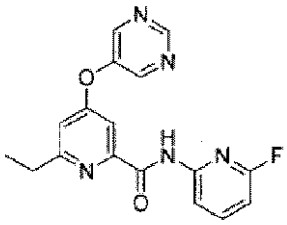

(67),

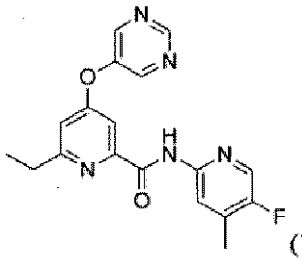

(68),

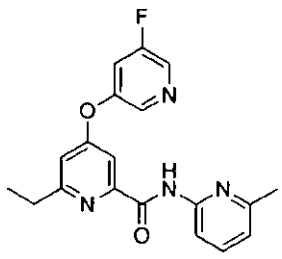

(69),

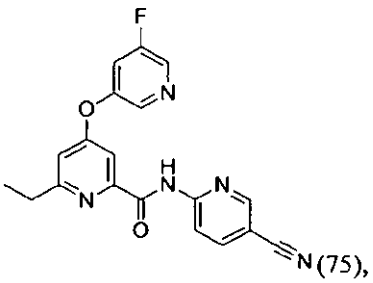

(70),

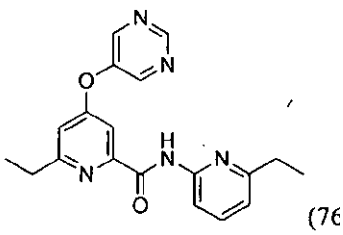

(71),

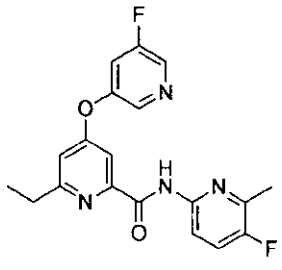

(72),

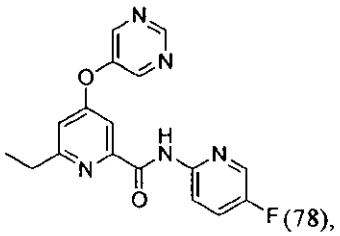

(73),

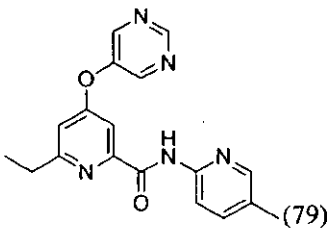

(74),

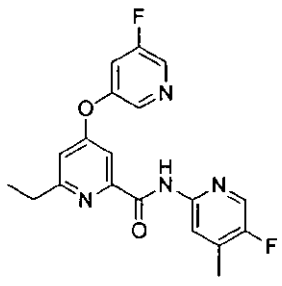

(75),

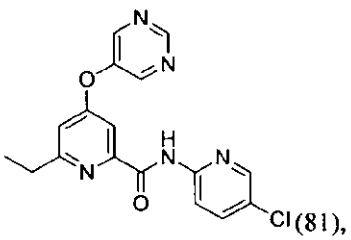

(76

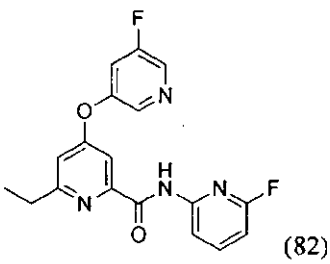

(77),

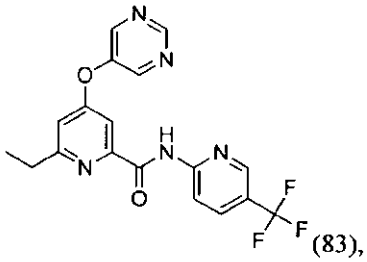

(78),

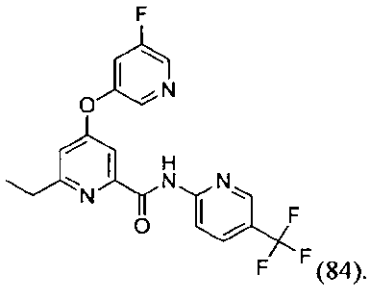

(79)


(80),


(81),


(82)


(83),


(84).

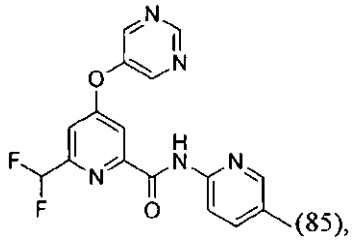
または

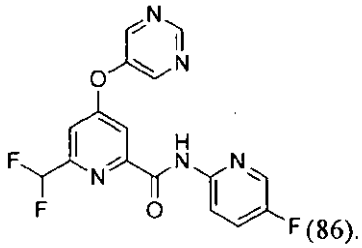
として存在し得る。

【０１５５】

なおもさらなる態様において、化合物は、

【化３２】


(85),


(86).

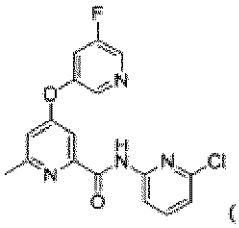
または

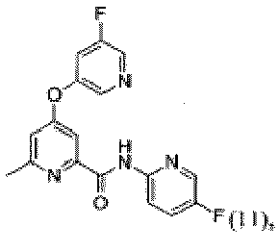
として存在し得る。

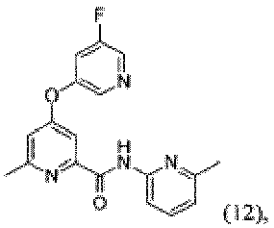
【０１５６】

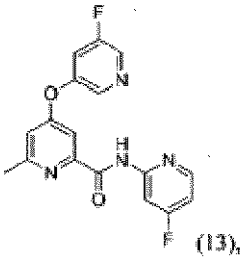
なおもさらなる態様において、化合物は、

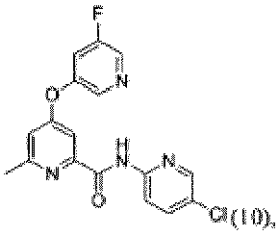
【化３３】

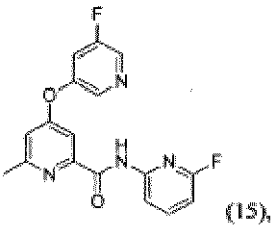

(14),

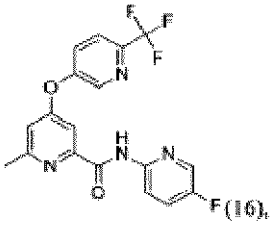

(11),

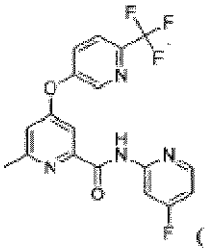

(12),

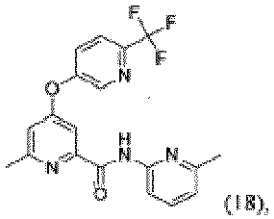

(13),

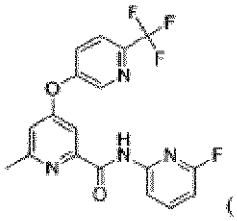

(10),

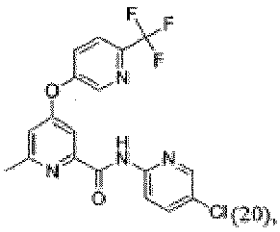

(15),

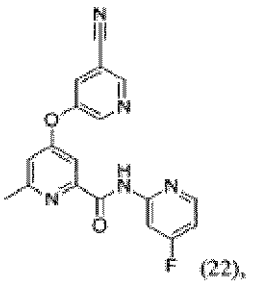

(16),

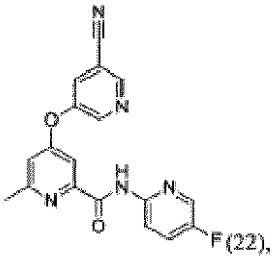

(17),

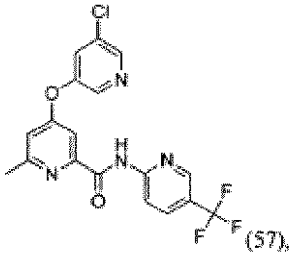

(18),

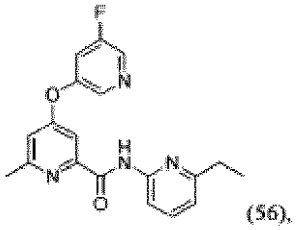

(19),

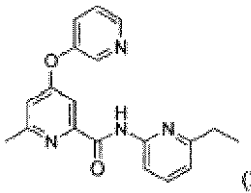

(20),

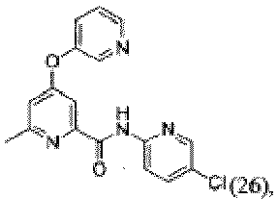

(22),

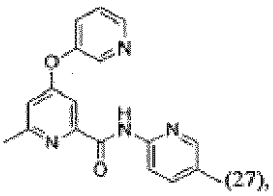

(22),

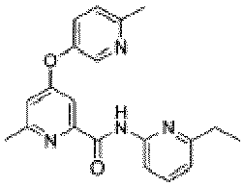

(57),

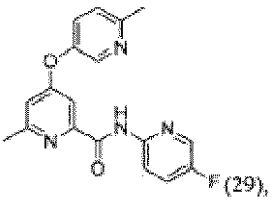

(56),

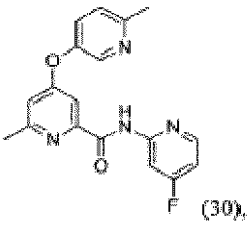

(25),

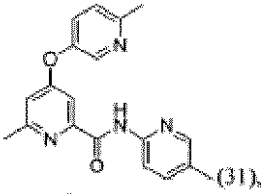

(26),

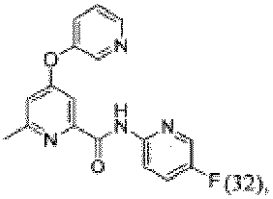

(27),

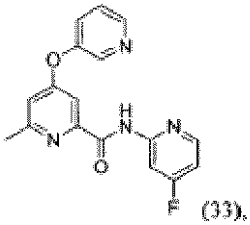

(28),

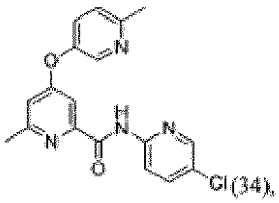

(29),

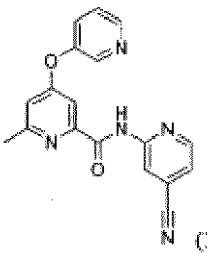

(30),

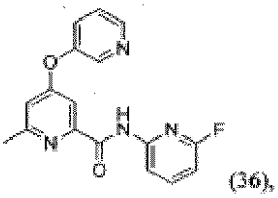

(31),

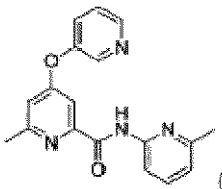

(32),

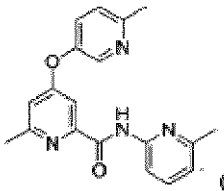

(33),

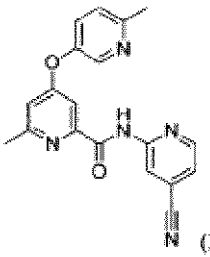

(34),

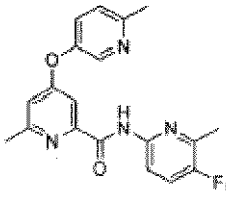

(35),

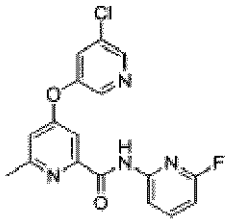

(36),

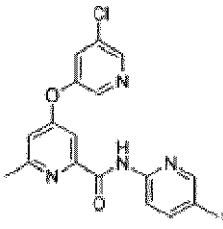

(37),

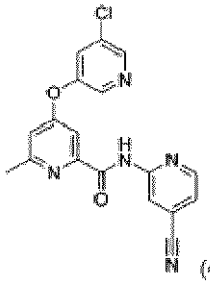

(38),

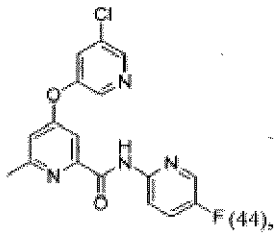

(39),

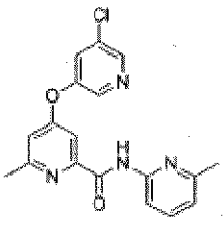

(40),

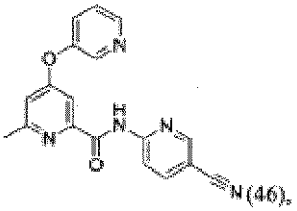

(41),

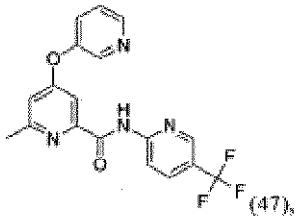

(42),

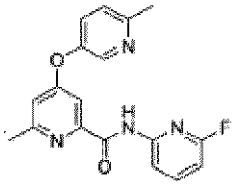

(43),

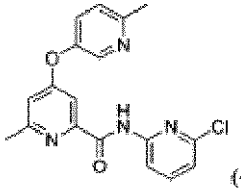

(44),

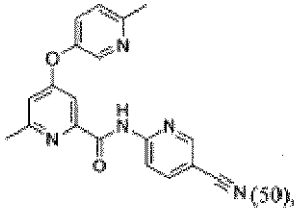

(45),

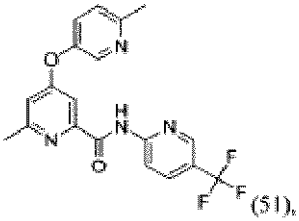

(46),

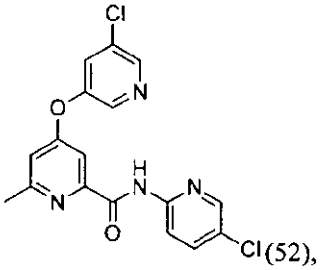
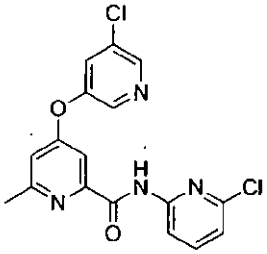
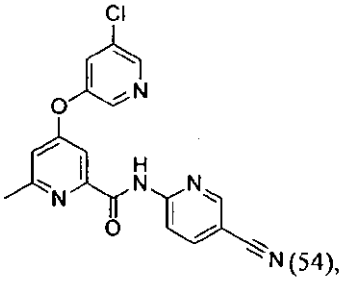
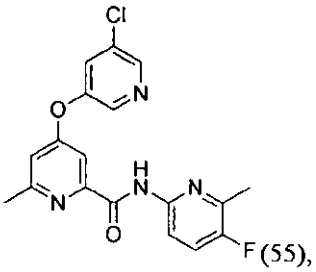
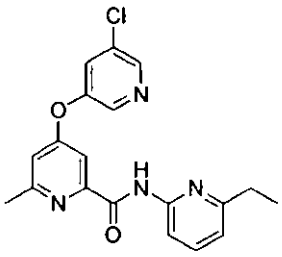
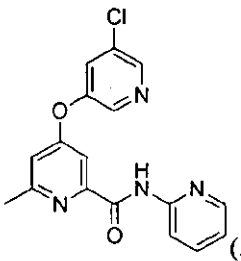
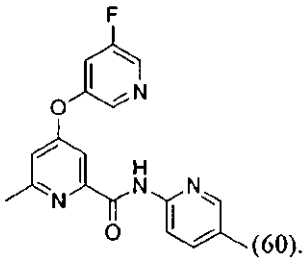

(47),


(48),


(49),


(50),


(51),

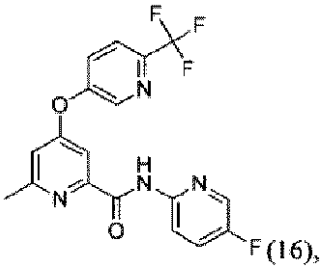
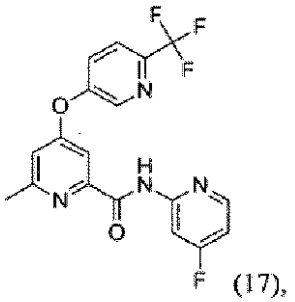
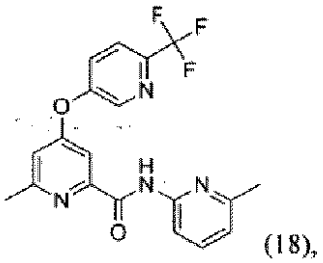
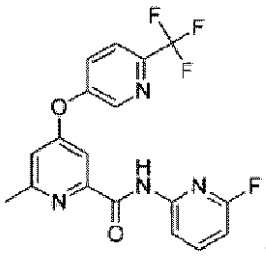
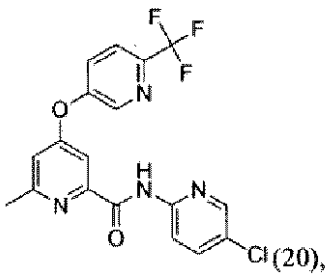
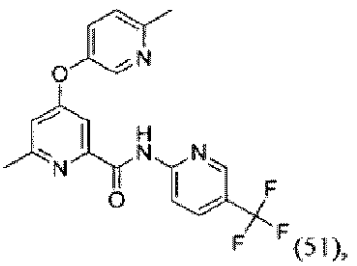

(52),

(53),

(54),

(55),

(56),

(59),または

(60).

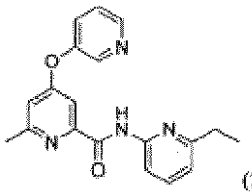
として存在し得る。

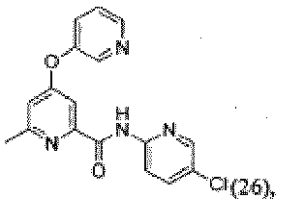
【０１５７】

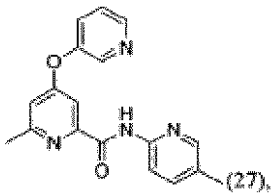
なおもさらなる態様において、化合物は、

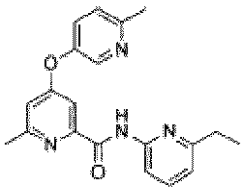
【化３４】

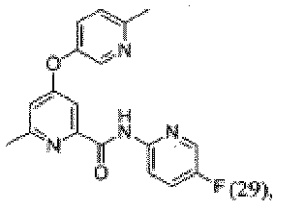

(16),

(17),

(18),

(19),

(20),

(51),

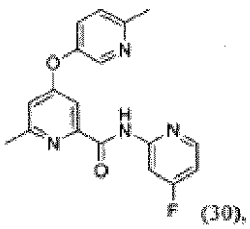

(25),

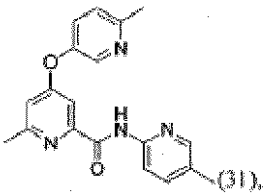

(26),

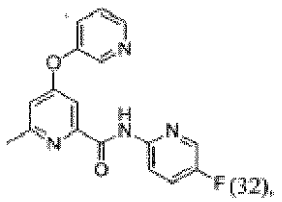

(27),

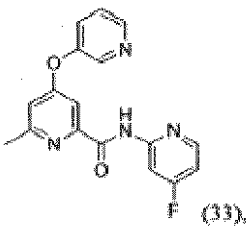

(28),

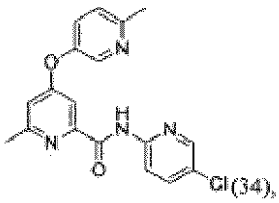

(29),

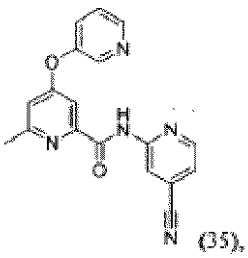

(30),

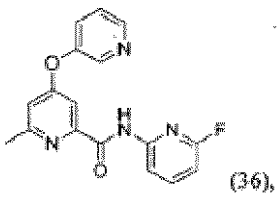

(31),

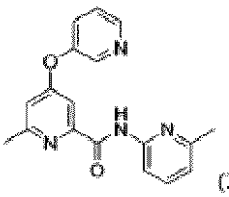

(32),

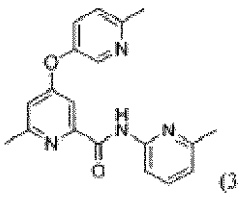

(33),

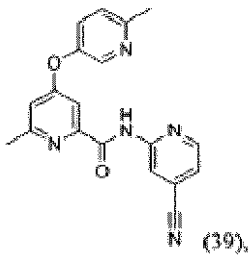

(34),

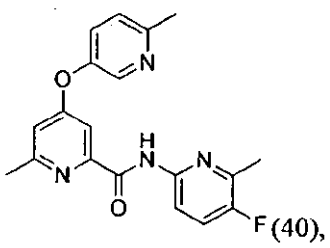

(35),

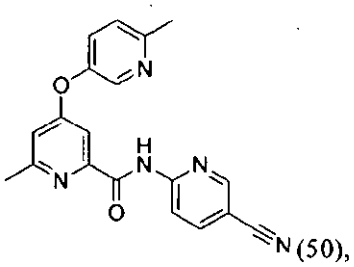

(36),

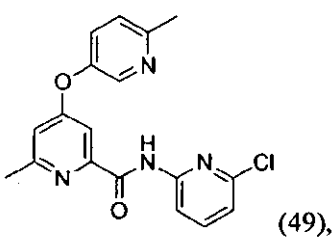

(37),

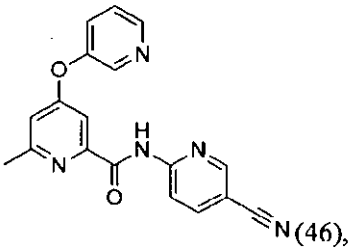

(38),

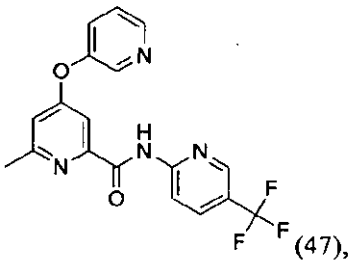

(39),

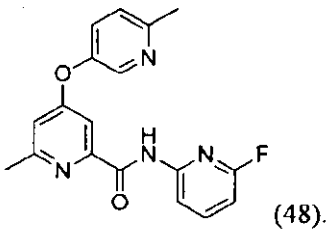

(40),


(50),


(49),


(46),


(47),


(48).

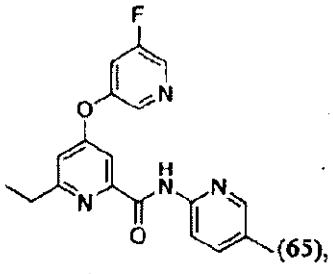
または

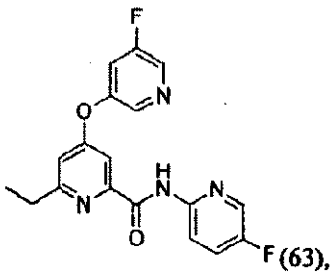
として存在し得る。

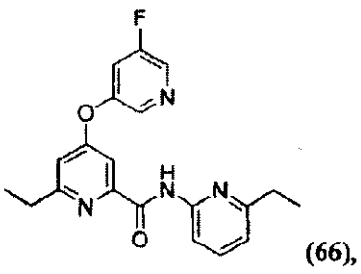
【０１５８】

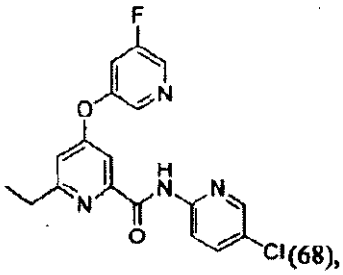
さらなる態様において、化合物は、

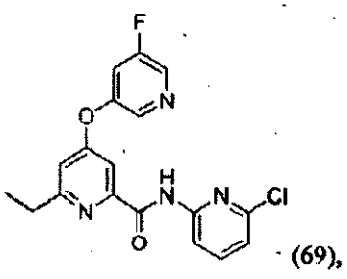
【化３５】

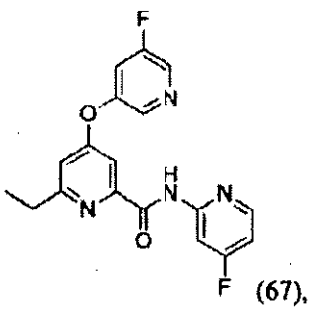

(65),

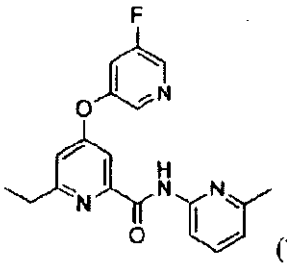

(63),

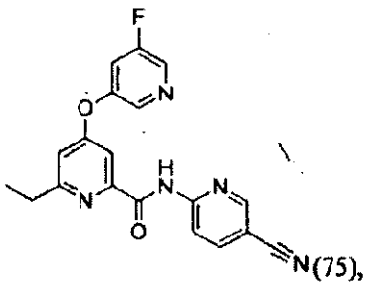

(66),

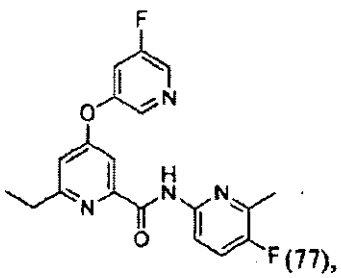

(68),

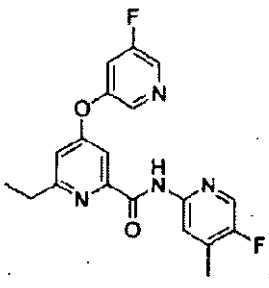

(69),

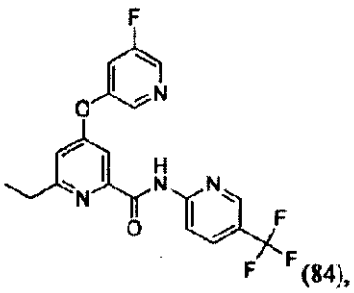

(67),

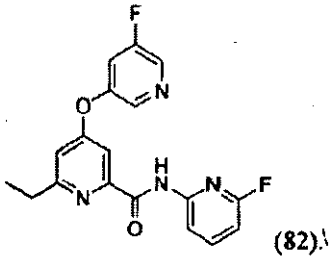

(74),


(75),


(77),


(80),


(84),


(82),

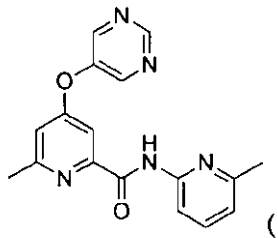
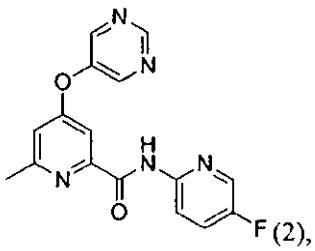
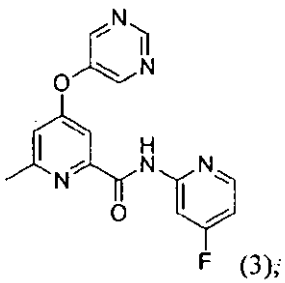
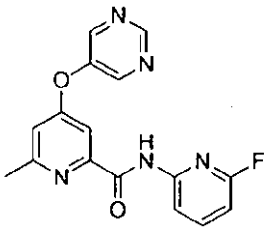
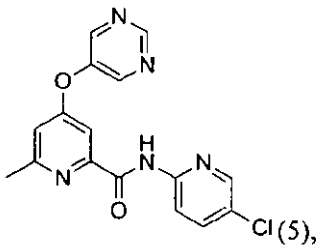
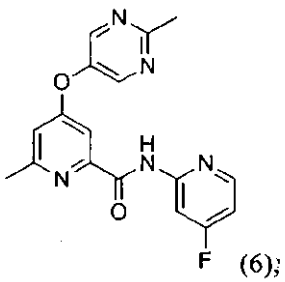
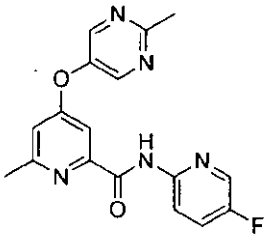
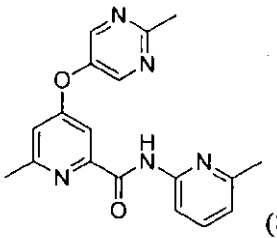
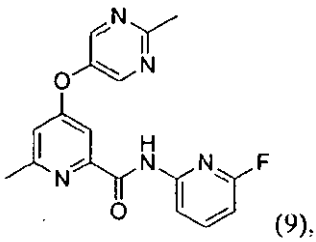
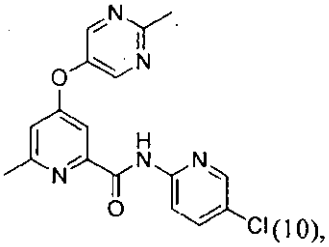
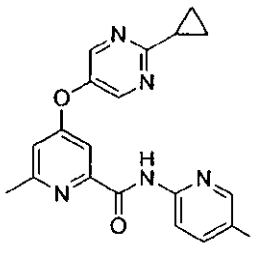
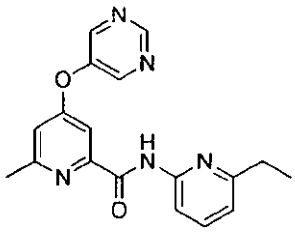
または

として存在し得る。

【０１５９】

なおもさらなる態様において、化合物は、

【化３６】

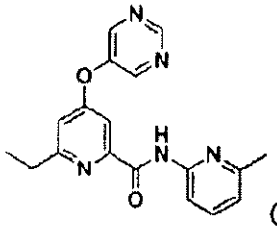

(1),

(2),

(3);

(4),

(5),

(6);

(7),

(8),

(9),

(10),

(61), または

(25).

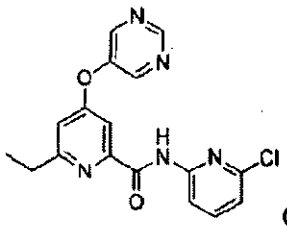
として存在し得る。

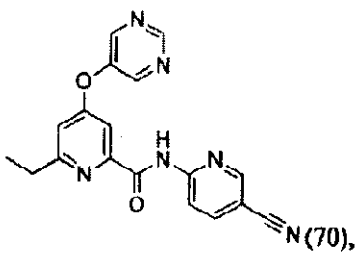
【０１６０】

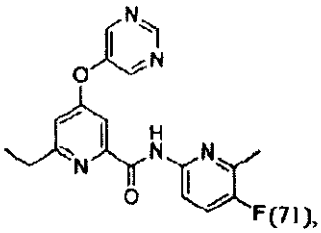
なおもさらなる態様において、化合物は、

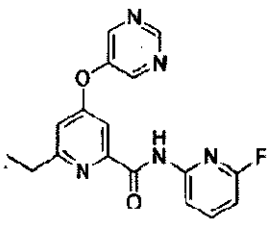
【化３７】

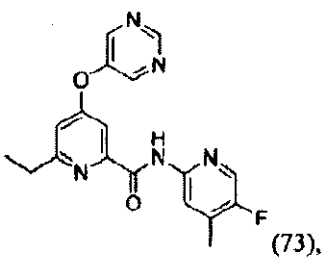

(62),

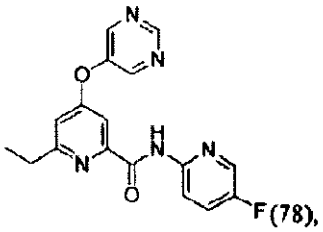

(64),

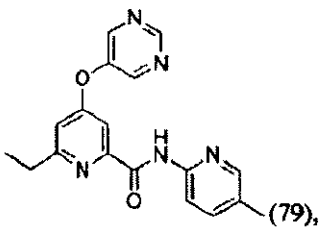

(70),

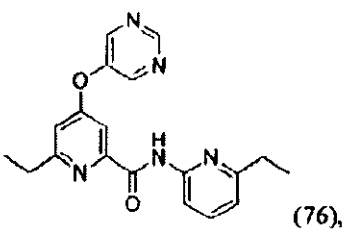

(71),

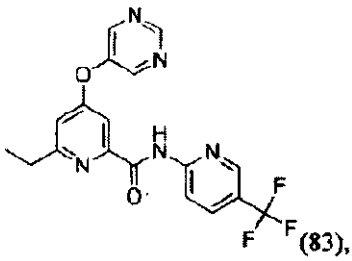

(72),

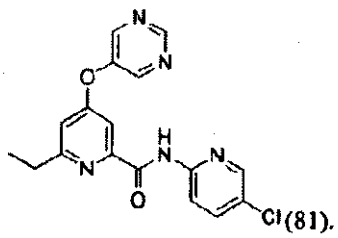

(73),


(78),


(79),


(76),


(83),


(81).

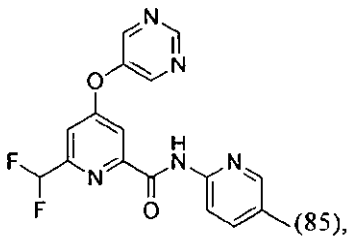
または

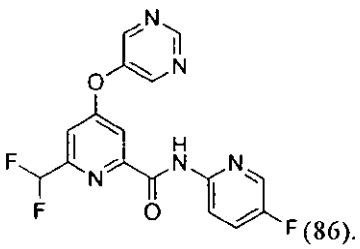
として存在し得る。

【０１６１】

なおもさらなる態様において、化合物は、

【化３８】


(85),


(86).

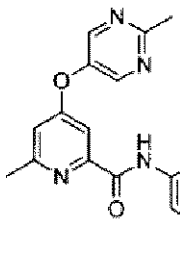
または

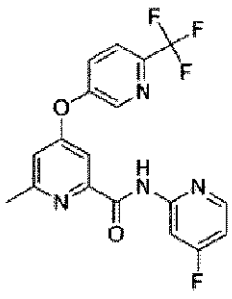
として存在し得る。

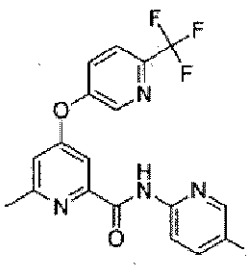
【０１６２】

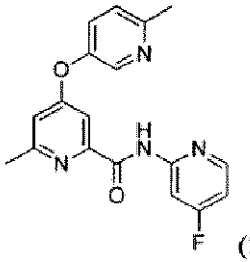
さらなる態様において、化合物は、

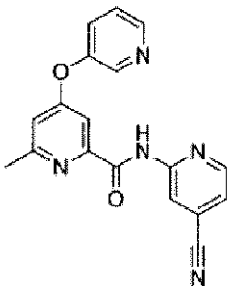
【化３９】

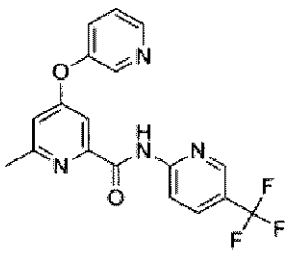

(7),

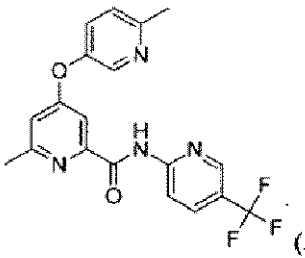

(17),

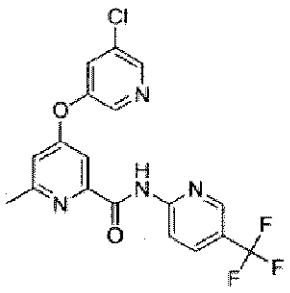

(20),

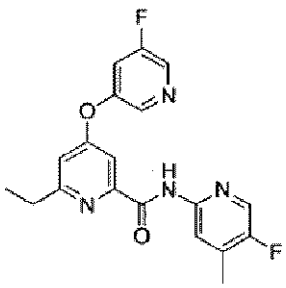

(30),

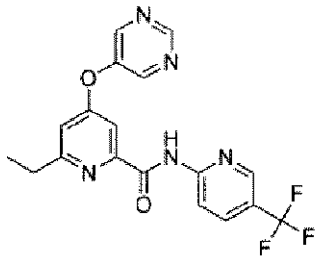

(35),

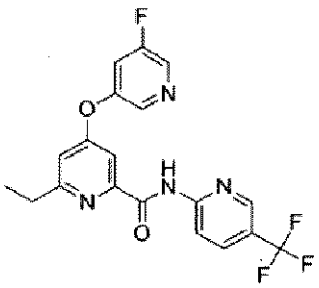

(47),

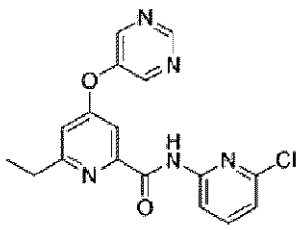

(51),

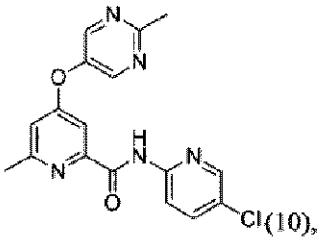

(57),

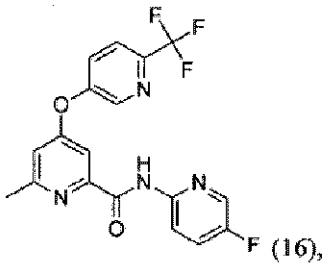

(80),

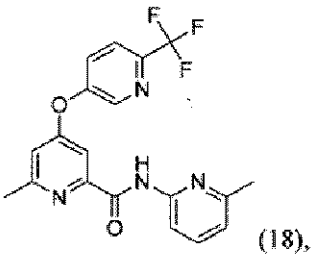

(83),

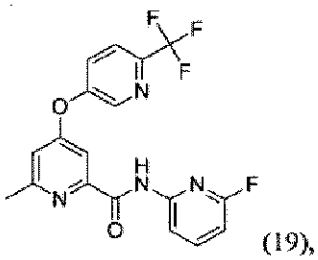

(84),

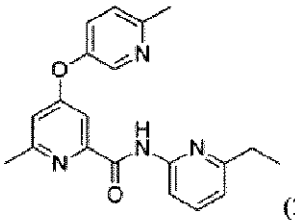

(64),

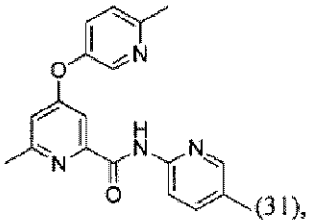

(10),

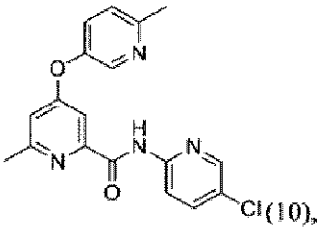

(16),

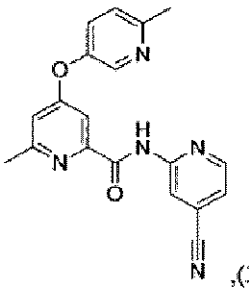

(18),

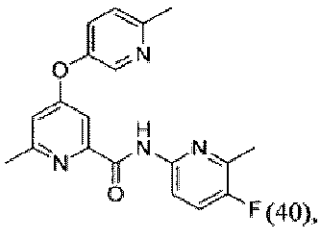

(19),

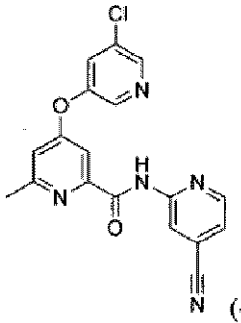

(28),

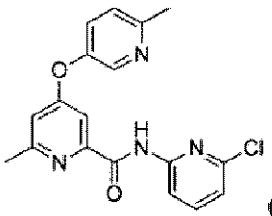

(31),

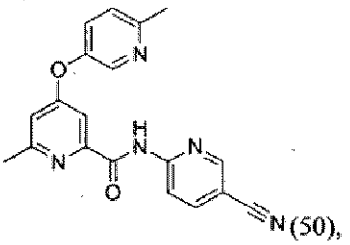

(10),

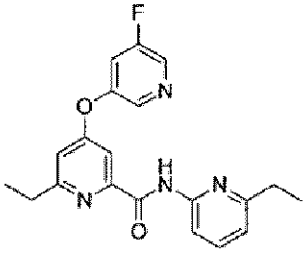

,(39)

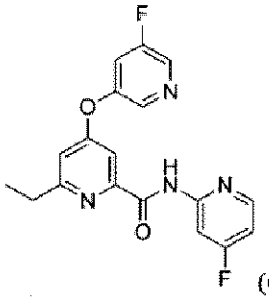

(40),

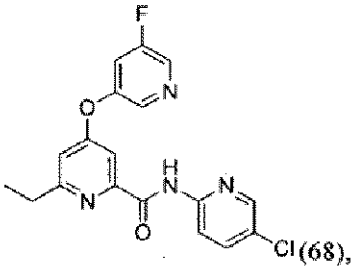

(43),

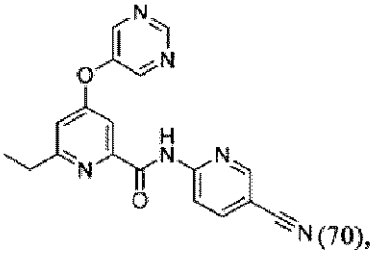

(49),

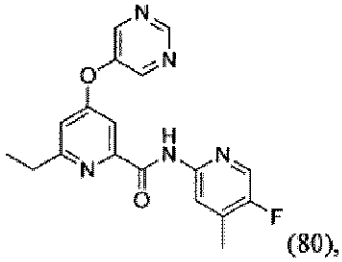

(50),

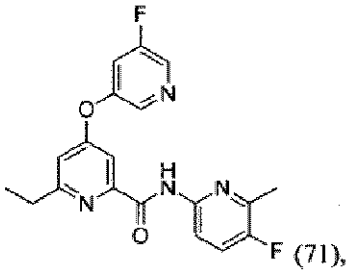

(66),

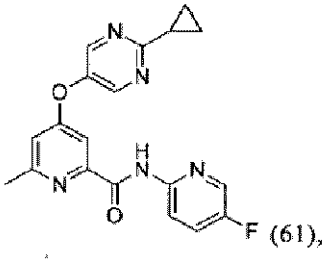

(67),

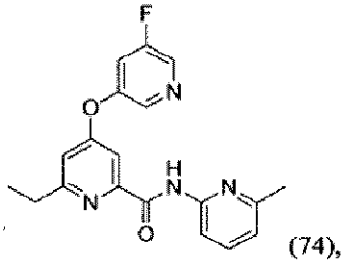

(68),

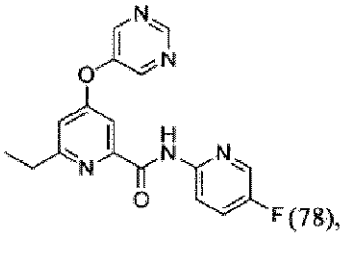

(70),

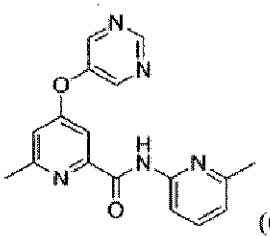

(80),

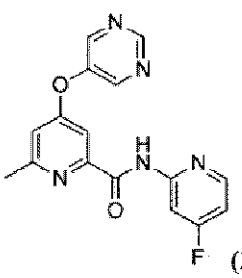

(71),

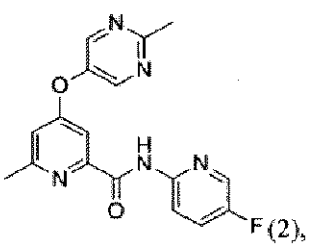

(61),

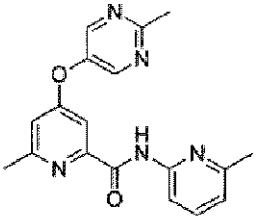

(74),

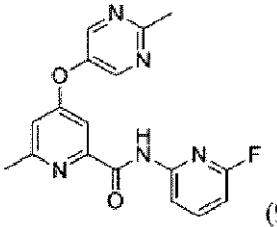

(78),

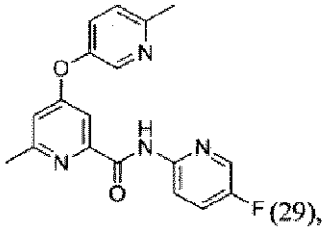

(62),

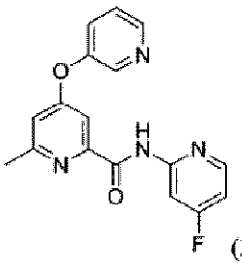

(3),

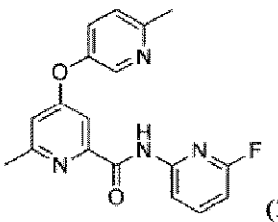

(2),

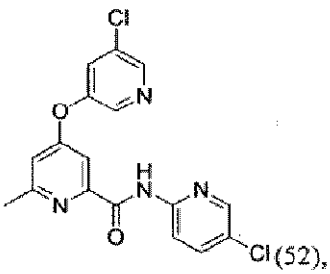

(8),

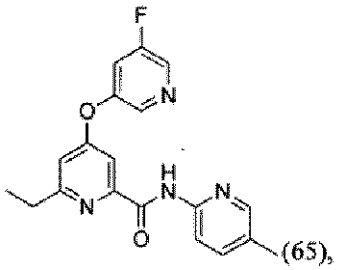

(9),

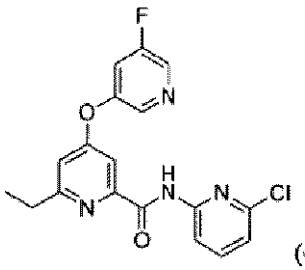

(29),

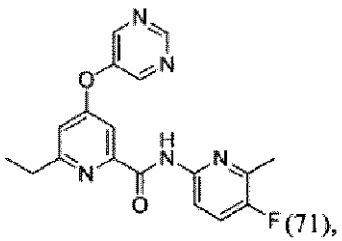

(33),

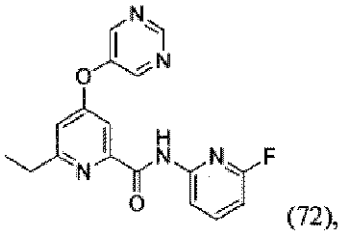

(36),

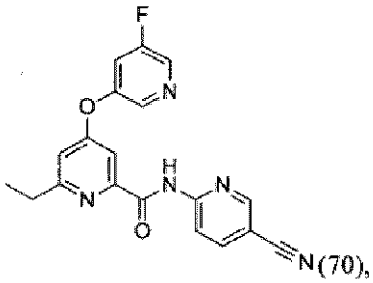

(52),

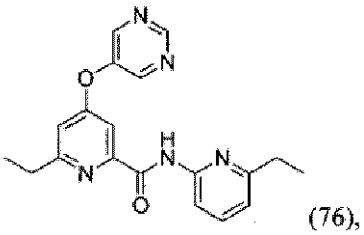

(65),

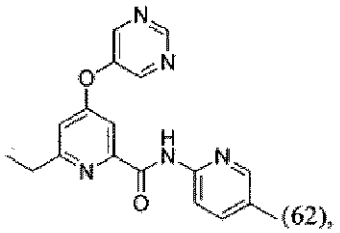

(69),

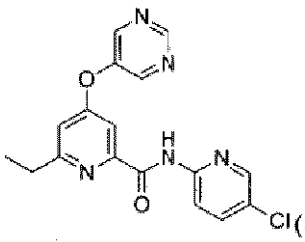

(71),

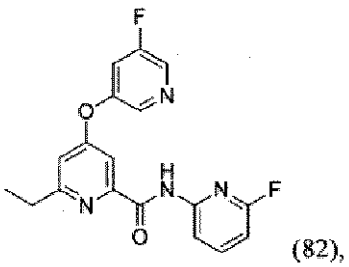

(72),

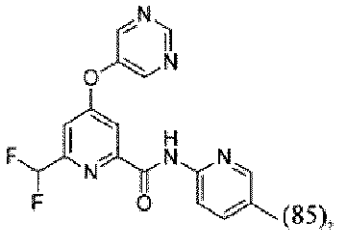

(70),

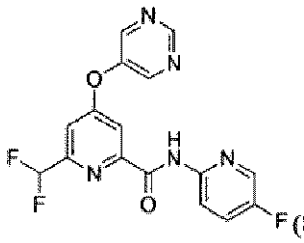

(76),

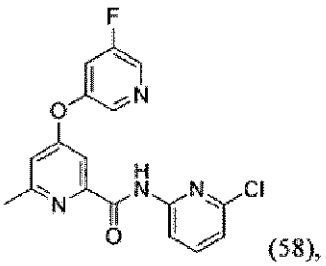

(62),

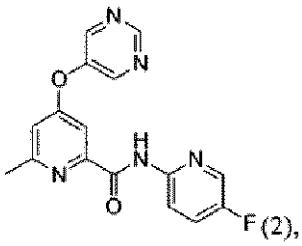

(81),

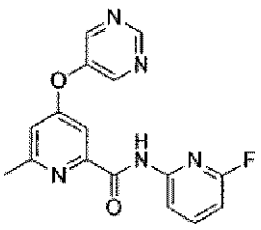

(82),

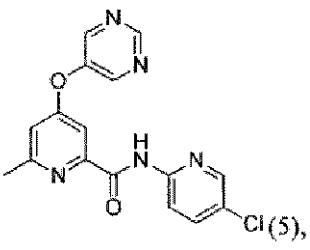

(85),

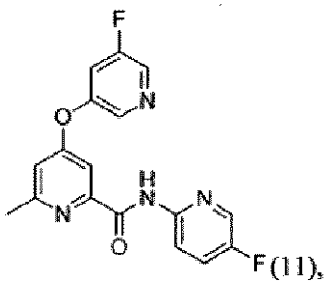

(86),

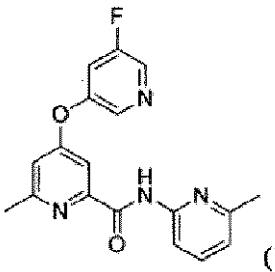

(58),

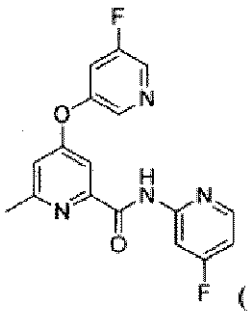

(2),

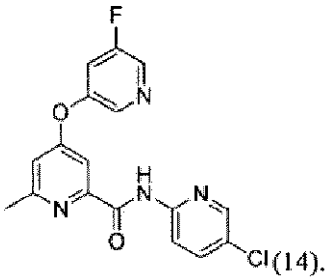

(4),

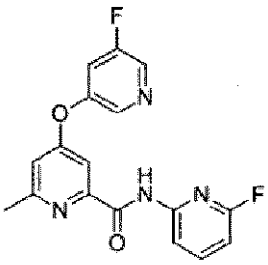

(5),

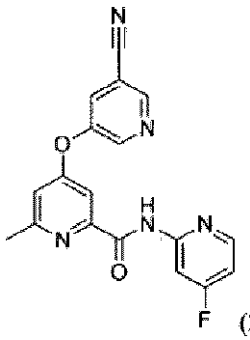

(11),

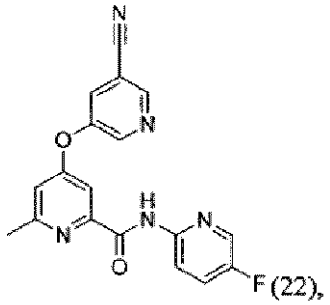

(12),

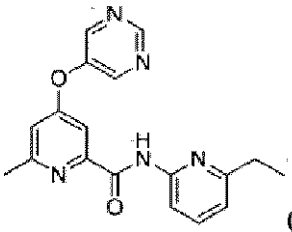

(13),

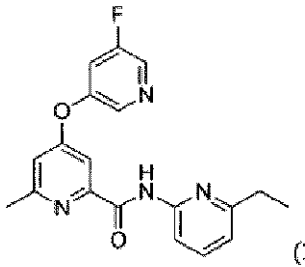

(14).

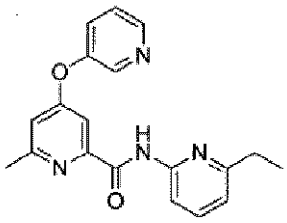

(15),

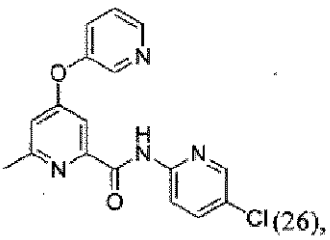

(21),

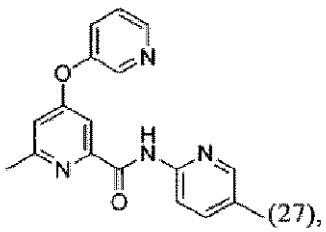

(22),

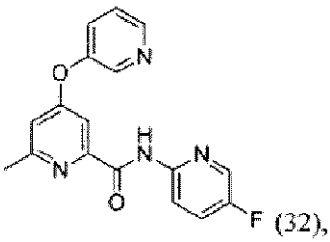

(23),

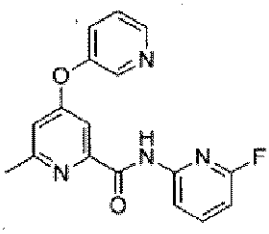

(24),

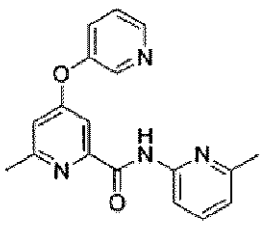

((25),

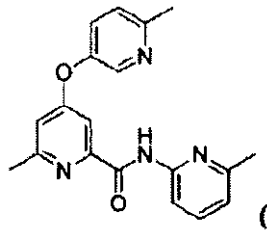

(26),

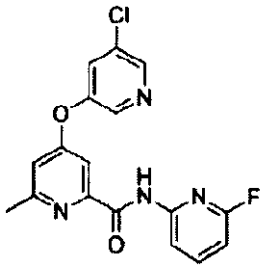

(27),

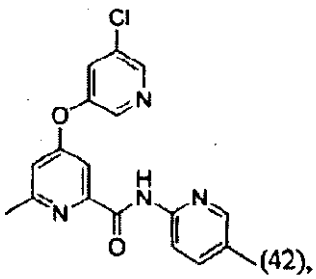

(32),

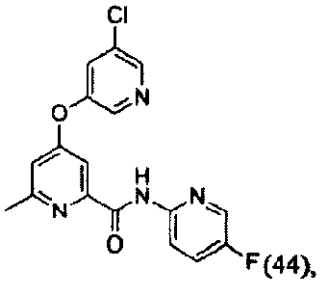

(33),

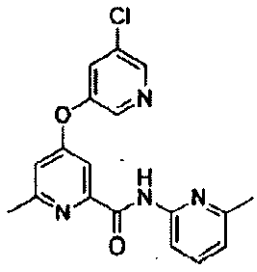

(37),

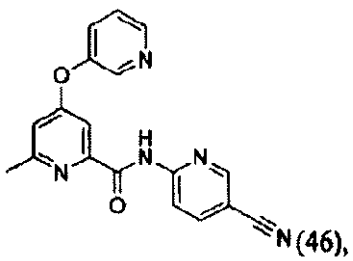

(38),

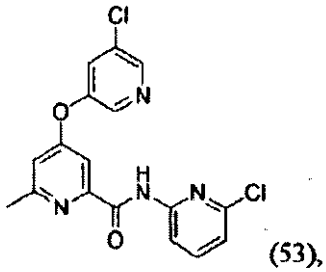

(41),

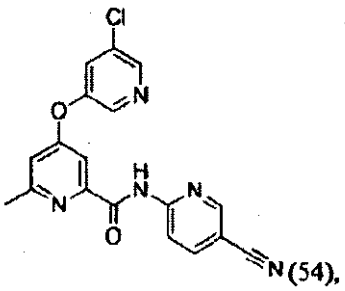

(42),

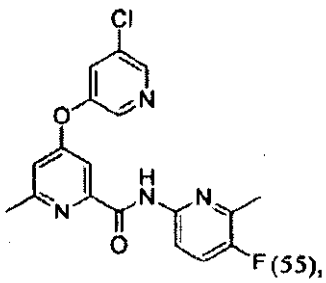

(44),

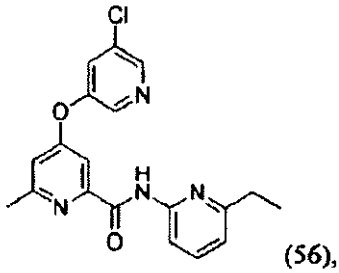

*45),

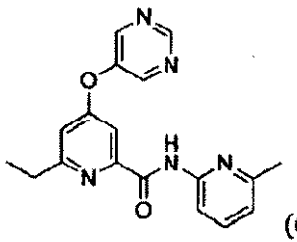

(46),

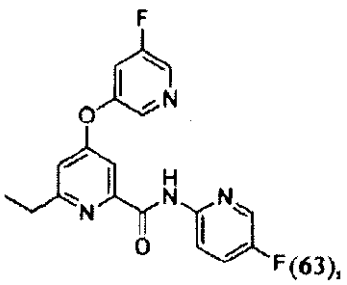

(53),

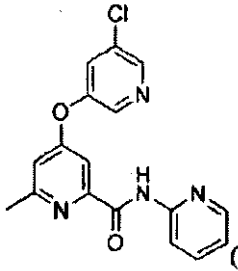

(54),

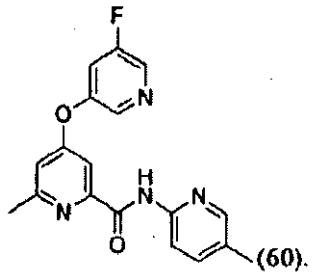

(55),


(56),


(62),


(63),


(59), または

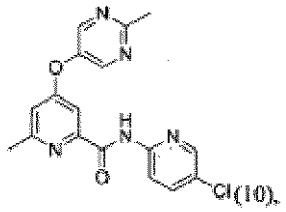

(60).

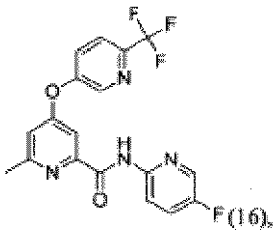
として存在し得る。

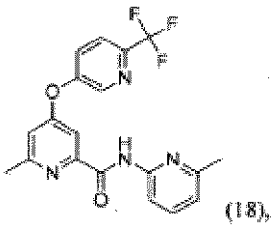
【０１６３】

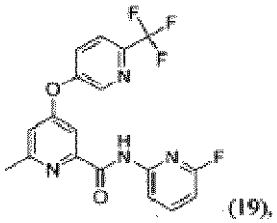
なおもさらなる態様において、化合物は、

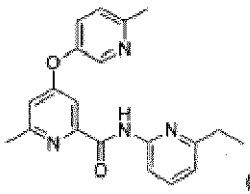
【化４０】

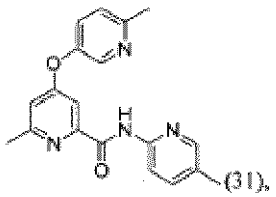

(10),

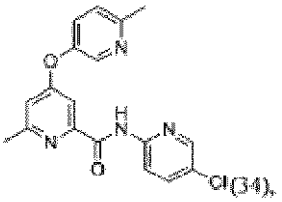

(16),

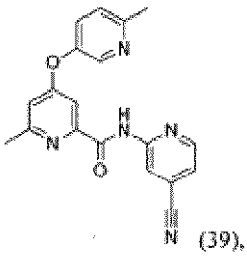

(18),

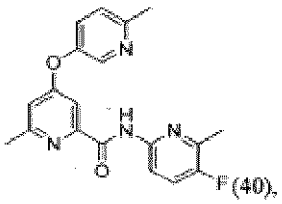

(19),

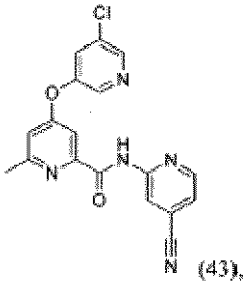

(28),

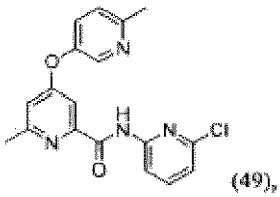

(31),

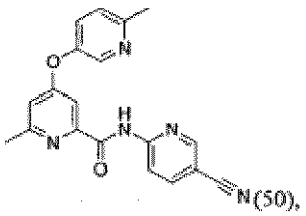

(34),

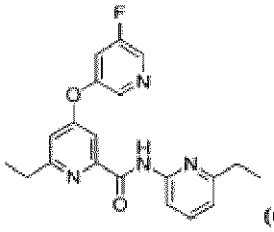

(39),

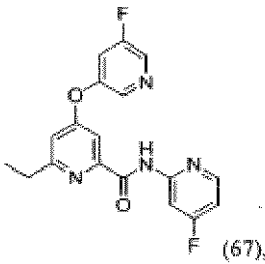

(40),

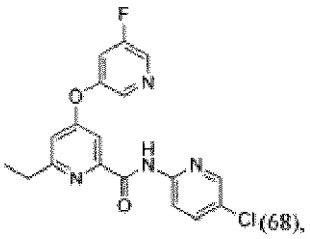

(43),

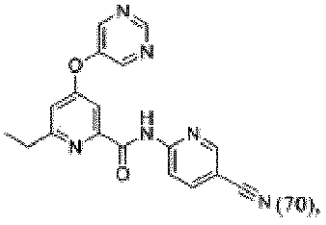

(49),

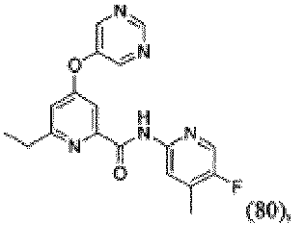

(50),

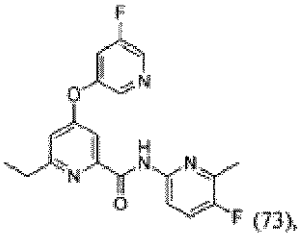

(66),

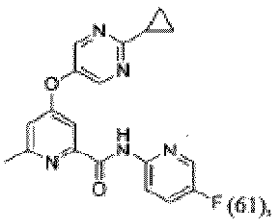

(67),

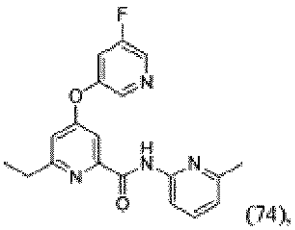

(68),

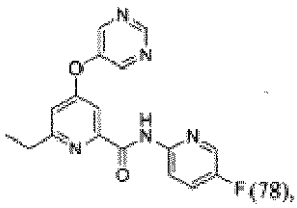

(70),

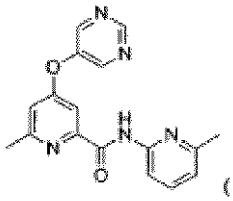

(80),

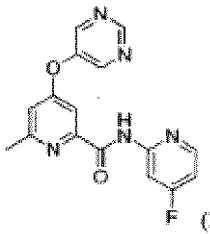

(73),

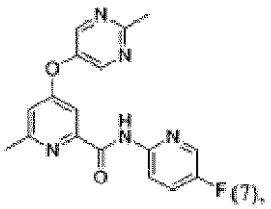

(61),

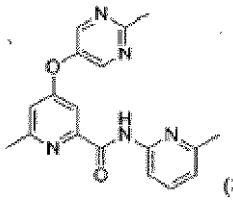

(74),

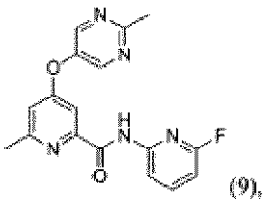

(78),

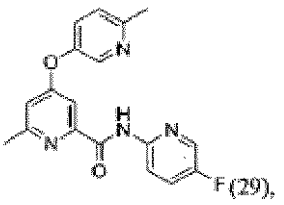

(1),

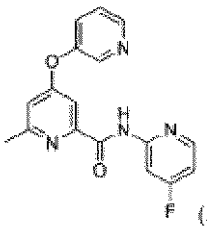

(3),

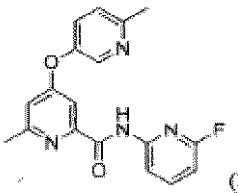

(7),

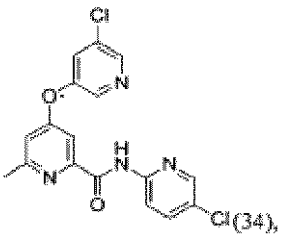

(8),

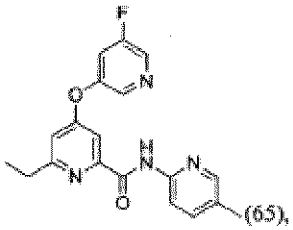

(9),

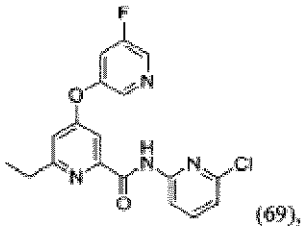

(29),

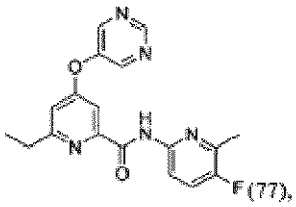

(33),

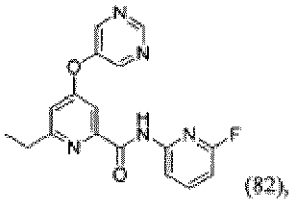

(36),

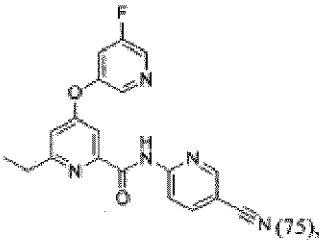

(34),

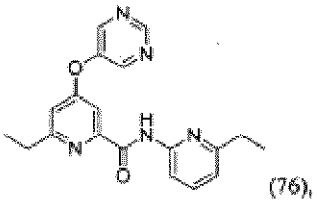

(65),

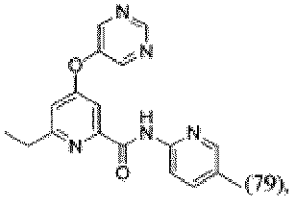

(69),

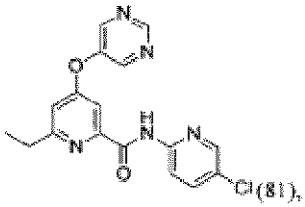

(77),

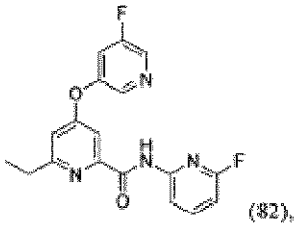

(82),

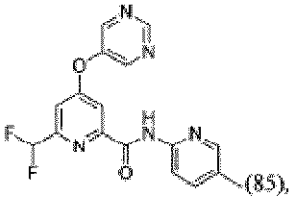

(75),

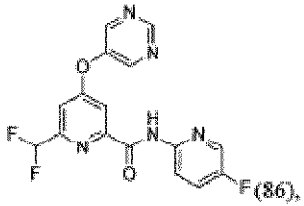

(76),

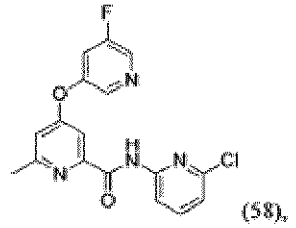

(79),

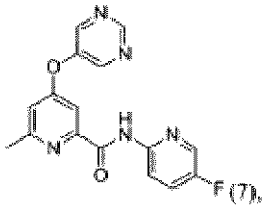

(81),

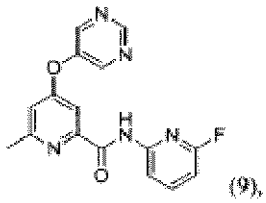

(82),

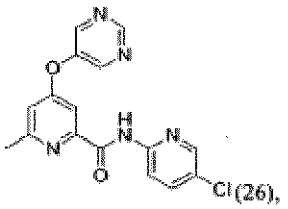

(85),

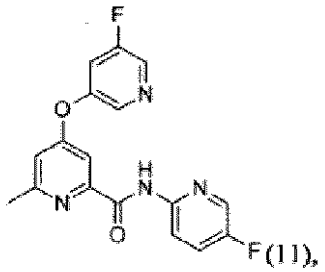

(86),

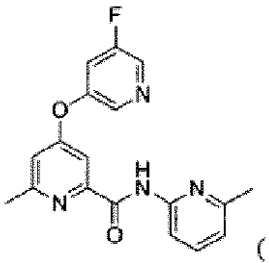

(58),

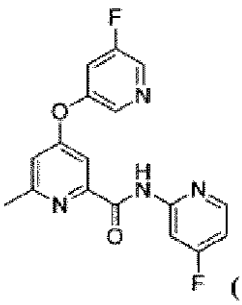

(7),

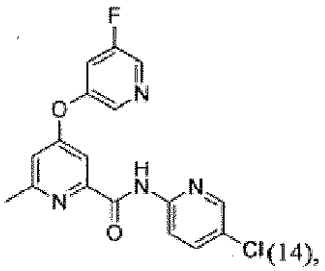

(9),

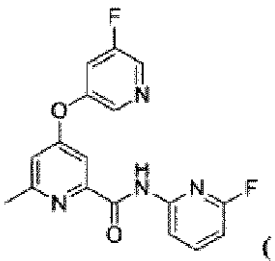

(26),

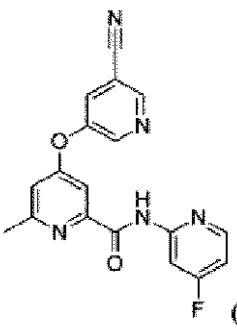

(11),

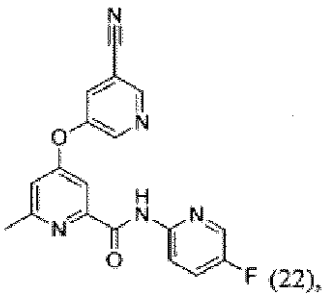

(12),

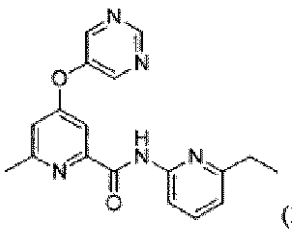

(13),

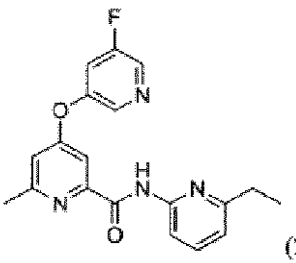

(14),

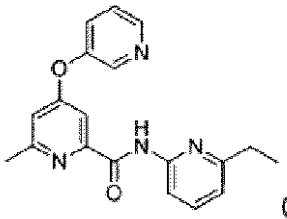

(15),

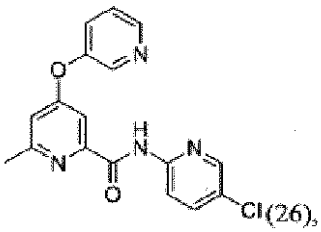

(21),

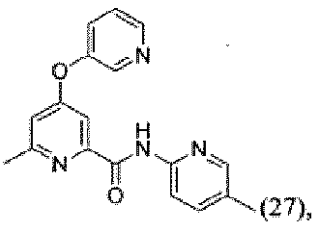

(22),

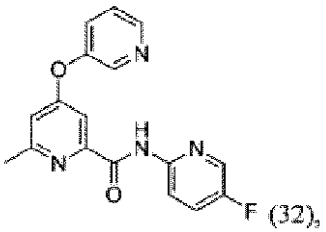

(23),

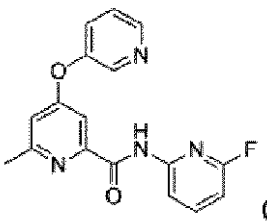

(24)

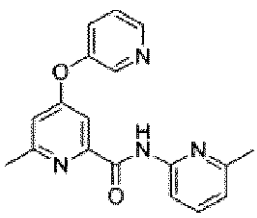

(25),

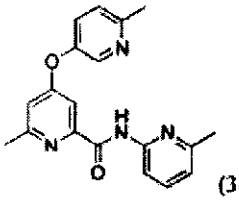

(26),

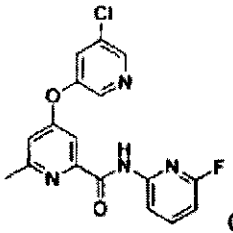

(27),

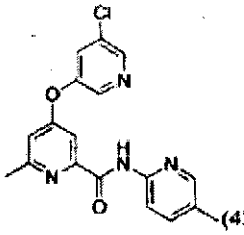

(32),

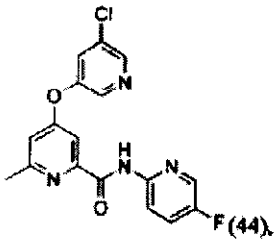

(36),

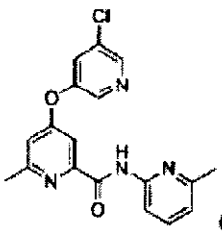

(37),

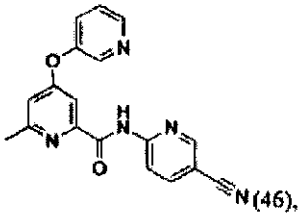

(38),

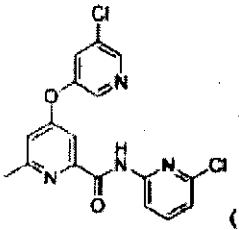

(41),

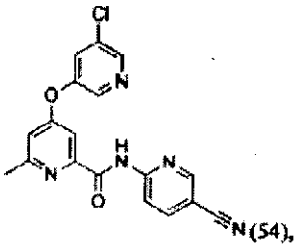

(42),

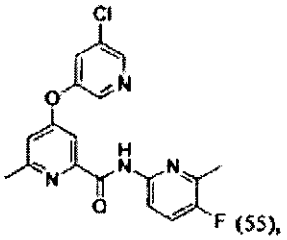

(44),

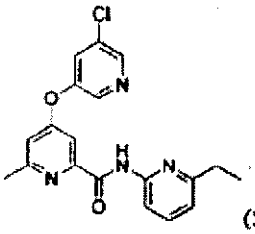

(45),

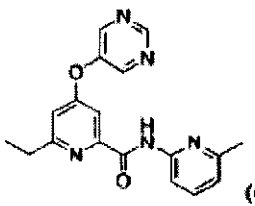

(46),

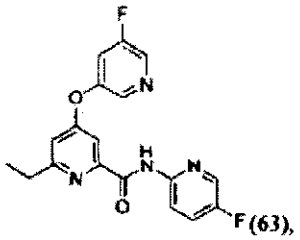

(52),

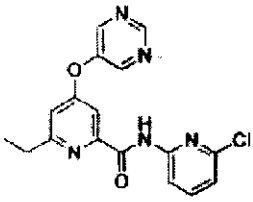

(54),

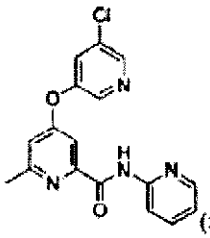

(55),

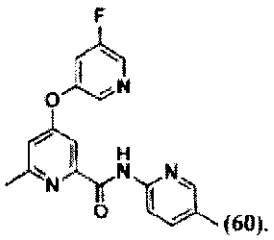

(56),


(62),


(63),


(64),


(59), または

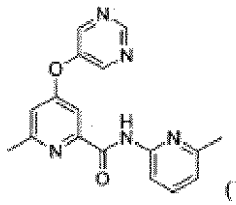

(60).

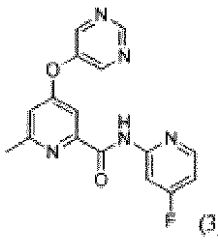
として存在し得る。

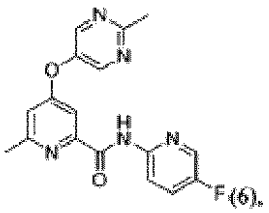
【０１６４】

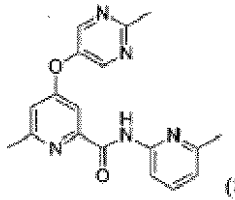
なおもさらなる態様において、化合物は、

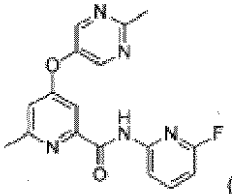
【化４１】

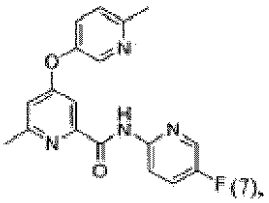

(1),

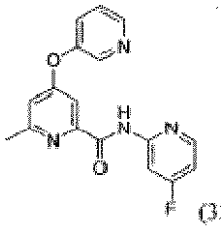

(3),

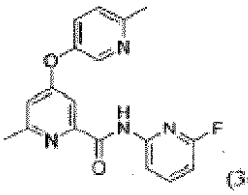

(6),

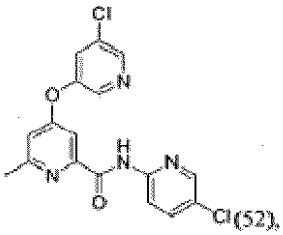

(8),

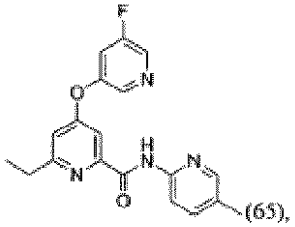

(9),

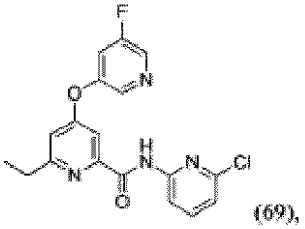

(7),

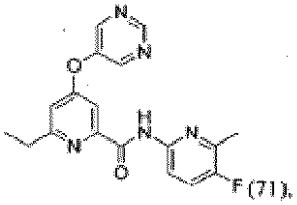

(33),

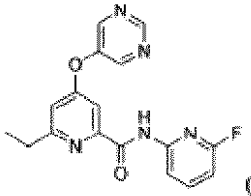

(36),

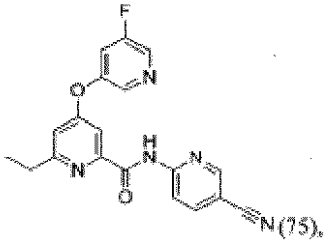

(52),

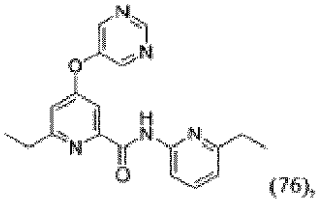

(65),

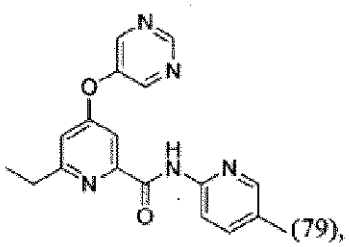

(69),

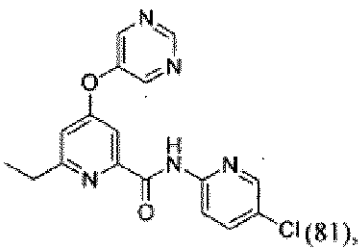

(71),

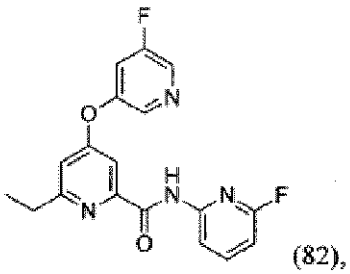

(72),

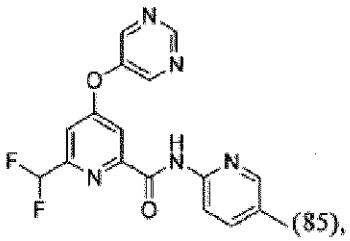

(75),

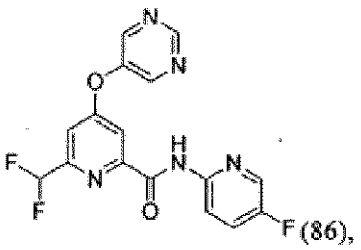

(76),

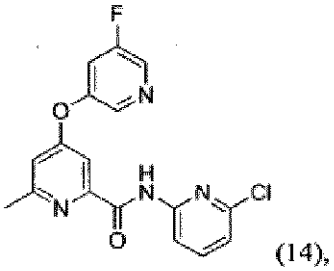

(79),

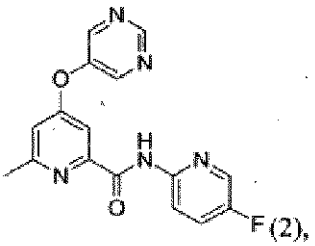

(81),

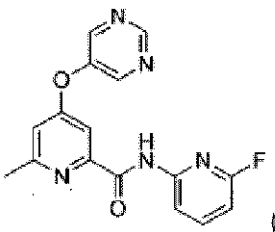

(82),

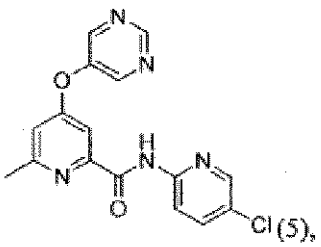

(85),

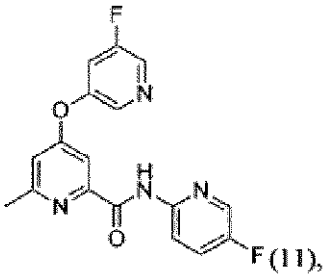

(86),

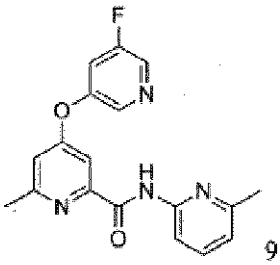

(14),

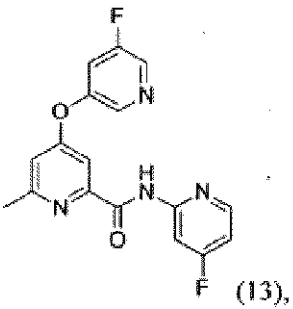

(2),

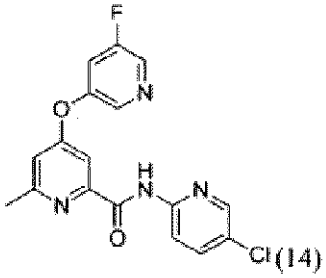

(4),

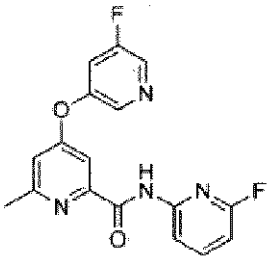

(5),

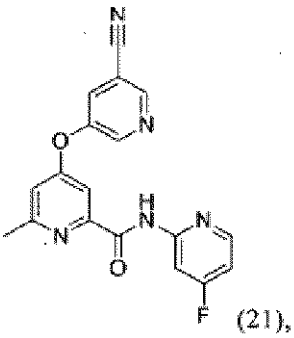

(11),

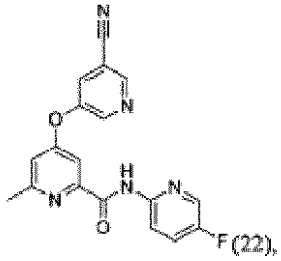

912),

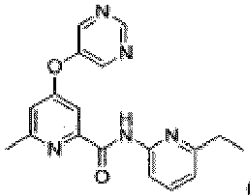

(13),

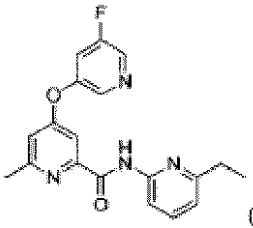

(14)

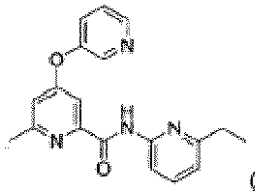

(15),

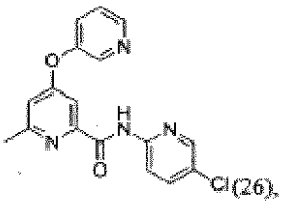

(21),

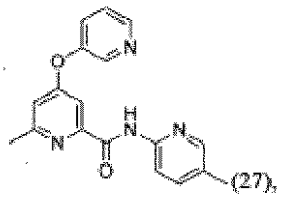

(22),

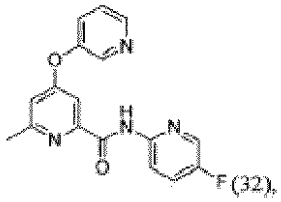

(23),

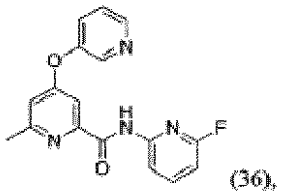

(24),

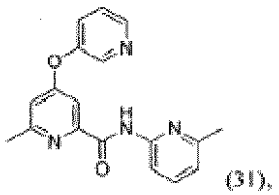

(25),

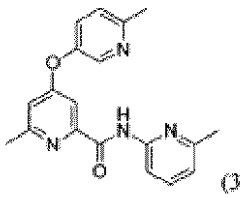

(26),

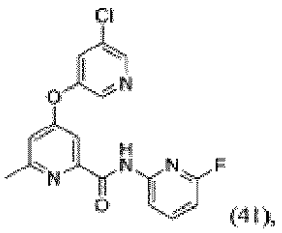

(27),

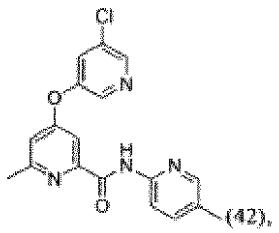

(32),

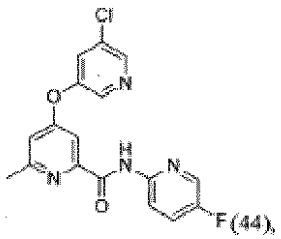

(36),

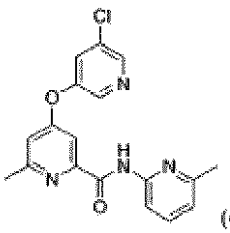

(31),

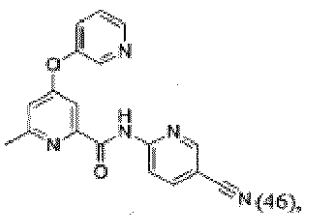

(37),

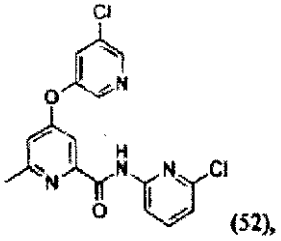

(41),

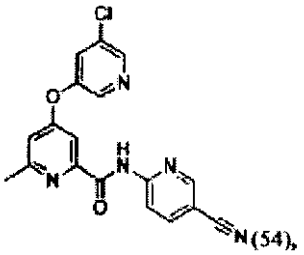

(42),

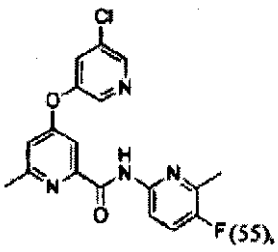

(44),

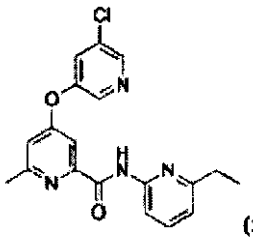

(45),

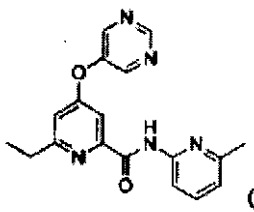

(46),

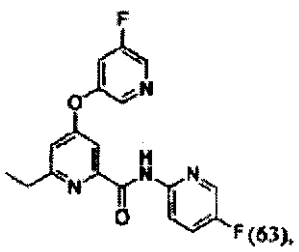

(52),

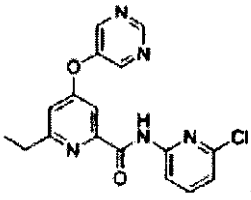

(54),

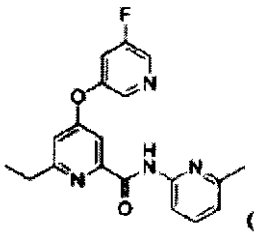

(55),

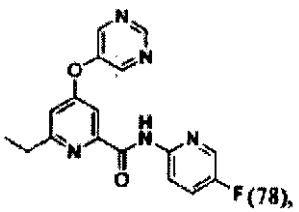

(56),

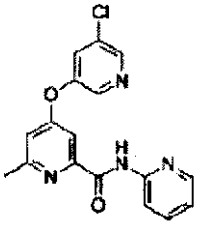

(62),

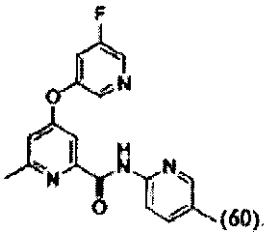

(63),


(64),


(74),


(78),


(59), または

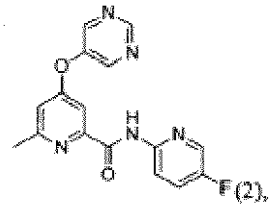

(60).

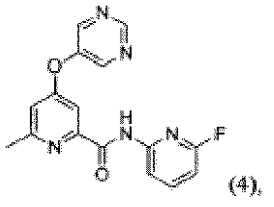
として存在し得る。

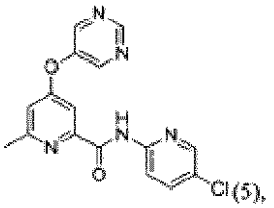
【０１６５】

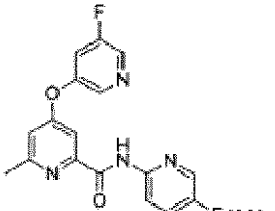
さらなる態様において、化合物は、

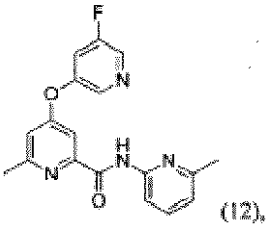
【化４２】

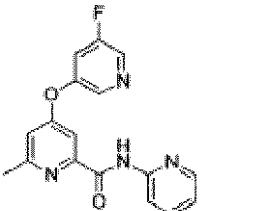

(2),

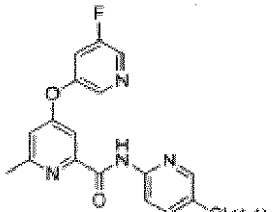

(4),

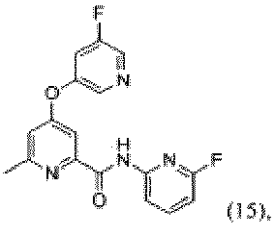

(5),

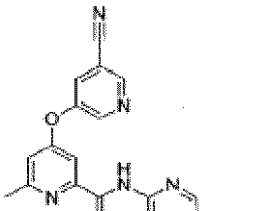

(11),

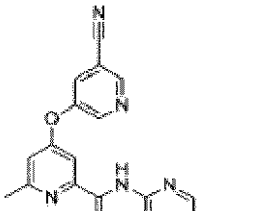

(12),

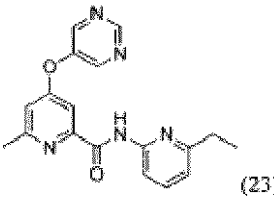

(13),

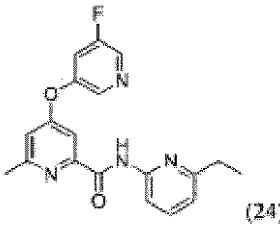

(14)

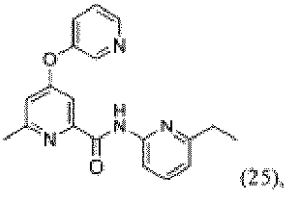

(15),

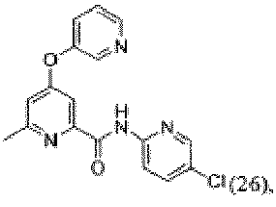

(21),

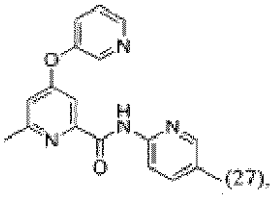

(22),

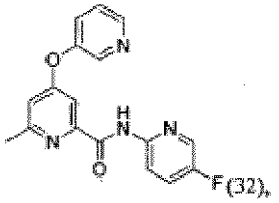

(23),

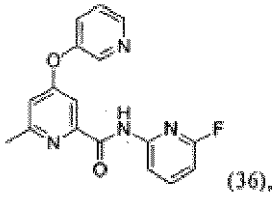

(24),

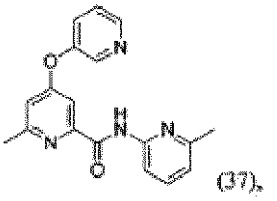

(25),

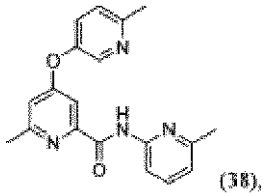

(26),

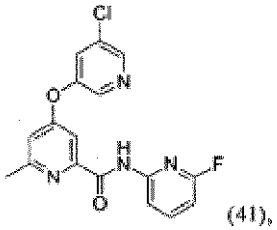

(27),

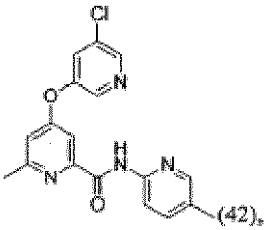

(32),

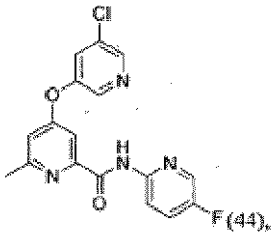

(36),

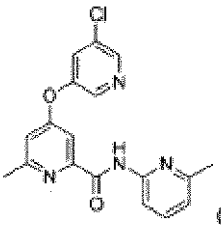

(37),

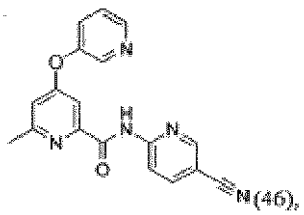

(38),

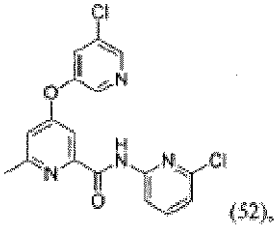

(41),

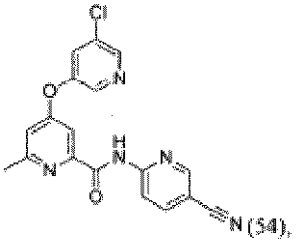

(42),

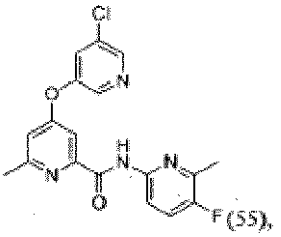

(44),

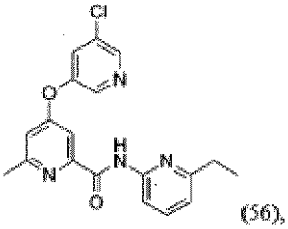

(45),

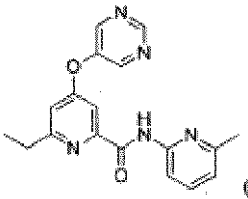

(46),

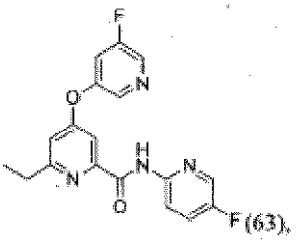

(52),

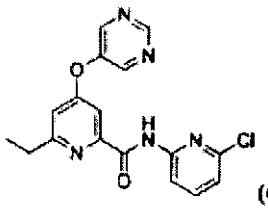
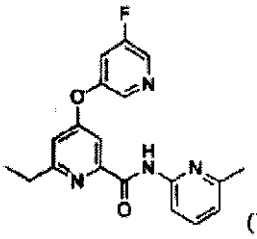
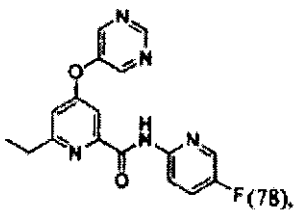
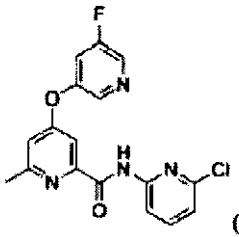
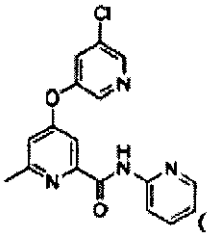
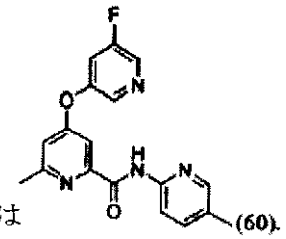

(54),


(55),


(56),


(62),


(63),


(64),

(74),

(78),

(58),

(59), または

(60).

として存在し得る。

【０１６６】

なおもさらなる態様において、本化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の負のアロステリック調節を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。さらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。さらなる態様において、本化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ヒト、ラット、または哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５を発現する細胞と接触した後に、ｍＧｌｕＲ５の負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５を発現する細胞と接触した後に、ｍＧｌｕＲ５の部分的または全面的阻害を示す。

【０１６７】

さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。さらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５は、ラットｍＧｌｕＲ５である。なおもさらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５は、ヒトｍＧｌｕＲ５である。

【０１６８】

さらなる態様において、化合物の治療有効量と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物。

【０１６９】

１つ以上の例示的な構造は、開示される発明から任意に省略されてもよいことが企図さ

れる。

３．アトロプ異性体型

【０１７０】

アトロプ異性体は、回転に対する立体障害的歪みが配座異性体を単離させるのに十分に高い、単結合を中心とする妨げられた回転からもたらされる立体異性体である。アトロプ異性体は、軸性キラリティーを示すが、それらが、熱的に平衡化可能であり、一方で他のキラル形態においては、異性化は、通常、化学的にのみ可能であるという点で、他のキラル化合物とは異なる。ある特定の態様において、開示される化合物は、アトロプ異性体化合物として提供されてもよい。例えば、開示される化合物は、単一のアトロプ異性体またはアトロプ異性体の混合物として提供されてもよい。

【０１７１】

１つのアトロプ異性体は、他の点では構造的に同一である別のアトロプ異性体よりも、優れたグルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の負のアロステリック調節を示し得ることが企図される。したがって、開示される化合物の個々のアトロプ異性体を単離し、開示される方法で使用することができる。アトロプ異性体の分離は、選択的結晶化等のキラル分割方法によって、達成することができる。

【０１７２】

アトロプ－エナンチオ選択的またはアトロプ選択的合成において、一方のアトロプ異性体は、もう一方を犠牲にして形成される。したがって、特定のアトロプ異性体が優先的に調製され得ることもまた企図され、アトロプ選択的合成は、異性化反応が、一方のアトロプ異性体に対してもう一方よりも有利に働く場合に、キラル補助基の使用によって、または熱力学的平衡に基づくアプローチによって、行うことができる。

４．ＭＧＬＵＲ５応答の負のアロステリック調節

【０１７３】

一態様において、本化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の負のアロステリック調節を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満、約１．０×１０$^{-7}$未満、約１．０×１０$^{-8}$未満、または約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。さらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。

Ｃ．代謝型グルタミン酸受容体活性

【０１７４】

代謝型グルタミン酸受容体活性、特にｍＧｌｕＲ５活性の負のアロステリック調節剤としての本発明による化合物の有用性は、当該技術分野で既知の手法によって実証することができる。ラットまたはヒトのｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児腎臓（ＨＥＫ）細胞を、Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ｄｒｕｇ　Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＦＤＳＳ）におけるアッセイのために、底が透明なアッセイプレートに蒔いた。細胞に、Ｃａ２＋感受性蛍光染料（例えば、Ｆｌｕｏ－４）を充填し、プレートを洗浄し、ＦＤＳＳ機器に入れた。試験化合物を、ベースラインの読み取りを行った３秒後に、細胞に適用した。細胞を、試験化合物とともに１４０秒間インキュベートし、次いで、ＥＣ$_{20}$濃度のｍ

ＧｌｕＲ５アゴニスト（例えば、グルタミン酸塩、３，５－ジヒドロキシフェニルグリシン、またはキスカル酸塩）で刺激し、６０～８０秒後にEC_{80}濃度のアゴニストを添加し、さらに４０秒間読み取りを行った。データを、１Ｈｚで収集した。本発明における化合物によるｍＧｌｕＲ５のアゴニスト応答の負のアロステリック調節を、化合物の非存在下でのアゴニストに対する応答と比較して、化合物の存在下で、非最大濃度のアゴニスト（ここでは、グルタミン酸塩）に対する応答の減少として観察した。濃度応答曲線を、４パラメーターのロジスティック方程式を使用して生成した。

【０１７５】

上述のアッセイは、２つのモードで操作した。第１のモード（３回の添加プロトコルを使用）においては、広範な濃度の本化合物を細胞に添加し、２つの単一固定濃度のアゴニスト（EC_{20}、続いてEC_{80}）を添加した。化合物が増強剤として作用した場合、このアゴニスト濃度での化合物によるEC_{20}応答の増強作用および増強作用の最大範囲に対するEC_{50}値を、非線形曲線の当てはめによって判定した。化合物がアンタゴニストとして作用した場合、このアゴニスト濃度での化合物によるEC_{80}応答のアンタゴニズムおよびアンタゴニズムの最大範囲に対するIC_{50}値を、非線形曲線の当てはめによって判定した。第２のモード（２回の添加プロトコルを使用）においては、いくつかの固定濃度の本化合物を、プレート上の種々のウェルに添加し、続いて、各濃度の本化合物に広範な濃度のアゴニストを添加し、各化合物濃度でのアゴニストに対するEC_{50}値を、非線形曲線の当てはめによって判定した。本化合物の濃度の増加に伴うアゴニストのEC_{50}値の減少（アゴニスト濃度－応答曲線の左方向シフト）は、本化合物の所与の濃度でのｍＧｌｕＲ５の正のアロステリック調節の程度を示す。本化合物の濃度の増加に伴うアゴニストのEC_{50}値の増加（アゴニスト濃度応答曲線の右方向シフト）は、本化合物の所与の濃度でのｍＧｌｕＲ５アンタゴニズムの程度を示す。第２のモードはまた、本化合物が、アゴニストに対するｍＧｌｕＲ５の最大応答にも影響を及ぼすかどうかを示す。例示的なデータを、以下の表１に提供する。

【０１７６】

特に、開示される化合物は、前述のアッセイにおいて、一般に、調節に対するIC_{50}が約３０μＭ未満で、ｍＧｌｕＲ５受容体を調節する活性を有した。本発明の範囲内の好ましい化合物は、負のアロステリック調節に対するIC_{50}が約５００ｎＭ未満で、ｍＧｌｕＲ５受容体を調節する活性を有した。好ましい化合物は、EC_{80}濃度のグルタミン酸塩に対する応答を、最大応答の５０％未満まで低減させ、さらに、グルタミン酸塩濃度応答曲線の右下方向シフトを誘発した。これらの化合物は、ヒトおよびラットのｍＧｌｕＲ５の負のアロステリック調節剤であり、代謝型グルタミン酸受容体の他の６つのサブタイプと比較して、ｍＧｌｕＲ５に選択的であった。

Ｄ．化合物を作製する方法

【０１７７】

一態様において、本発明は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および精神障害、ならびに代謝型グルタミン酸受容体が関与する他の疾患の治療に有用な可能性のある、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ５（ｍＧｌｕＲ５）の負のアロステリック調節剤として有用な化合物を作製する方法に関する。

【０１７８】

本発明の化合物は、実験の部分で例証されるか、または当業者には明らかである、文献において既知の他の標準的な操作に加えて、次のスキームに示される反応を用いることによって調製することができる。明確さのため、本明細書に開示される定義の下に複数の置換基が許容される場合、単一の置換基を有する例が示される。

【０１７９】

本発明の化合物を生成するために使用される反応は、以下に記載および例示されるように、次の反応スキームに示される反応を採用することによって調製される。ある特定の実施形態において、開示される化合物は、以下に記載および例示されるように、経路Ｉおよ

び経路ＩＩによって調製することができる。以下の実施例は、本発明がより完全に理解され得るように提供され、例示にすぎず、制限するものとして解釈されるべきではない。

【０１８０】

一態様において、開示される化合物は、本明細書に記載の合成方法の生成物を含む。さらなる態様において、開示される化合物は、本明細書に記載の合成方法によって生成される化合物である。なおもさらなる態様において、本発明は、開示される方法の生成物の治療有効量と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を含む。なおもさらなる態様において、本発明は、開示されるあらゆる化合物のうち少なくとも１つの化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、薬品を製造するための方法を含む。

【０１８１】

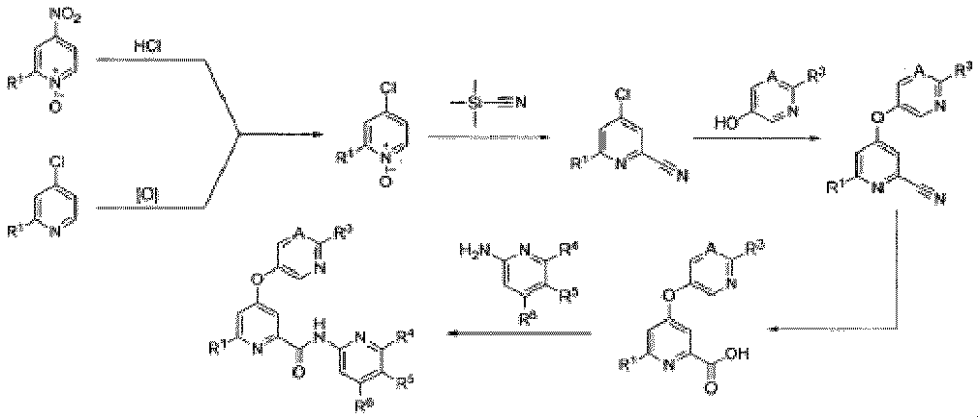
さらなる態様において、生成された化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。

１．経路Ｉ

【０１８２】

一態様において、置換６－アルキル－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－４－アリールオキシピコリンアミド類似体は、以下に示されるように調製することができる。

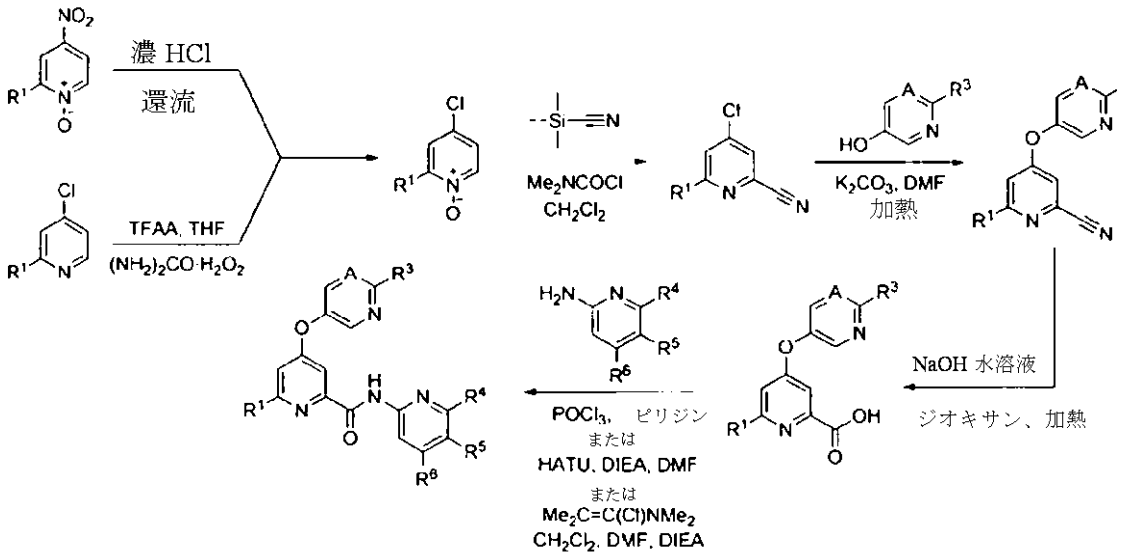
【化４３】



【０１８３】

化合物は、一般的な形態で表され、置換基は本明細書の他の部分の化合物の説明に記載の通りである。より具体的な例を以下に記載する。

【化４４】



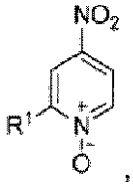
【０１８４】

一態様において、経路Ｉは、置換４－ニトロピリジンＮ－オキシドで開始する。このような４－ニトロピリジン－Ｎ－オキシドは、市販入手可能であるか、または文献に記載の方法に従って、当業者によって容易に調製することができる（Ｔａｙｌｏｒ，Ｅ．Ｃ．Ｊｒ．；Ｃｒｏｖｅｔｔｉ，Ａ．Ｊ．Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｅｓ １９５６，３６）。濃ＨＣｌ中において還流温度での反応により、置換４－クロロ－ニトロピリジン－Ｎ－オキシドを得る。あるいは、経路１は、市販入手可能な置換４－クロロピリジンで開始する。酸化剤との反応により、置換４－クロロ－ニトロピリジン－Ｎ－オキシドを得る。好適な酸化剤の例には、限定されないが、過酸化水素尿素／トリフルオロ無水酢酸が挙げられる（Ｃａｒｏｎ，Ｓ．；Ｄｏ，Ｎ．Ｍ．；Ｓｉｅｓｅｒ，Ｊ．Ｅ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．２０００，４１，２２９９－２３０２）。トリメチルシリルシアニドでの中間体Ｎ－オキシドの処理により、置換４－クロロピコリノニトリルを得る（Ｆｉｆｅ，Ｗ．Ｋ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９８３，４８，１３７５－１３７７）。添加剤を、シアン化反応に使用してもよく、または使用しなくてもよいことが理解されるであろう。好適な添加剤の例には、塩化ジメチルカルバモイルおよび塩化ベンゾイルが挙げられるが、これらに限定されない。塩基性条件下におけるヘテロアリールアルコールでの中間体４－クロロピコリノニトリルの反応により、塩化アリールのS_NAr転位をもたらし、ビアリールエーテルを得る。結果として得られる中間体ニトリルを、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、置換ピコリン酸を得ることができる。カルボン酸と置換または非置換２－アミノピリジンとのカップリングにより、アミド生成物を得ることができる。このようなカップリング反応は、一般的に周知である。例えば、カルボン酸を、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ－ホスファートメタンアミニウム（ＨＡＴＵ）、Ｇｈｏｓｅｚ′ｓ試薬（１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－プロペニルアミン）、およびその混合物を含むオキシ塩化リン／ピリジン等の活性化試薬で処理し、次いで、アミンと反応させることができる。残りの置換基の官能基変換により、さらなる類似体を得ることができる。

【０１８５】

したがって、一態様において、本発明は、化合物を調製するための方法であって、（ａ）式

【化４５】

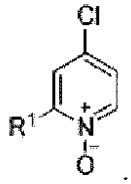


,

によって表される構造を有し、

式中、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物を提供するステップと、（ｂ）還流条件下で濃ＨＣｌと反応させることによって塩素化し、それによって、式

【化４６】



によって表される構造を有する化合物を形成するステップと、を含む、方法に関する。

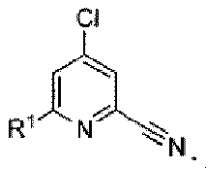
【０１８６】

さらなる態様において、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、メチルである。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、エチルである。

【０１８７】

さらなる態様において、本方法は、形成された化合物をシアン化し、それによって、式

【化４７】



によって表される構造を有する化合物を形成するステップをさらに含む。

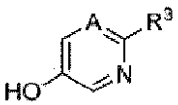
なおもさらなる態様において、シアン化は、トリメチルシリルシアニドとの反応である。

なおもさらなる態様において、シアン化は、塩化ジメチルカルバモイルおよび塩化ベンゾイルから選択される、添加剤を含む。

【０１８８】

さらなる態様において、本方法は、シアン化により形成された生成物を、式

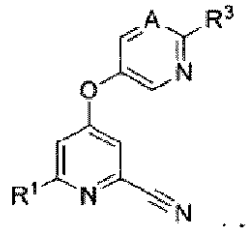
【化４８】



によって表される化合物と反応させるステップをさらに含む。

なおもさらなる態様において、この反応から形成された生成物は、式

【化４９】



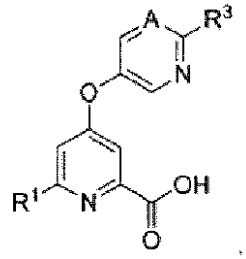
によって表される構造を有する。

なおもさらなる態様において、反応は、塩基の存在下で行われる。なおもさらなる態様において、Ａは、ＣＲ[2]である。なおもさらなる態様において、Ａは、Ｎである。

【０１８９】

さらなる態様において、本方法は、上述の形成される化合物を、水酸化物水溶液と反応させ、それによって、式

【化５０】

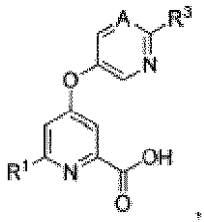


によって表される化合物を形成するステップをさらに含む。

【０１９０】

したがって、一態様において、本発明は、化合物を調製するための方法であって、（ａ）式

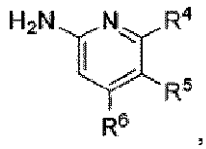
【化５１】



によって表される構造を有し、

式中、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物を提供するステップと、（ｂ）その化合物を、式

【化５２】



によって表され、

式中、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物とカップリングさせるステップと、を含む、方法に関する。

【０１９１】

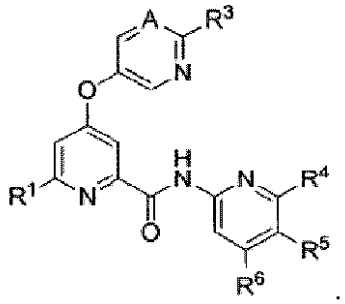
さらなる態様において、提供されるのは、提供される化合物と活性化剤との反応である

。なおもさらなる態様において、活性化剤は、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ－ホスファートメタンアミニウム、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、Ｏ－（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート、１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－プロペニルアミン、塩化オキサリル、塩化チオニル、およびオキシ塩化リンから選択される。

【０１９２】

さらなる態様において、上述の形成される化合物は、式

【化５３】



によって表される。

【０１９３】

さらなる態様において、生成される化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の負のアロステリック調節を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。さらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。さらなる態様において、生成される化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ヒト、ラット、または哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５を発現する細胞と接触した後に、ｍＧｌｕＲ５の負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５を発現する細胞と接触した後に、ｍＧｌｕＲ５の部分的または全面的阻害を示す。

【０１９４】

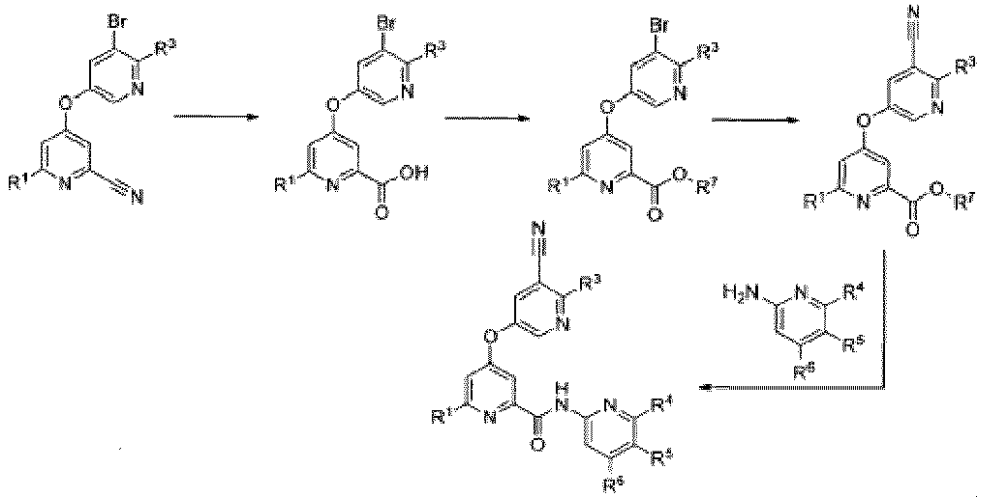
さらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約３０×１０^{-6}未満の$ＩＣ_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約１０×１０^{-6}未満の$ＩＣ_{50}$で負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、生成される化合物は、約$１．０\times１０^{-6}$未満の$ＩＣ_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約$１．０\times１０^{-7}$未満の$ＩＣ_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約$１．０\times１０^{-8}$未満の$ＩＣ_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約$１．０\times１０^{-9}$未満の$ＩＣ_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。さらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５は、ラットｍＧｌｕＲ５である。なおもさらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５は、ヒトｍＧｌｕＲ５である。

【０１９５】
さらなる態様において、生成される化合物は、薬学的組成物の構成成分である。なおもさらなる態様において、薬学的組成物は、生成された化合物の治療有効量と薬学的に許容される担体とを含む。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、少なくとも１つの生成される化合物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、薬品の製造に使用される、構成成分である。

２．経路ＩＩ

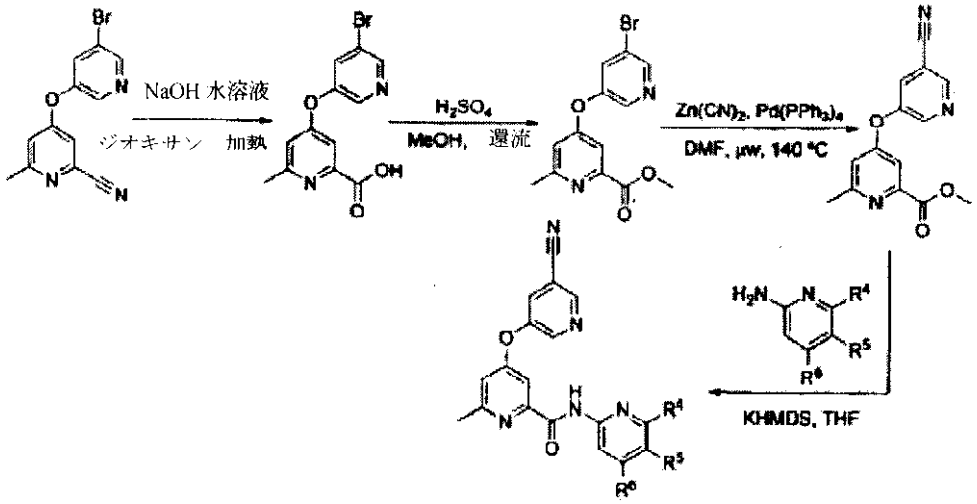
【０１９６】
一態様において、置換ヘテロアリールアミド類似体は、以下に示されるように調製することができる。

【化５４】



【０１９７】
化合物は、一般的な形態で表され、置換基は本明細書の他の部分の化合物の説明に記載の通りである。より具体的な例を以下に記載する。

【化５５】



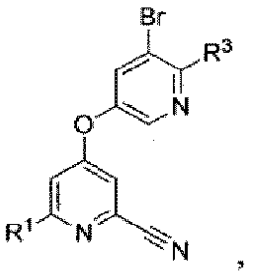
【０１９８】
一態様において、経路ＩＩは、経路１に記載の方法に従って調製された、置換または非置換４－（（５－ブロモピリジン－３－イル）オキシ）－６－アルキルピコリノニトリルで開始する。置換ピコリノニトリルを、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、置換ピコリン酸を得ることができる。酸の存在下において、アルコール溶媒中での還流を使用して、エステルを得ることができる。エステルの調製に他の周知の方法を採用してもよいことが理

解されるであろう。パラジウム触媒シアン化反応を使用して、臭化ヘテロアリール中間体からヘテロアリールニトリル化合物を生成することができる。種々のパラジウム触媒、リガンド、およびシアン化物源が、このカップリング反応に好適であり得ることが理解されるであろう（例えば、Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｃｏｍｍ．２００７，３７，４３１－４３８、およびその中の参考文献を参照されたい）。このカップリングに有用であり得るパラジウム触媒の例には、トリス（ジ－ベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（０）、酢酸パラジウム、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウムが挙げられるが、これらに限定されない。このカップリングに有用であり得るホスフィンリガンドの例には、トリフェニルホスフィン、１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、および１，４－ビス（ジフェニル－ホスフィノ）ブタンが挙げられるが、これらに限定されない。このカップリングに有用であり得るシアン化物源の例には、シアン化亜鉛、フェリシアン化カリウム、トリメチルシリルシアニド、およびシアン化カリウムが挙げられるが、これらに限定されない。エステルを、置換または非置換２－アミノピリジンおよび好適な塩基で処理し、アミド生成物を得ることができる。多数の塩基が、この種類の変換に好適であり得ることが理解されるであろう。好適であり得る塩基の例には、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、水素化カリウム、および水素化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。残りの置換基の官能基変換により、さらなる類似体を得ることができる。

【０１９９】

したがって、一態様において、本発明は、化合物を調製するための方法であって、（ａ）式

【化５６】

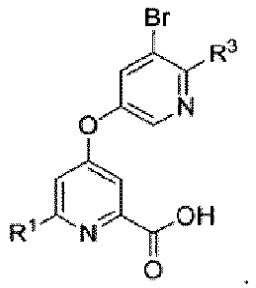


,

によって表される構造を有し、

式中、R^1は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物を提供するステップと、（ｂ）水酸化物水溶液と反応させ、それによって、式

【化５７】



.

によって表される化合物を提供するステップと、を含む、方法に関する。

【０２００】

さらなる態様において、R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択

される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルである。なおもさらなる態様において、R^1は、エチルである。

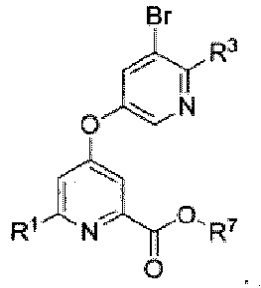
【０２０１】

さらなる態様において、本方法は、形成された化合物を、還流温度で、酸の存在下においてR^7OHと反応させ、それによって、エステルを形成するステップをさらに含み、R^7は、Ｃ１－Ｃ５アルキルである。

【０２０２】

さらなる態様において、形成されるエステルは、式

【化５８】

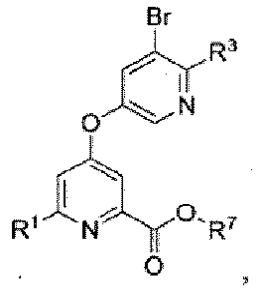


によって表される化合物である。

【０２０３】

したがって、さらなる態様において、本発明は、化合物を調製するための方法であって、（ａ）式

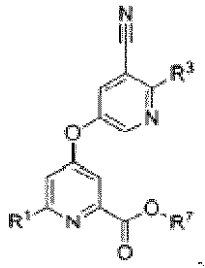
【化５９】



によって表される構造を有し、

式中、式中、R^1は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、R^2は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ７は、Ｃ１－Ｃ５アルキルである、化合物を提供するステップと、（ｂ）シアン化反応を行い、それによって、式

【化６０】

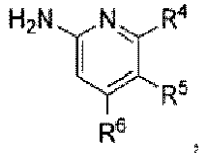


によって表される構造を有する化合物を提供するステップと、を含む、方法に関する。

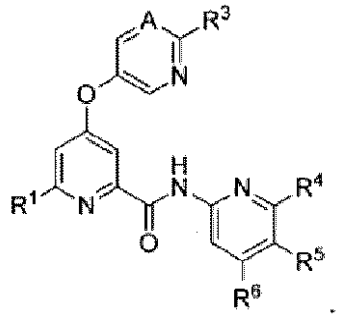
【０２０４】

さらなる態様において、シアン化反応は、パラジウム触媒の存在下で行われる。なおもさらなる態様において、パラジウム触媒は、トリス（ジ－ベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（０）、酢酸パラジウム、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウムから選択される。

【０２０５】
さらなる態様において、シアン化反応は、リガンドの存在下で行われる。なおもさらなる態様において、リガンドは、トリフェニルホスフィン、１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、および１，４－ビス（ジフェニル－ホスフィノ）ブタンから選択される。
【０２０６】
さらなる態様において、シアン化反応は、シアン化物源の存在下で行われる。なおもさらなる態様において、シアン化物源は、シアン化亜鉛、フェリシアン化カリウム、トリメチルシリルシアニド、およびシアン化カリウムから選択される。
【０２０７】
さらなる態様において、本方法は、形成された生成物を、式
【化６１】



によって表される構造を有し、
式中、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物と反応させるステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、反応は、塩基の存在下で行われる。なおもさらなる態様において、塩基は、ビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、水素化カリウム、および水素化ナトリウムから選択される。なおもさらなる態様において、形成される化合物は、式
【化６２】



によって表される。
【０２０８】
さらなる態様において、生成される化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の負のアロステリック調節を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。さらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。さらなる態様において、生成される化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ヒト、ラット、または哺乳動物のｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５を発現する細胞と接触した後に、ｍＧｌｕＲ５の負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５を発現する

細胞と接触した後に、ｍＧｌｕＲ５の部分的または全面的阻害を示す。

【０２０９】

さらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。さらなる態様において、生成される化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。さらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５は、ラットｍＧｌｕＲ５である。なおもさらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５は、ヒトｍＧｌｕＲ５である。

【０２１０】

さらなる態様において、生成される化合物は、薬学的組成物の構成成分である。なおもさらなる態様において、薬学的組成物は、生成された化合物の治療有効量と薬学的に許容される担体とを含む。なおもさらなる態様において、生成される化合物は、少なくとも１つの生成される化合物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、薬品の製造に使用される、構成成分である。

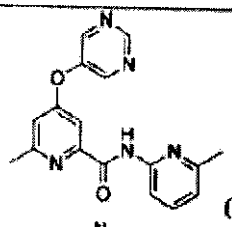
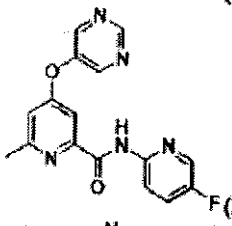
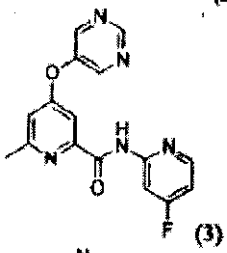
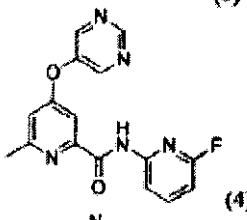
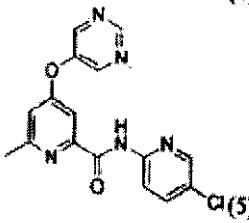
【０２１１】

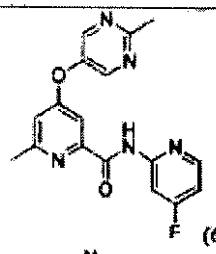
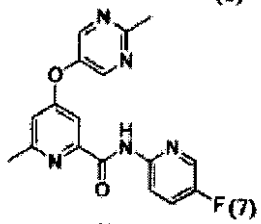
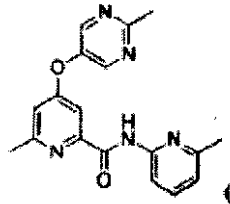
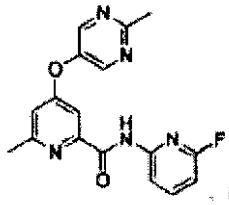
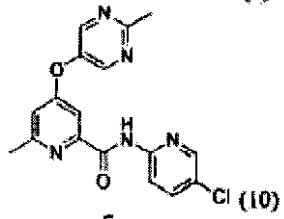
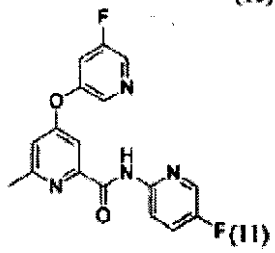
各開示される方法は、追加のステップ、操作、および／または構成要素をさらに含んでもよいことが企図される。任意の１つ以上のステップ、操作、および／または構成要素が、本発明から任意に省略されてもよいこともまた、企図される。開示される方法を使用して、開示される化合物を得ることができることが理解される。開示される方法の生成物を、開示される使用方法に用いることができることもまた、理解される。

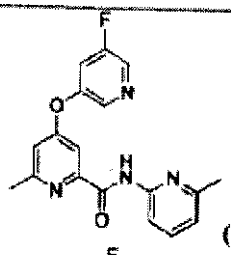
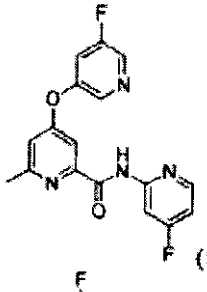
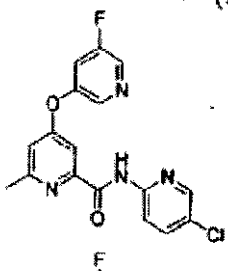
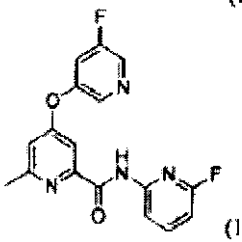
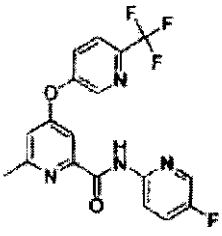
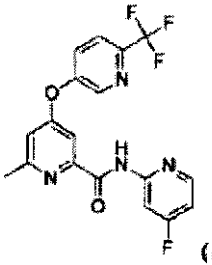
【０２１２】

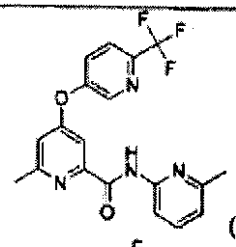
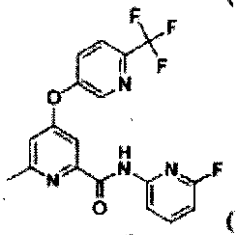
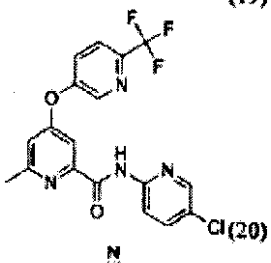
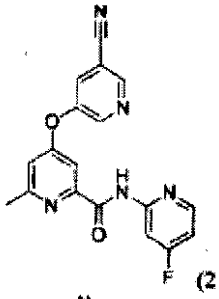
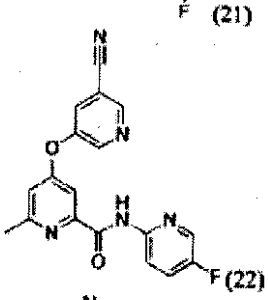
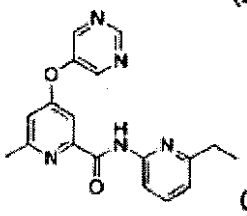
以下の表１は、特定の化合物、ならびにその合成に好ましい経路、実験的に決定される分子量、および細胞に基づくアッセイにおいて判定されるｍＧｌｕＲ５活性を列挙する。ｍＧｌｕＲ５活性は、本明細書に記載のように、ヒト胎児由来腎臓細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性アッセイを使用して判定され、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。いくつかの化合物に対するｍＧｌｕＲ５活性のデータを、これらの事例における標準誤差とともに、少なくとも３回の実験の平均値として示す。ｍＧｌｕＲ５活性について誤差が示されていない場合、与えられた値は、１回の実験の結果または２回の実験の平均を表す。表１内の化合物は、本明細書に示されるものと同一または類似の方法で合成した。必須の出発物質は、市販入手可能であるか、文献に記載されているか、または有機合成分野の当業者によって容易に合成されるものであった。

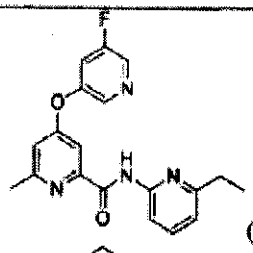
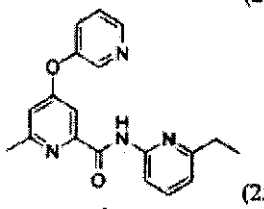
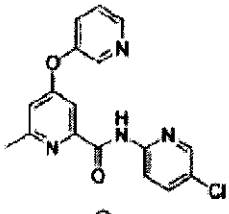
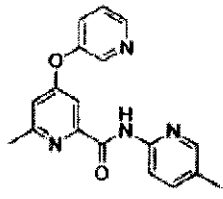
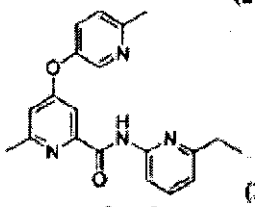
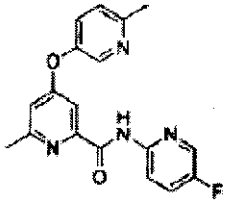
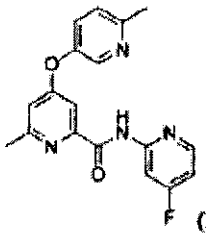
【表１】

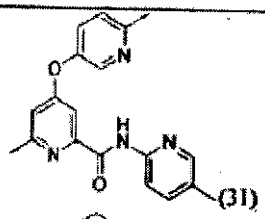
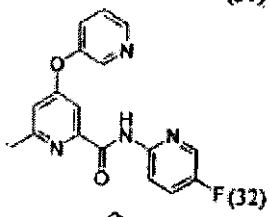
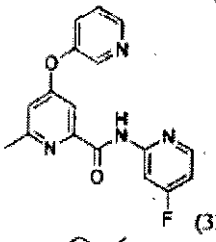
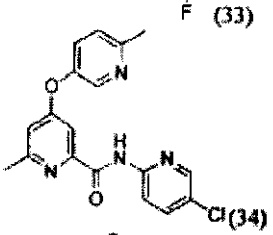
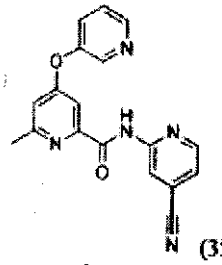
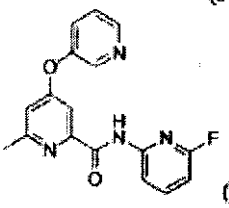
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (1)	22	322.2	I
 (2)	7.7 ± 0.7	326.2	I
 (3)	24 (n=2)	326.2	I
 (4)	6.0	326.1	I
 (5)	5.1	342.1	I

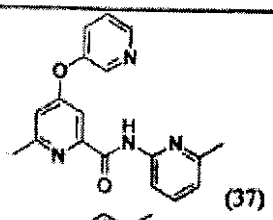
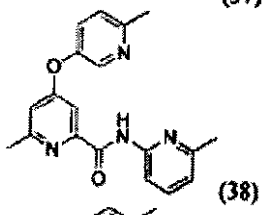
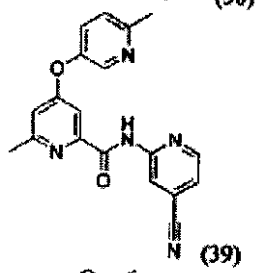
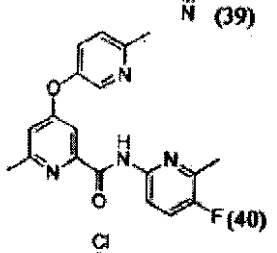
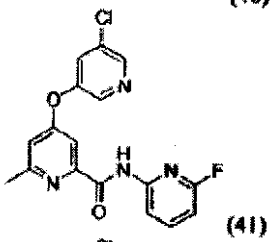
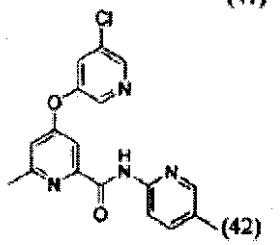
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M +1	合成経路参照
 (6)	1890	340.2	I
 (7)	33	340.2	I
 (8)	20	336.2	I
 (9)	21	340.2	I
 (10)	209	356.2	I
 (11)	3.4 ± 0.3	343.1	I

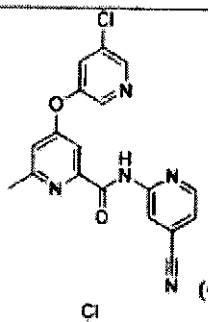
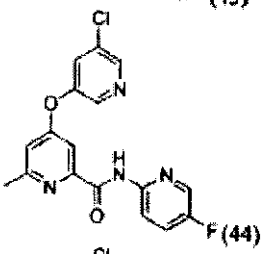
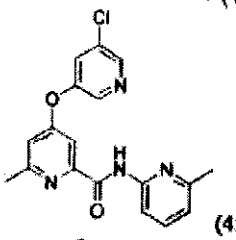
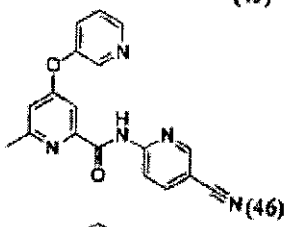
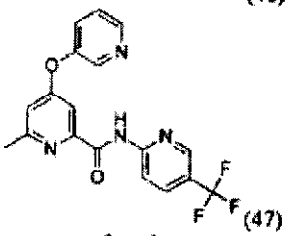
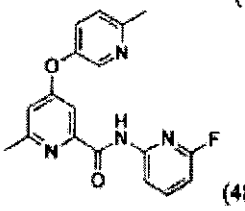
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (12)	7.9	339.2	I
 (13)	12 (n=2)	343.2	I
 (14)	5.5	359.1	I
 (15)	4.5 (n=2)	343.2	I
 (16)	255	393.2	I
 (17)	4880	393.2	I

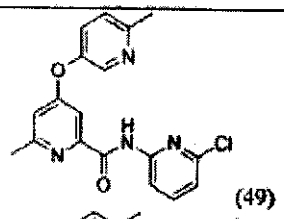
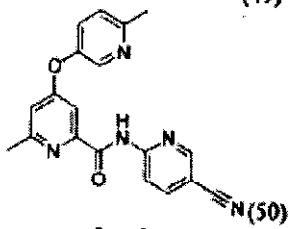
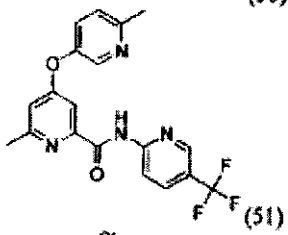
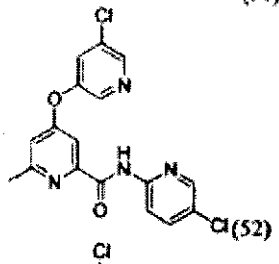
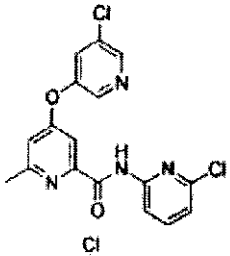
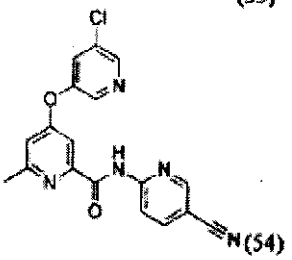
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (18)	177	389.2	I
 (19)	397	393.1	I
 (20)	>30,000	409.1	I
 (21)	15	350.2	II
 (22)	5.4	350.1	II
 (23)	12	336.1	I

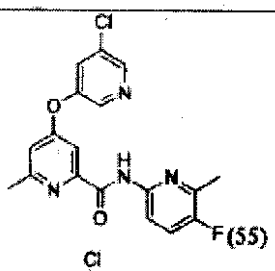
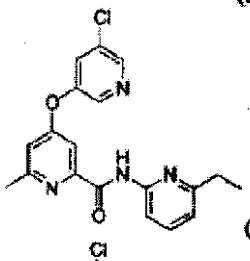
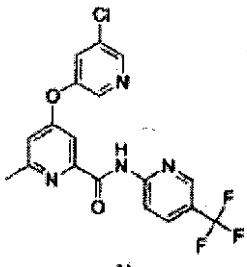
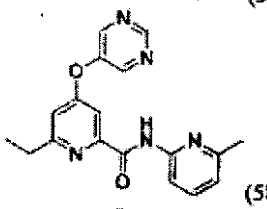
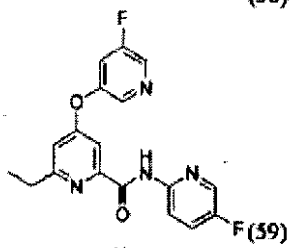
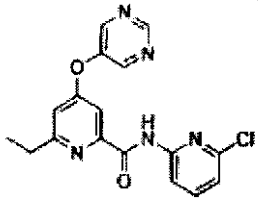
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M +1	合成経路参照
 (24)	7.9	353.2	1
 (25)	13	335.1	1
 (26)	5.5	341.1	1
 (27)	10	321.1	1
 (28)	152	349.2	1
 (29)	97	339.1	1
 (30)	1800	339.1	1

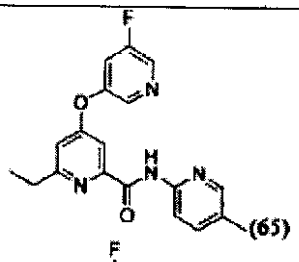
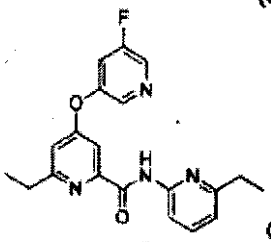
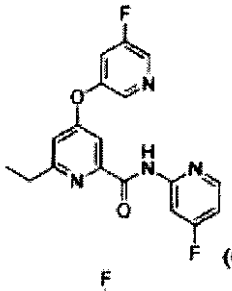
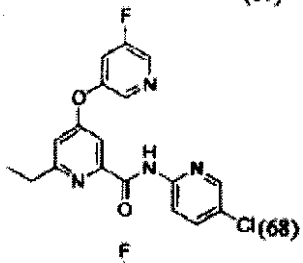
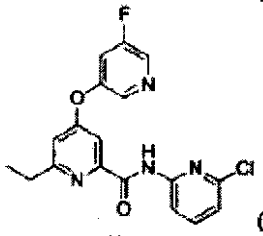
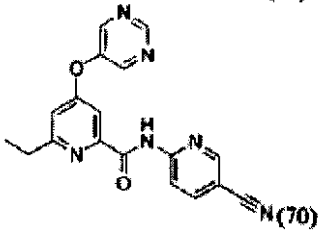
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (31)	966	335.1	I
 (32)	4.1	325.1	I
 (33)	26	325.1	I
 (34)	635	355.1	I
 (35)	>10,000	332.1	I
 (36)	3.4	325.1	I

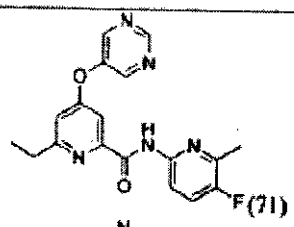
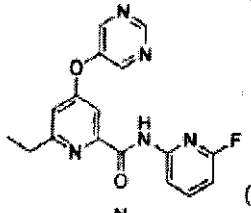
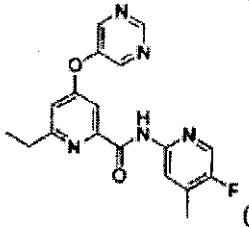
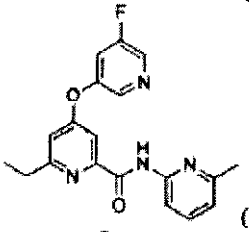
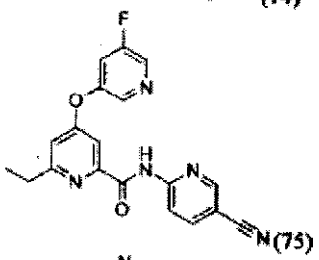
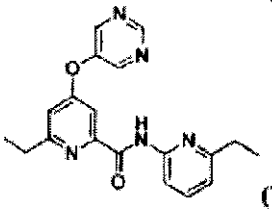
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M +1	合成経路参照
 (37)	4.4	321.1	I
 (38)	13	335.1	I
 (39)	387	346.1	I
 (40)	328	353.1	I
 (41)	5.3	359.0	I
 (42)	6.4	355.0	I

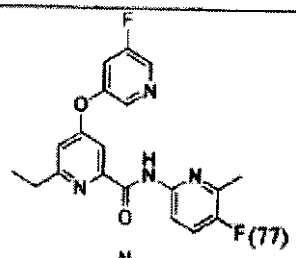
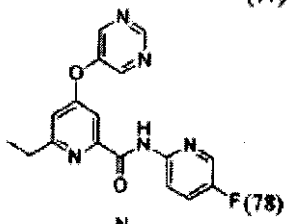
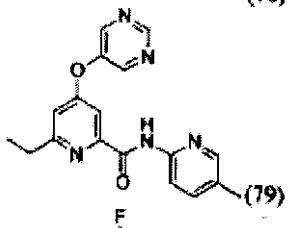
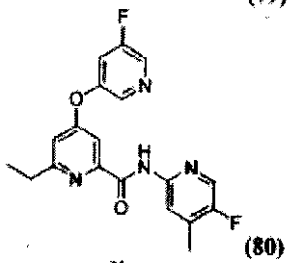
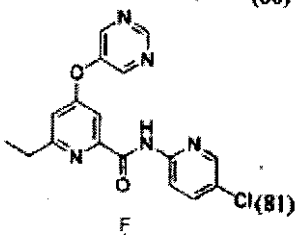
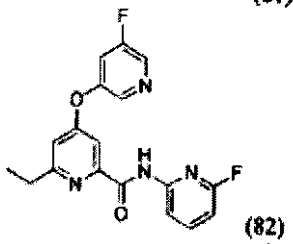
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (43)	548	366.0	I
 (44)	4.2	359.1	I
 (45)	6.7	355.0	I
 (46)	14	332.1	I
 (47)	1110	375.1	I
 (48)	64	339.1	I

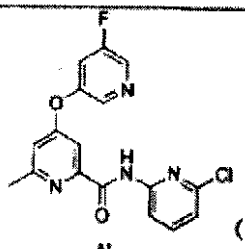
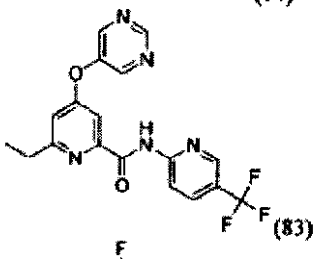
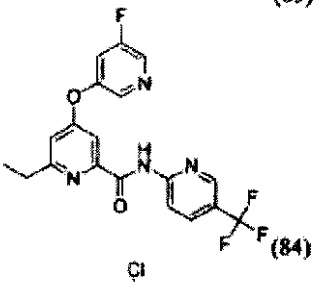
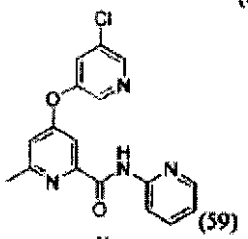
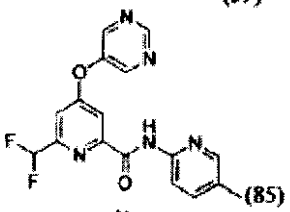
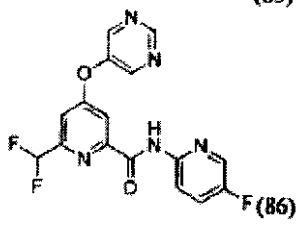
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (49)	172	355.1	I
 (50)	693	346.1	I
 (51)	>30,000	389.1	I
 (52)	18	375.0	I
 (53)	14	375.0	I
 (54)	11	366.0	I

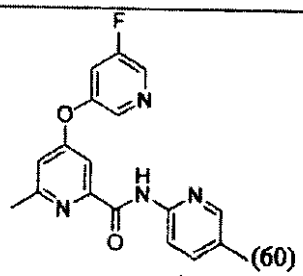
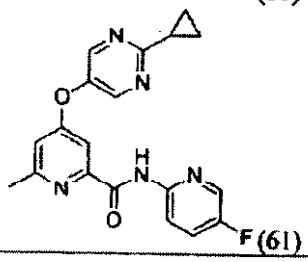
構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (55)	14	373.0	I
 (56)	14	369.0	I
 (57)	>10,000	409.0	I
 (58)	6.1	336.1	I
 (59)	11	357.1	I
 (60)	14	356.1	I

構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M +1	合成経路参照
 (65)	41	353.1	1
 (66)	468	367.1	1
 (67)	333	357.1	1
 (68)	333	373.1	1
 (68)	59	373.1	1
 (70)	156	347.1	1

構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M +1	合成経路参照
 (71)	27	354.1	I
 (72)	24	340.1	I
 (73)	677	354.1	I
 (74)	13	353.1	I
 (75)	108	364.1	I
 (76)	19	350.2	I

構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (77)	159	371.1	1
 (78)	9.3	340.1	1
 (79)	27	336.1	1
 (80)	>30,000	371.1	1
 (81)	25	356.1	1
 (82)	18	357.1	1

構造	mGluR5 IC_{50} (uM)	M+1	合成経路参照
 (14)	8.2	359.1	I
 (83)	>30,000	390.1	I
 (84)	>30,000	407.1	I
 (59)	2.2	341.1	I
 (85)	72	358.1	I
 (86)	45	362.1	I

構造	mGluR5 IC_{50} (nM)	M+1	合成経路参照
 (60)	6.8	339.1	1
 (61)	186	366.2	1

E．薬学的組成物

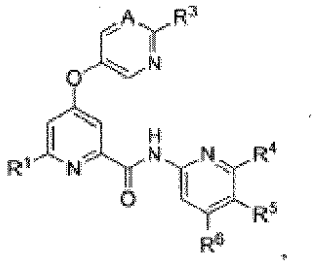
【０２１３】

一態様において、本発明は、開示される化合物を含む薬学的組成物に関する。すなわち、少なくとも１つの開示される化合物、開示される方法の少なくとも１つの生成物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、もしくは多形体の治療有効量と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物が提供され得る。

【０２１４】

一態様において、本発明は、薬学的に許容される担体と、式

【化６３】



によって表され、

式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量と、を含む、薬学的組成物に関する。

【０２１５】

さらなる態様において、有効量は、治療有効量である。なおもさらなる態様において、有効量は、予防有効量である。

【０２１６】
さらなる態様において、R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルである。なおもさらなる態様において、R^1は、エチルである。
【０２１７】
さらなる態様において、薬学的組成物は、開示される化合物を含む。なおもさらなる態様において、薬学的組成物は、開示される作製方法の生成物を含む。
【０２１８】
さらなる態様において、薬学的組成物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒトヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す、化合物を含む。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。
【０２１９】
ある特定の態様において、開示される薬学的組成物は、活性成分として開示される化合物（その薬学的に許容される塩（複数可）を含む）と、薬学的に許容される担体と、任意で他の治療成分またはアジュバントと、を含む。本組成物には、経口、直腸、局部、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に好適なものが含まれるが、いずれの場合においても最も好適な経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与される病態の性質および重症度に応じることになる。薬学的組成物は、簡便に単位剤形で提示し、薬学技術分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。
【０２２０】
本明細書に使用される際、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される非毒性塩基または酸から調製される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、無機塩基および有機塩基を含む、薬学的に許容される非毒性塩基から簡便に調製することができる。このような無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二および第一）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二および第一）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩が含まれる。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が特に好ましい。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩には、一級、二級、三級アミン、ならびに環式アミンおよび天然および合成の置換アミン等の置換アミンの塩が含まれる。塩がそこから形成され得る、他の薬学的に許容される有機非毒性塩基には、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、プリン、テオブロミン、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、トロメタミン等のイオン交換樹脂が含まれる。
【０２２１】
本明細書に使用される際、「薬学的に許容される非毒性酸」という用語には、無機酸、有機酸、およびそれらから調製される塩、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、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、塩化水素酸、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が含まれる。クエン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、および酒石酸が好ましい。

【０２２２】

実際には、本発明の化合物、または本発明のそれらの薬学的に許容される塩は、従来の薬学的調合技術に従って、薬学的担体との緊密な混和物中に活性成分として合わせることができる。担体は、例えば、経口または非経口（静脈内を含む）の投与に所望される調製物の形態に応じて広範な種類の形態をとることができる。したがって、本発明の薬学的組成物は、それぞれが既定の量の活性成分を含有する、カプセル、カシェ、または錠剤等の、経口投与に好適な個別の単位として提示することができる。さらに、組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、水溶液中の懸濁液として、非水溶液として、水中油エマルジョンとして、または油中水液体エマルジョンとして、提示することができる。上述の一般的な剤形に加えて、本発明の化合物、および／またはそれらの薬学的に許容される塩（複数可）はまた、制御放出手段および／または送達デバイスによって投与することもできる。組成物は、薬学の方法の任意のものによって調製することができる。一般に、このような方法は、活性成分を、１つ以上の必須成分を構成する担体と混合するステップを含む。一般に、組成物は、活性成分を、液体担体もしくは微粉固体担体、または両方と均一かつ緊密に混和することによって調製することができる。生成物は、次いで、所望される提示に簡便に成形することができる。

【０２２３】

したがって、本発明の薬学的組成物は、薬学的に許容される担体と、本発明の化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩と、を含み得る。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩はまた、１つ以上の他の治療的活性化合物と組み合わせて、薬学的組成物中に含まれてもよい。

【０２２４】

用いられる薬学的担体は、例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体担体の例としては、ラクトース、白土、スクロース、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が挙げられる。液体担体の例は、砂糖シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、および水である。気体担体の例としては、二酸化炭素および窒素が挙げられる。

【０２２５】

経口剤形のための組成物を調製する際、任意の便宜的な薬学的媒体を用いることができる。例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤等を使用して、懸濁液、エリキシル、および溶液等の経口液体調製物を形成することができ、一方で、デンプン、糖、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤等の担体を使用して、粉末、カプセル、および錠剤等の経口固体調製物を形成することができる。それらの投与の容易さのため、錠剤およびカプセルが、好ましい経口投与量単位であり、それによって固体薬学的担体が用いられる。任意で、錠剤は、標準的な湿式または乾式技術によってコーティングすることができる。

【０２２６】

本発明の組成物を含有する錠剤は、圧縮または成形によって、任意で１つ以上の副成分またはアジュバントを伴って、調製することができる。圧縮錠剤は、任意に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤、または分散剤と混合された、粉末または顆粒等の自由流動形態の活性成分を、好適な機械において圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化化合物の混合物を、好適な機械において成形することによって作製することができる。

【０２２７】

本発明の薬学的組成物は、活性成分として本発明の化合物（またはその薬学的に許容される塩）と、薬学的に許容される担体と、任意に１つ以上のさらなる治療剤またはアジュバントとを含む。本組成物には、経口、直腸、局所、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が含まれるが、いずれの場合においても最も好適な

経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与される病態の性質および重症度に応じることになる。薬学的組成物は、簡便に単位剤形で提示し、薬学技術分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。

【０２２８】

非経口投与に好適な本発明の薬学的組成物は、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。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース等の、好適な界面活性剤が含まれてもよい。分散液はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、または油中のそれらの混合物中に調製することができる。さらに、微生物の有害な成長を防止するために防腐剤が含まれてもよい。

【０２２９】

注射剤用途に好適な本発明の薬学的組成物には、滅菌水溶液または分散液が含まれる。さらに、組成物は、このような滅菌注射液または分散液の即時調製のための滅菌粉末の形態であってもよい。全ての場合において、最終的な注射剤形態は、滅菌されていなければならず、容易にシリンジに入れられるために事実上流体でなければならない。薬学的組成物は、製造および保管の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必要がある。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有する、溶媒または分散媒であり得る。

【０２３０】

本発明の薬学的組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤、マウスウォッシュ、うがい薬等の、局所用途に好適な形態であり得る。さらに、組成物は、経皮デバイスにおいて使用するのに好適な形態であってもよい。これらの製剤は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を利用して、従来の加工法を介して調製することができる。例として、クリームまたは軟膏は、親水性材料および水を約５重量％～約１０重量％の化合物と一緒に混合して、所望の稠度を有するクリームまたは軟膏を生成することによって調製される。

【０２３１】

本発明の薬学的組成物は、直腸投与に好適な形態であり得、その場合、担体は固体である。混合物が、単位用量坐剤を形成することが好ましい。好適な担体には、カカオバターおよび当該技術分野で広く使用される他の材料が含まれる。坐剤は、まず、組成物を軟化または融解した担体（複数可）と混和し、続いて冷却し、型で成形することによって簡便に形成することができる。

【０２３２】

上述の担体成分に加えて、上述の薬学的製剤は、適宜、希釈剤、緩衝液、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、防腐剤（酸化防止剤を含む）等の１つ以上の追加の担体成分を含み得る。さらに、意図されるレシピエントの血液と等張性の製剤をもたらすために、他のアジュバントが含まれてもよい。本発明の化合物および／またはその薬学的に許容される塩を含有する組成物はまた、粉末または原液の形態で調製することもできる。

【０２３３】

代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節を必要とする治療条件下において、適切な投与量レベルは、一般に、１日につき患者の体重１キログラム当たり約０．０１～５００ｍｇとなり、単回または複数回用量で投与することができる。好ましくは、投与量レベルは、１日につき約０．１～約２５０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは、１日につき０．５～１００ｍｇ／ｋｇとなろう。好適な投与量レベルは、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、投与量は、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。経口投与については、組成物は、治療される患者の投与量の対症的調節のために、好ましくは、１．０～１０００ミリグラムの活性成分、特に１．０、５．０、１０、１５、２０、２５、５０、７５、１

００、１５０、２００、２５０、３００、４００、５００、６００、７５０、８００、９００、および１０００ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供される。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回のレジメンで投与することができる。この投与レジメンは、最適な治療応答をもたらすように調節することができる。

【０２３４】

しかしながら、任意の特定の患者のための具体的な用量レベルは、種々の要因に依存するであろうことが理解される。このような要因には、患者の年齢、体重、全般的な健康、性別、および食生活が含まれる。他の要因には、投与の時間および経路、排泄率、薬物の組み合わせ、ならびに治療を受けている特定の疾患の種類および重症度が含まれる。

【０２３５】

本発明は、さらに、１つ以上の開示される化合物、生成物、または組成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるグルタミン酸受容体活性の調節（例えば、グルタミン酸機能不全と関連する１つ以上の神経および／または精神障害の治療）のための薬品の製造のための方法を、対象とする。したがって、一態様において、本発明は、少なくとも１つの開示される化合物または少なくとも１つの開示される生成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む、薬品を製造するための方法に関する。

【０２３６】

開示される薬学的組成物は、通常、上述の病的状態の治療に適用される、他の治療的活性化合物をさらに含んでもよい。

【０２３７】

開示される組成物は、開示される化合物から調製され得ることが理解される。開示される組成物は、開示される使用方法において用いられ得ることもまた理解される。

Ｆ．化合物および組成物を使用する方法

【０２３８】

アミノ酸Ｌ－グルタミン酸塩（本明細書では単にグルタミン酸塩と称する）は、哺乳動物の中枢神経系（ＣＮＳ）における主要な興奮性神経伝達物質である。ＣＮＳ内で、グルタミン酸塩は、シナプス可塑性（例えば、長期増強（学習および記憶の基盤））、運動制御、および感覚認知に重要な役割を果たす。種々の神経および精神障害が、グルタミン酸作動系における機能不全と関連していることは、現在では十分に理解されている。したがって、グルタミン酸作動系の調節は、重要な治療目標である。グルタミン酸塩は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体および代謝型グルタミン酸受容体の２つの異なる受容体を通じて作用する。第１の分類であるイオンチャネル型グルタミン酸受容体は、興奮性シナプス後電流を媒介するマルチサブユニットのリガンド依存性イオンチャネルから構成される。イオンチャネル型グルタミン酸受容体の３つのサブタイプが同定されており、グルタミン酸塩は３つ全ての受容体のサブタイプに対するアゴニストとして機能するが、各サブタイプを活性化する選択的なリガンドが発見されている。イオンチャネル型グルタミン酸受容体は、それらのそれぞれの選択的リガンドにちなんで、カイナイト受容体、ＡＭＰＡ受容体、およびＮＭＤＡ受容体と命名されている。

【０２３９】

代謝型グルタミン酸受容体（ｍＧｌｕＲ）と称される、第２の分類のグルタミン酸受容体は、それらの位置（シナプス前またはシナプス後）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における大きな（約５６０のアミノ酸）「ハエトリソウ（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、ファミリーＣのＧＰＣＲである。この固有のアゴニスト結合ドメインは、ファミリーＣのＧＰＣＲを、ファミリーＡおよびＢのＧＰＣＲと区別し、このアゴニスト結合ドメインは、７回膜貫通（７ＴＭ）領域内またはストランドをこの領域に結合する細胞外ループ内

に位置する。現在までに、８つの異なるｍＧｌｕＲが同定され、クローン化され、配列決定されている。構造的類似性、細胞内シグナル経路への主要な結合、および薬理学に基づいて、ｍＧｌｕＲは、グループＩ（ｍＧｌｕＲ１およびｍＧｌｕＲ５）、グループＩＩ（ｍＧｌｕＲ２およびｍＧｌｕＲ３）、ならびにグループＩＩＩ（ｍＧｌｕＲ４、ｍＧｌｕＲ６、ｍＧｌｕＲ７、およびｍＧｌｕＲ８）の３つの群に割り当てられている。グループＩのｍＧｌｕＲは、Ｇαｑ／１１を通じて結合し、イノシトールリン酸および代謝を増加させ、結果として、細胞内カルシウムを増加させる。グループＩのｍＧｌｕＲは、主にシナプス後に位置し、イオンチャネル活性および神経細胞の興奮性に対する調節作用を有する。グループＩＩ（ｍＧｌｕＲ２およびｍＧｌｕＲ３）ならびにグループＩＩＩ（ｍＧｌｕＲ４、ｍＧｌｕＲ６、ｍＧｌｕＲ７、およびｍＧｌｕＲ８）のｍＧｌｕＲは、主にシナプス前に位置し、それらは、グルタミン酸塩等の神経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、Ｇαｉおよびアデニル酸シクラーゼ等のその関連エフェクターに結合する。

【０２４０】

シナプス後ｍＧｌｕＲは、ＮＭＤＡ受容体等のシナプス後イオンチャネル型グルタミン酸受容体と機能的に相互作用することが既知である。例えば、選択的なアゴニストによるｍＧｌｕＲ５の活性化は、シナプス後ＮＭＤＡ電流を増加させることが示されている（Ｍａｎｎａｉｏｎｉ ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２１：５９２５－５９３４（２００１））。したがって、ｍＧｌｕＲの調節は、グルタミン酸作動性伝達を調節するアプローチである。多数の報告は、ｍＧｌｕＲ５が、不安症（Ｓｐｏｏｒｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔ．２９５：１２６７－１２７５（２０００）、Ｔａｔａｒｃｚｙｎｓｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｏｌ．１３２：１４２３－１４３０（２００１））、コカイン依存症（Ｃｈｉａｍｕｌｅｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．４：８７３－８７４（２００１））、パーキンソン病（Ａｗａｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０：７８７１－７８７９（２０００）、Ｏｓｓｏｗｓｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．４１：４１３－４２０（２００１）、疼痛（Ｓａｌｔ ａｎｄ Ｂｉｎｎｓ，Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．１００：３７５－３８０（２００１））、および脆弱Ｘ症候群（ＦＸＳ）（例えば、ｄｅ Ｖｒｉｊ ＦＭＳ，Ｌｅｖｅｎｇａ Ｊ，ｖａｎ ｄｅｒ Ｌｉｎｄｅ ＨＣ，Ｋｏｅｋｋｏｅｋ ＳＫ，Ｄｅ Ｚｅｅｕｗ ＣＩ，Ｎｅｌｓｏｎ ＤＬ，Ｏｏｓｔｒａ ＢＡ，Ｗｉｌｌｅｍｓｅｎ Ｒ：Ｒｅｓｃｕｅ ｏｆ ｂｅｈａｖｉｏｒａｌ ｐｈｅｎｏｔｙｐｅ ａｎｄ ｎｅｕｒｏｎａｌ ｐｒｏｔｒｕｓｉｏｎ ｍｏｒｐｈｏｌｏｇｙ ｉｎ Ｆｍｒ１ ＫＯ ｍｉｃｅ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ Ｄｉｓｅａｓｅ（２００８）３１（１）：１２７－１３２、Ｙａｎ ＱＪ，Ｒａｍｍａｌ Ｍ，Ｔｒａｎｆａｇｌｉａ Ｍ，Ｂａｕｃｈｗｉｔｚ ＲＰ：Ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｔｗｏ ｍａｊｏｒ Ｆｒａｇｉｌｅ Ｘ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌ ｐｈｅｎｏｔｙｐｅｓ ｂｙ ｔｈｅ ｍＧｌｕＲ５ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ ＭＰＥＰ．Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌ（２００５）４９（７）：１０５３－１０６６を参照されたい）を含む、多数の疾患状態に役割を果たすことを示している。

【０２４１】

開示される化合物を、単剤として、または１つ以上の他の薬物と組み合わせて、式Ｉの化合物または他の薬物が有用性を有する前述の疾患、障害、および病態の治療、予防、制御、緩和、または危険性の低減に使用することができ、薬物を一緒に組み合わせたものは、いずれかの薬物単独よりも安全であるか、またはより効果的である。他の薬物（複数可）は、したがって、広く使用される経路および量で、開示される化合物と同時または順次に投与することができる。開示される化合物が１つ以上の他の薬物と同時に使用される場合、このような薬物および開示される化合物を含有する、単位剤形の薬学的組成物が好ましい。しかしながら、併用療法はまた、重複したスケジュールで施すことができる。１つ以上の活性成分および開示される化合物の組み合わせは、いずれかの単剤としてよりも効果的であろうこともまた想定される。

【０２４２】
一態様において、本化合物は、抗アルツハイマー剤、βセクレターゼ阻害剤、γ－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レダクターゼ阻害剤、ＮＳＡＩＤ、および抗アミロイド抗体と、共投与することができる。
【０２４３】
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、抗てんかん薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（「ＳＳＲＩ」）ならびに／または選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤（「ＳＳＮＲＩ」）、三環系抗うつ薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（ＭＡＯＩ）、５－ＨＴ２アゴニストまたはアンタゴニスト、ＧｌｙＴ１阻害剤等、例えば、限定されないが、リスペリドン、クロザピン、オランザピン、ハロペリドール、フルオキセチン、プラゼパン、キサノメリン、リチウム、フェノバルビトール、ならびにそれらの塩およびそれらの組み合わせ等と組み合わせて投与することができる。
【０２４４】
さらなる態様において、本化合物は、レボドパ（選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤含有または不含）、ビペリデン等の抗コリン作動薬、エンタカポン等の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受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、およびドーパミンアゴニストと組み合わせて使用することができる。
【０２４５】
さらなる態様において、本化合物は、オピエートアゴニストまたはアンタゴニスト、カルシウムチャネルアンタゴニスト、ナトリウムチャネルアンタゴニスト、ＣＯＸ－２選択的阻害剤、ＮＫ１アンタゴニスト、非ステロイド性抗炎症薬（「ＮＳＡＩＤ」）、ＧＡＢＡ－Ａ受容体調節剤、ドーパミンアゴニストまたはアンタゴニスト、ノルエピネフリン調節剤、ニコチンを含むニコチンアゴニストまたはアンタゴニスト、ムスカリンアゴニストまたはアンタゴニストと組み合わせて投与することができる。なおもさらなる態様において、本化合物は、メタドン、レボ－α－アセチルメタドール、ブプレノルフィンおよびナルトレキソン、ならびにジスルフィラムおよびアカンプロセート等のヘロイン置換薬と組み合わせて投与することができる。さらなる態様において、本化合物は、Ｌ－ＤＯＰＡ、ブスピロン、バルプロ酸塩、およびガバペンチンと組み合わせて投与することができる。
【０２４６】
本発明の薬学的組成物および方法は、上述の病的状態の治療に通常適用される、本明細書で記述される他の治療的活性化合物をさらに含んでもよい。

１．治療方法

【０２４７】
本明細書に開示される化合物は、グルタミン酸機能不全と関連する種々の神経および精神障害の治療、予防、緩和、制御、または危険性の低減に有用である。したがって、少なくとも１つの開示される化合物、少なくとも１つの開示される薬学的組成物、および／または少なくとも１つの開示される生成物を、対象における障害を治療するのに効果的な投与量および量で、対象に投与するステップを含む、対象おける障害の治療または予防を行う方法を提供する。
【０２４８】
さらに、少なくとも１つの開示される化合物、少なくとも１つの開示される薬学的組成物、および／または少なくとも１つの開示される生成物を、対象における障害を治療するのに効果的な投与量および量で、対象に投与するステップを含む、対象におけるグルタミン酸機能不全と関連する１つ以上の神経および／または精神障害の治療のための方法も提供される。
【０２４９】
グルタミン酸機能不全と関連する障害の例には、心臓バイパス手術および移植後の脳障害、脳卒中、脳虚血、脊髄損傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷

、認知症（ＡＩＤＳ誘発型認知症を含む）、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、筋委縮性側索硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、特発性および薬物誘発性パーキンソン病、筋肉痙攣および震えを含む筋痙直と関連する障害、てんかん、ひきつけ、偏頭痛（片頭痛を含む）、尿失禁、物質耐性、物質（あへん、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静剤、睡眠薬等を含む）への依存症を含む、嗜癖行動、このような依存性物質（あへん、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静剤、睡眠薬等を含む）からの離脱、肥満症、精神病、統合失調症、不安症（全般性不安障害、パニック障害、および強迫性障害を含む）、気分障害（うつ病、躁病、双極性障害を含む）、三叉神経痛、難聴、耳鳴、眼の黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、疼痛（急性および慢性疼痛状態、激痛、難治性疼痛、神経障害性疼痛、および外傷後の疼痛を含む）、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、ならびに行為障害等、急性および慢性の神経および精神障害が挙げられる。

【０２５０】

本明細書に開示される組成物によって治療または予防が可能な不安障害には、全般性不安障害、パニック障害、および強迫性障害が挙げられる。嗜癖行動には、物質（あへん、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静剤、睡眠薬等を含む）に対する依存症、このような依存性物質（あへん、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静剤、睡眠薬等を含む）からの離脱、および物質耐性が含まれる。

【０２５１】

さらに、少なくとも１つの開示される化合物、少なくとも１つの開示される薬学的組成物、および／または少なくとも１つの開示される生成物を、対象における障害の治療に効果的な投与量および量で、対象に投与することを含む、不安症の治療または予防のための方法もまた提供される。現在では、Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ａｎｄ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓの第４版（ＤＳＭ－ＩＶ）（１９９４，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．）により、不安症および関連障害を含む診断ツールが提供されている。これらには、広場恐怖症を伴うかまたは伴わないパニック障害、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、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、一般的な病状による不安障害、物質誘発性不安障害、および特定されていない不安障害が含まれる。

【０２５２】

本明細書に開示される組成物によって治療または予防可能なさらなる障害には、社会的相互作用およびコミュニケーションの広範囲にわたる異常、ならびに極度に制限された興味および高度に反復的な行動によって特徴付けられる神経精神状態である、自閉症スペクトラム障害が挙げられる。自閉症スペクトラム障害には、自閉症、アスペルガー症候群、小児期崩壊性障害、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、およびレット症候群が挙げられる。脆弱Ｘ症候群（ＦＸＳ）は、ほぼ例外なく自閉症スペクトラム障害の症状と関連する単一遺伝子障害であり、遺伝性精神遅滞の最も一般的な形態であり、新生児６，０００人に１人の割合で発生する最も一般的に知られる自閉症の原因である。ＦＸＳを有する患者の治療のための治療剤は、満たされていない医療ニーズの中で最も重要なものであり、この患者集団に対して効果が実証された治療法はほとんどない。さらに、理論に束縛されることを望むものではないが、ますます多くの証拠が、脆弱Ｘ表現型とｍＧｌｕＲシグナル伝達との間の関連性を同定している。

【０２５３】

本発明の化合物は、例えば、症状の改善（例えば、不安および過敏性の低減、認知機能、コミュニケーション、および／または社会的相互作用の増加）を行うことが可能な方法で、脆弱Ｘ症候群および自閉症スペクトラム障害の治療に使用することができる。したがって、本発明の方法により、脆弱Ｘ症候群または自閉症スペクトラム障害を有する対象を治療するための効果的な方法を提供することができる。

ａ．代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害の治療

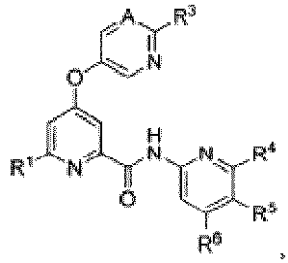
【０２５４】

一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害の治療のための方法であって、哺乳動物に、ある量の少なくとも１つの開示される化合物、ある投与量の少なくとも１つの開示される生成物、または開示される化合物作製方法の少なくとも１つの生成物を投与するステップを含む、方法に関する。さらなる態様において、哺乳動物に投与される量は、哺乳動物における障害を治療する治療有効量であり、障害は、代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０２５５】

したがって、一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害の治療のための方法であって、哺乳動物に、式

【化６４】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法に関する。

【０２５６】

さらなる態様において、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルである。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、エチルである。

【０２５７】

さらなる態様において、投与される化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。

【０２５８】

さらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０２５９】

さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。

【０２６０】

さらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的アンタ

ゴニズムを示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性のアンタゴニズムを示す。

【０２６１】

さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。

【０２６２】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。

【０２６３】

なおもさらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、代謝型グルタミン酸受容体活性機能不全の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の治療により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害を治療する。

【０２６４】

さらなる態様において、障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。

【０２６５】

さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０２６６】

さらなる態様において、障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

ｂ．代謝型グルタミン酸受容体活性の減少

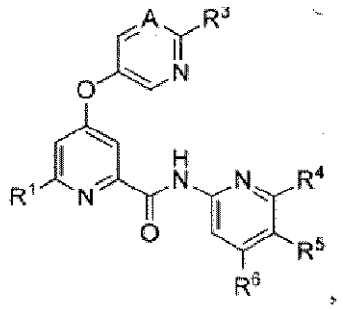
【０２６７】

一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させるための方法であって、哺乳動物に、ある量の少なくとも１つの開示される化合物、ある投与量の少なくとも１つの開示される生成物、または開示される化合物作製方法の少なくとも１つの生成物を投与するステップを含む、方法に関する。さらなる態様において、哺乳動物に投与される量は、哺乳動物における障害を治療する治療有効量であり、障害は、代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０２６８】

したがって、一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させるための方法であって、哺乳動物に、式

【化６５】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法に関する。

【０２６９】

さらなる態様において、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、メチルである。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、エチルである。

【０２７０】

さらなる態様において、投与される化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。

【０２７１】

さらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０２７２】

さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。

【０２７３】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の減少は、非競合的アンタゴニ

ズムである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の減少は、負のアロステリック調節である。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の減少は、非競合的阻害である。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の減少は、阻害である。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の減少は、アンタゴニズムである。

【０２７４】

さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。

【０２７５】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。

【０２７６】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させる必要があると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させることを必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の減少により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害を治療する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。

【０２７７】

さらなる態様において、障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。

【０２７８】

さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０２７９】

さらなる態様において、障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

ｃ．代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害

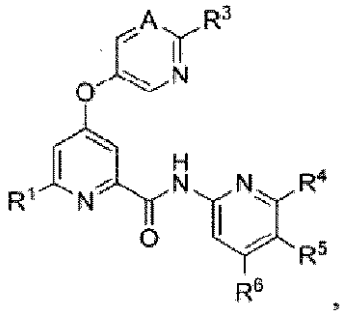
【０２８０】

一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害するための方法であって、哺乳動物に、ある量の少なくとも１つの開示される化合物、ある投与量の少なくとも１つの開示される生成物、または開示される化合物作製方法の少なくとも１つの生成物を投与するステップを含む、方法に関する。さらなる態様において、哺乳動物に投与される量は、哺乳動物における障害を治療する治療有効量であり、障害は、代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０２８１】

したがって、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害するための方法であって、哺乳動物に、式

【化６６】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法に関する。

【０２８２】

さらなる態様において、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルである。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、エチルである。

【０２８３】

さらなる態様において、投与される化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。

【０２８４】

さらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０２８５】

さらなる態様において、阻害は、非競合的アンタゴニズムである。なおもさらなる態様において、阻害は、負のアロステリック調節である。なおもさらなる態様において、阻害は、非競合的阻害である。なおもさらなる態様において、阻害は、アンタゴニズムである

。

【０２８６】

さらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５活性は、部分的に阻害される。さらなる態様において、ｍＧｌｕＲ５活性は、全面的に阻害される。さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。

【０２８７】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。

【０２８８】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害する必要があると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害することを必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害を治療する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。

【０２８９】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。

【０２９０】

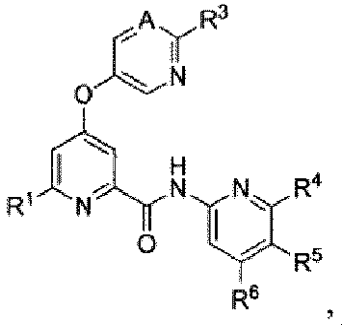
さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０２９１】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

ｄ．代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節

【０２９２】
一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節のための方法であって、哺乳動物に、ある量の少なくとも１つの開示される化合物、ある投与量の少なくとも１つの開示される生成物、または開示される化合物作製方法の少なくとも１つの生成物を投与するステップを含む、方法に関する。さらなる態様において、哺乳動物に投与される量は、哺乳動物における障害を治療する治療有効量であり、障害は、代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。
【０２９３】
したがって、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節のための方法であって、哺乳動物に、式
【化６７】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法に関する。
【０２９４】
さらなる態様において、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、メチルである。なおもさらなる態様において、Ｒ[1]は、エチルである。
【０２９５】
さらなる態様において、投与される化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。
【０２９６】
さらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。
【０２９７】
さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。
【０２９８】
さらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリ

ック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的アンタゴニズムを示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させる。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性のアンタゴニズムを示す。

【０２９９】

さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。

【０３００】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。

【０３０１】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害を治療する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。

【０３０２】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。

【０３０３】

さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０３０４】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、お

よび結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

ｅ．代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的アンタゴニズム

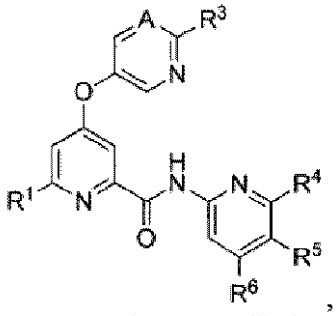
【０３０５】

一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的アンタゴニズムのための方法であって、哺乳動物に、ある量の少なくとも１つの開示される化合物、ある投与量の少なくとも１つの開示される生成物、または開示される化合物作製方法の少なくとも１つの生成物を投与するステップを含む、方法に関する。さらなる態様において、哺乳動物に投与される量は、哺乳動物における障害を治療する治療有効量であり、障害は、代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０３０６】

したがって、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的アンタゴニズムのための方法であって、哺乳動物に、式

【化６８】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法に関する。

【０３０７】

さらなる態様において、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルである。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、エチルである。

【０３０８】

さらなる態様において、投与される化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。

【０３０９】

さらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０３１０】

さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。

【０３１１】

さらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的アンタゴニズムを示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させる。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型受容体活性のアンタゴニズムを示す。

【０３１２】

さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。

【０３１３】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。

【０３１４】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムが必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムを必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の部分的アンタゴニズムにより、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害を治療する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。

【０３１５】

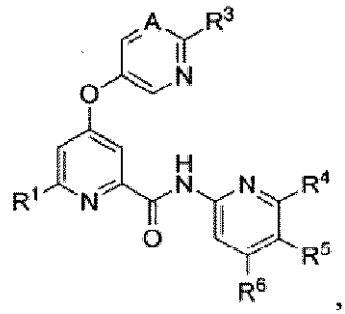
さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。

【０３１６】

さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０３１７】
さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

ｆ．代謝型グルタミン酸受容体活性の調節
【０３１８】
一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を調節するための方法であって、哺乳動物に、ある量の少なくとも１つの開示される化合物、ある投与量の少なくとも１つの開示される生成物、または開示される化合物作製方法の少なくとも１つの生成物を投与するステップを含む、方法に関する。さらなる態様において、哺乳動物に投与される量は、哺乳動物における障害を治療する治療有効量であり、障害は、代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。
【０３１９】
したがって、一態様において、本発明は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を調節するための方法であって、哺乳動物に、式
【化６９】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与するステップを含む、方法に関する。
【０３２０】
さらなる態様において、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルである。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、エチルである。
【０３２１】
さらなる態様において、投与される化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。

【０３２２】
さらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。
【０３２３】
さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。
【０３２４】
さらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的アンタゴニズムを示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性を減少させる。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型グルタミン酸受容体活性の非競合的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型受容体活性の阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、代謝型受容体活性のアンタゴニズムを示す。
【０３２５】
さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。
【０３２６】
さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。
【０３２７】
さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の調節が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、代謝型グルタミン酸受容体活性の調節を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の調節により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害を治療する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。
【０３２８】
さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。
【０３２９】
さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害であ

る。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０３３０】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

ｇ．細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性の調節

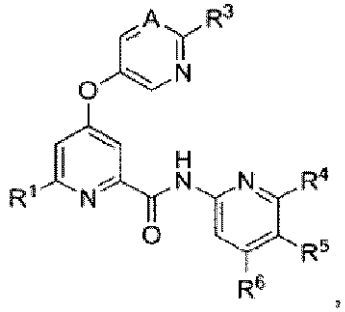
【０３３１】

一態様において、本発明は、少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性を調節するための方法であって、少なくとも１つの細胞を、ある量の少なくとも１つの開示される化合物、ある投与量の少なくとも１つの開示される生成物、または開示される化合物作製方法の少なくとも１つの生成物と接触させるステップを含む、方法に関する。さらなる態様において、細胞は、哺乳動物におけるものである。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、細胞と接触する量は、少なくとも１つの細胞におけるｍＧｌｕＲ５活性を阻害するのに有効である。なおもさらなる態様において、細胞と接触する量は、哺乳動物における障害を治療する治療有効量であり、障害は、少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する。さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０３３２】

したがって、一態様において、本発明は、少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性を調節するための方法であって、少なくとも１つの細胞を、式

【化７０】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量と接触させるステップを含む、方法に関する。

【０３３３】

さらなる態様において、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチル、エチル、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、Ｒ^{1}は、メチルおよびエチルから選択される。な

おもさらなる態様において、R^1は、メチルである。なおもさらなる態様において、R^1は、エチルである。

【０３３４】

さらなる態様において、細胞と接触する化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。

【０３３５】

さらなる態様において、細胞は、哺乳動物のものである。なおもさらなる態様において、細胞は、ヒトのものである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。なおもさらなる態様において、細胞は、接触ステップの前に、哺乳動物から単離されている。さらなる態様において、少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性の調節により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を調節する。なおもさらなる態様において、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の調節により、哺乳動物におけるｍＧｌｕＲ５活性と関連する障害を治療する。

【０３３６】

さらなる態様において、調節は、非競合的アンタゴニズムである。なおもさらなる態様において、調節は、負のアロステリック調節である。なおもさらなる態様において、調節は、非競合的阻害である。なおもさらなる態様において、調節は、阻害である。なおもさらなる態様において、調節は、アンタゴニズムである。なおもさらなる態様において、調節は、活性の減少である。

【０３３７】

さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。

【０３３８】

さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す。

【０３３９】

さらなる態様において、接触は、哺乳動物への投与を介する。さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。

【０３４０】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の調節が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、代謝型グルタミン酸受容体活性の調節を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の調節により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害を治療する。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。

【０３４１】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障

害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。

【０３４２】

さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０３４３】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

ｈ．細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害

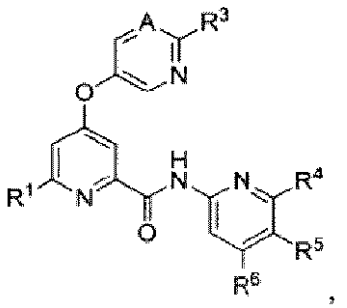
【０３４４】

一態様において、本発明は、少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害するための方法であって、少なくとも１つの細胞を、ある量の少なくとも１つの開示される化合物、ある投与量の少なくとも１つの開示される生成物、または開示される化合物作製方法の少なくとも１つの生成物と接触させるステップを含む、方法に関する。さらなる態様において、細胞は、哺乳動物におけるものである。なおもさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様において、細胞と接触する量は、少なくとも１つの細胞におけるｍＧｌｕＲ５活性を阻害するのに有効である。なおもさらなる態様において、細胞と接触する量は、哺乳動物における障害を治療する治療有効量であり、障害は、少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する。さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。

【０３４５】

したがって、一態様において、本発明は、少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害するための方法であって、少なくとも１つの細胞を、式

【化７１】



，

によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シク

ロアルキルから選択され、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法に関する。

【０３４６】

さらなる態様において、R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルである。なおもさらなる態様において、R^1は、エチルである。

【０３４７】

さらなる態様において、細胞と接触する化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。

【０３４８】

さらなる態様において、細胞は、哺乳動物のものである。なおもさらなる態様において、細胞は、ヒトのものである。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体は、ｍＧｌｕＲ５である。なおもさらなる態様において、細胞は、接触ステップの前に、哺乳動物から単離されている。さらなる態様において、少なくとも１つの細胞における代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性を阻害する。なおもさらなる態様において、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害により、哺乳動物におけるｍＧｌｕＲ５活性と関連する障害を治療する。

【０３４９】

さらなる態様において、阻害は、非競合的阻害である。なおもさらなる態様において、阻害は、非競合的アンタゴニズムである。なおもさらなる態様において、阻害は、負のアロステリック調節である。なおもさらなる態様において、阻害は、アンタゴニズムである。

【０３５０】

さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。

【０３５１】

さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０^{-6}未満のIC_{50}で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約$１．０\times１０^{-6}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約$１．０\times１０^{-7}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約$１．０\times１０^{-8}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約$１．０\times１０^{-9}$未満のIC_{50}で部分的または全面的阻害を示す。

【０３５２】

さらなる態様において、接触は、哺乳動物への投与を介する。さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、障害の治療を必要とする哺乳動物を同定するステップをさらに含む。

【０３５３】

さらなる態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害が必要であると診断されている。なおもさらなる態様において、本方法は、代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害を必要とする哺乳動物を同定識別するステップをさらに含む。なおもさらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性の阻害により、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性と関連する障害を治療する。なおもさらな

る態様において、哺乳動物は、投与ステップの前に、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。

【０３５４】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。

【０３５５】

さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０３５６】

さらなる態様において、代謝型グルタミン酸受容体活性に関連する障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

２．化合物の使用

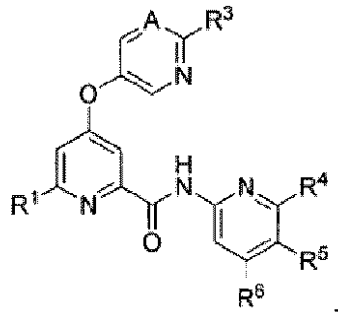
【０３５７】

開示される化合物および生成物の使用もまた提供される。一態様において、使用は、哺乳動物における障害の治療に関する。一態様において、使用は、哺乳動物がヒトであることを特徴とする。一態様において、使用は、障害がグルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害であることを特徴とする。一態様において、この使用は、哺乳動物における代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節に関する。

【０３５８】

一態様において、本発明は、式

【化７２】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水

素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、R^3は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【０３５９】

さらなる態様において、R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルである。なおもさらなる態様において、R^1は、エチルである。

【０３６０】

さらなる態様において、本化合物は、いずれかの開示される化合物または開示される方法の少なくとも１つの生成物である。

【０３６１】

さらなる態様において、化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。

【０３６２】

さらなる態様において、本化合物により、グルタミン酸機能不全と関連する神経および／または精神障害を治療する。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、依存症、不安症、脆弱Ｘ症候群、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、パーキンソン病、および疼痛から選択される。なおもさらなる態様において、神経および／または精神障害は、感情障害、加齢関連認知低下、アルツハイマー病、健忘障害、筋委縮性側索硬化症、不安障害、アンジェルマン症候群、アスペルガー症候群、注意欠陥多動性障害、双極性障害、脳浮腫、慢性疼痛、精神錯乱、認知症、うつ病、糖尿病、ダウン症候群、ジストニア、摂食障害、てんかん、線維筋痛症、ハンチントン関連舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、躁うつ病、偏頭痛、運動障害、多発性硬化症、ナルコレプシー、神経線維腫症１型、神経障害性疼痛、肥満症、疼痛、妄想性障害、パーキンソン病、帯状疱疹後神経障害性疼痛、精神障害、ＰＴＥＮ過誤腫症候群、老年性認知症、睡眠障害、物質関連障害、または単極性うつ病から選択される。

【０３６３】

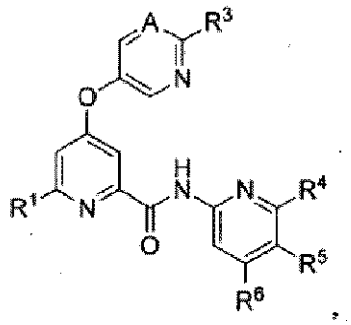
さらなる態様において、神経および／または精神障害は、自閉症スペクトラム障害である。なおもさらなる態様において、自閉症スペクトラム障害は、自閉症、古典的自閉症、アスペルガー症候群、時には非定型自閉症と称される特定不能の広汎性発達障害（ＰＤＤ－ＮＯＳ）、脆弱Ｘ症候群、レット症候群、および小児期崩壊性障害から選択される。

【０３６４】

さらなる態様において、本化合物により、無制御な細胞増殖の疾患を治療する。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、癌である。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、乳癌、腎臓癌、胃癌、および結腸直腸癌から選択される。なおもさらなる態様において、無制御な細胞増殖の疾患は、リンパ腫、脳の癌、泌尿生殖路癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌、肺、膵臓癌、乳癌、および悪性黒色腫から選択される。

【０３６５】
さらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の部分的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、ｍＧｌｕＲ５応答の全面的阻害を示す。
【０３６６】
さらなる態様において、本化合物は、約３０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で負のアロステリック調節を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-6}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-7}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-8}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。なおもさらなる態様において、本化合物は、約１．０×１０$^{-9}$未満のＩＣ$_{50}$で部分的または全面的阻害を示す。
【０３６７】
さらなる態様において、本発明は、哺乳動物におけるグルタミン酸機能不全と関連する障害の治療のための薬品の製造における、開示される化合物または開示される生成物の使用に関する。なおもさらなる態様において、障害は、神経および／または精神障害である。なおもさらなる態様において、障害は、無制御な細胞増殖の疾患である。

３．キット
【０３６８】
一態様において、本発明は、少なくとも１つの開示される化合物または少なくとも１つの開示される生成物と、ｍＧｌｕＲ５活性を増加させることが既知の少なくとも１つの薬剤、ｍＧｌｕＲ５活性を減少させることが既知の少なくとも１つの薬剤、神経および／もしくは精神障害を治療することが既知の少なくとも１つの薬剤、無制御な細胞増殖の疾患を治療することが既知の少なくとも１つの薬剤、またはグルタミン酸機能不全と関連する障害を治療するための説明書のうちの１つ以上と、を含む、キットに関する。さらなる態様において、少なくとも１つの化合物または少なくとも１つの生成物、および少なくとも１つの薬剤は、共製剤化される。さらなる態様において、少なくとも１つの化合物または少なくとも１つの生成物、および少なくとも１つの薬剤は、共パッケージ化される。
【０３６９】
一態様において、本発明は、式
【化７３】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、少なくとも１つの化合物、またはその薬学

的に許容される塩と、（ａ）ｍＧｌｕＲ５活性を増加させることが既知の少なくとも１つの薬剤、（ｂ）ｍＧｌｕＲ５活性を減少させることが既知の少なくとも１つの薬剤、（ｃ）神経および／もしくは精神障害を治療することが既知の少なくとも１つの薬剤、（ｄ）無制御な細胞増殖の疾患を治療することが既知の少なくとも１つの薬剤、または（ｅ）グルタミン酸機能不全と関連する障害を治療するための説明書のうちの１つ以上と、を含む、キットに関する。

【０３７０】

さらなる態様において、R^1は、Ｃ１－Ｃ２アルキル、Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ２ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチル、エチル、CHF_2、CF_3、およびシクロプロピルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルおよびエチルから選択される。なおもさらなる態様において、R^1は、メチルである。なおもさらなる態様において、R^1は、エチルである。

【０３７１】

さらなる態様において、キットは、いずれかの開示される化合物または開示される作製方法の少なくとも１つの生成物を含む。

【０３７２】

さらなる態様において、薬学的組成物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す、化合物を含む。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。なおもさらなる態様において、ヒト胎児由来腎臓細胞は、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトされている。

【０３７３】

さらなる態様において、少なくとも１つの薬剤は、抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、中枢交感神経様作用薬、イミダゾリン受容体アゴニスト、プロピオン酸誘導体、ベンゾジアゼピン、交感神経様作用薬、脂肪酸誘導体、ビタミン剤または総合ビタミン剤（ミネラル含有もしくは不含）、ピペラジン誘導体、アニリド、脂質修飾剤、アミノアルキルエーテル類似体、マクロライド、メラトニン受容体アゴニスト、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン類似体、去痰薬、抗ヒスタミン剤、アザスピロデカンジオン誘導体、中枢作用剤、カルボキサミド、アヘンアルカロイドまたは誘導体、抗うつ剤、抗てんかん薬、β遮断薬、神経刺激薬、プロトンポンプ阻害剤、５ＨＴ３アンタゴニスト、ビタミンＤ類似体、ジアゼピン、インドール誘導体、ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤、局所抗生物質、プロゲステロン類似体、エストロゲン類似体、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、麻酔薬、抗真菌剤、止瀉薬、オキサゼピン、チアゼピン、ワクチン、スルホンアミド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、リンコサミド、ニューロアミダーゼ（ｎｅｕｒｏａｍｉｄａｓｅ）阻害剤、非選択的モノアミン再取り込み阻害剤、およびサリチル酸類似体から選択される。

【０３７４】

さらなる態様において、少なくとも１つの薬剤は、アリピプラゾール、アセトミノフェン、アセチルカルニチン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、アミトリプチリン（Ａｍｉｔｒｙｐｔｙｌｉｎｅ）、アモキシシリン、オーグメンチン、アジスロマイシン、バクロフェン、ベンジルペニシリン（Ｂｅｎｚｙｌｐｅｎｉｃｌｌｉｎ）、ブプロピオン、ブスピロン、カルバマゼピン、セチリジン、シメチジン、シプロフロキサシン、シタロプラム、クロニジン、クロザピン、コンタック、デキサンフェタミン、デクスメチルフェニデート、デキストロメトルファン、ジアゼパム、ディメタップ、ジフェンヒドラミン、ドネペジル、エチニルエストラジオールと配合したドロスピレノン、エルゴカルシフェロール、エスシタロプラム、エキセドリン、魚油、フルオキセチン、フルボキサミン、グアイフェネシン、グアンファシン、ハロペリドール、イブプロフェン、イミプラミン、ラモト

リジン、ランソプラゾール、レボセテリジン（Ｌｅｖｏｃｅｔｅｒｉｚｉｎｅ）、リスデキサンフェタミン、ロラタジン、ロラゼパム、メラトニン、メチルフェニデート、ミダゾラム、ミノサイクリン、モダフィニル、ムピロシン、ナプロキセン、オベトロール（Ｏｂｅｔｒｏｌ）、オランザピン、オメガ－３ＴＧ、オメプラゾール、オンダンセトロン、オキシカルバゼピン、パリペリドン、パラセタモール、ペディアケア（Ｐｅｄｉａｃａｒｅ）、フェノバルビタール、フェニレフリン、フェニトイン、コデインと併用するプロメタジン、プロプラノロール、プソイドエフェドリン、リスペリドン、セルトラリン、シンバスタチン、スタチン、トピラマート、トラゾドン、三環系抗うつ剤、バルプロ酸塩、ベンラファキシン、ジプラシドン、およびゾニサミドから選択される。

【０３７５】

さらなる態様において、少なくとも１つの化合物および少なくとも１つの薬剤は、共製剤化される。

【０３７６】

さらなる態様において、少なくとも１つの化合物および少なくとも１つの薬剤は、共製剤化され、少なくとも１つの薬剤は、抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、中枢交感神経様作用薬、イミダゾリン受容体アゴニスト、プロピオン酸誘導体、ベンゾジアゼピン、交感神経様作用薬、脂肪酸誘導体、ビタミン剤または総合ビタミン剤（ミネラル含有もしくは不含）、ピペラジン誘導体、アニリド、脂質修飾剤、アミノアルキルエーテル類似体、マクロライド、メラトニン受容体アゴニスト、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン類似体、去痰薬、抗ヒスタミン剤、アザスピロデカンジオン誘導体、中枢作用剤、カルボキサミド、アヘンアルカロイドまたは誘導体、抗うつ剤、抗てんかん薬、β遮断薬、神経刺激薬、プロトンポンプ阻害剤、５ＨＴ３アンタゴニスト、ビタミンＤ類似体、ジアゼピン、インドール誘導体、ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤、局所抗生物質、プロゲステロン類似体、エストロゲン類似体、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、麻酔薬、抗真菌剤、止瀉薬、オキサゼピン、チアゼピン、ワクチン、スルホンアミド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、リンコサミド、ニューロアミダーゼ阻害剤、非選択的モノアミン再取り込み阻害剤、およびサリチル酸類似体から選択される。

【０３７７】

さらなる態様において、少なくとも１つの化合物および少なくとも１つの薬剤は、共製剤化され、少なくとも１つの薬剤は、アリピプラゾール、アセトミノフェン、アセチルカルニチン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アモキシシリン、オーグメンチン、アジスロマイシン、バクロフェン、ベンジルペニシリン、ブプロピオン、ブスピロン、カルバマゼピン、セチリジン、シメチジン、シプロフロキサシン、シタロプラム、クロニジン、クロザピン、コンタック、デキサンフェタミン、デクスメチルフェニデート、デキストロメトルファン、ジアゼパム、ディメタップ、ジフェンヒドラミン、ドネペジル、エチニルエストラジオールと配合したドロスピレノン、エルゴカルシフェロール、エスシタロプラム、エキセドリン、魚油、フルオキセチン、フルボキサミン、グアイフェネシン、グアンファシン、ハロペリドール、イブプロフェン、イミプラミン、ラモトリジン、ランソプラゾール、レボセテリジン、リスデキサンフェタミン、ロラタジン、ロラゼパム、メラトニン、メチルフェニデート、ミダゾラム、ミノサイクリン、モダフィニル、ムピロシン、ナプロキセン、オベトロール、オランザピン、オメガ－３ＴＧ、オメプラゾール、オンダンセトロン、オキシカルバゼピン、パリペリドン、パラセタモール、ペディアケア、フェノバルビタール、フェニレフリン、フェニトイン、コデインと併用するプロメタジン、プロプラノロール、プソイドエフェドリン、リスペリドン、セルトラリン、シンバスタチン、スタチン、トピラマート、トラゾドン、三環系抗うつ剤、バルプロ酸塩、ベンラファキシン、ジプラシドン、およびゾニサミドから選択される。

【０３７８】

さらなる態様において、少なくとも１つの化合物および少なくとも１つの薬剤は、共パッケージ化される。

【０３７９】

さらなる態様において、少なくとも１つの化合物および少なくとも１つの薬剤は、共パッケージ化され、少なくとも１つの薬剤は、抗精神病薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、中枢交感神経様作用薬、イミダゾリン受容体アゴニスト、プロピオン酸誘導体、ベンゾジアゼピン、交感神経様作用薬、脂肪酸誘導体、ビタミン剤または総合ビタミン剤（ミネラル含有もしくは不含）、ピペラジン誘導体、アニリド、脂質修飾剤、アミノアルキルエーテル類似体、マクロライド、メラトニン受容体アゴニスト、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン類似体、去痰薬、抗ヒスタミン剤、アザスピロデカンジオン誘導体、中枢作用剤、カルボキサミド、アヘンアルカロイドまたは誘導体、抗うつ剤、抗てんかん薬、β遮断薬、神経刺激薬、プロトンポンプ阻害剤、５ＨＴ３アンタゴニスト、ビタミンＤ類似体、ジアゼピン、インドール誘導体、ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤、局所抗生物質、プロゲステロン類似体、エストロゲン類似体、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、麻酔薬、抗真菌剤、止瀉薬、オキサゼピン、チアゼピン、ワクチン、スルホンアミド、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、リンコサミド、ニューロアミダーゼ阻害剤、非選択的モノアミン再取り込み阻害剤、およびサリチル酸類似体から選択される。

【０３８０】

さらなる態様において、少なくとも１つの化合物および少なくとも１つの薬剤は、共パッケージ化され、少なくとも１つの薬剤は、アリピプラゾール、アセトミノフェン、アセチルカルニチン、アセチルサリチル酸、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アモキシシリン、オーグメンチン、アジスロマイシン、バクロフェン、ベンジルペニシリン、ブプロピオン、ブスピロン、カルバマゼピン、セチリジン、シメチジン、シプロフロキサシン、シタロプラム、クロニジン、クロザピン、コンタック、デキサンフェタミン、デクスメチルフェニデート、デキストロメトルファン、ジアゼパム、ディメタップ、ジフェンヒドラミン、ドネペジル、エチニルエストラジオールと配合したドロスピレノン、エルゴカルシフェロール、エスシタロプラム、エキセドリン、魚油、フルオキセチン、フルボキサミン、グアイフェネシン、グアンファシン、ハロペリドール、イブプロフェン、イミプラミン、ラモトリジン、ランソプラゾール、レボセテリジン、リスデキサンフェタミン、ロラタジン、ロラゼパム、メラトニン、メチルフェニデート、ミダゾラム、ミノサイクリン、モダフィニル、ムピロシン、ナプロキセン、オベトロール、オランザピン、オメガ－３ＴＧ、オメプラゾール、オンダンセトロン、オキシカルバゼピン、パリペリドン、パラセタモール、ペディアケア、フェノバルビタール、フェニレフリン、フェニトイン、コデインと併用するプロメタジン、プロプラノロール、プソイドエフェドリン、リスペリドン、セルトラリン、シンバスタチン、スタチン、トピラマート、トラゾドン、三環系抗うつ剤、バルプロ酸塩、ベンラファキシン、ジプラシドン、およびゾニサミドから選択される。

【０３８１】

キットはまた、他の構成成分と共パッケージ化、共製剤化、および／または共送達される、化合物および／または生成物も含み得る。例えば、薬物製造業者、薬物再販業者、医師、調剤店、または薬剤師は、患者への送達のために、開示される化合物および／または生成物ならびに別の構成要素を含むキットを提供することができる。

【０３８２】

開示されるキットは、開示される作製方法、開示される使用方法、および／または開示される組成物と関連して使用され得ることが企図される。

４．非医学的使用

【０３８３】

さらに、ｍＧｌｕＲの新たな治療剤の探求の一部として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット、およびマウス等の実験室動物におけるｍＧｌｕＲ関連活性のアゴニストおよびアンタゴニストの効果を評価するためのインビトロおよびインビボ試験システムの開発および標準化における薬理学的ツールとしての、開示される化合物および生成物の使用もまた、提供される。さらなる態様において、本発明は、ｍＧｌｕＲ５の新たな治療剤の探求ツールとして、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット、およびマウス等の実験室動物における

ｍＧｌｕＲ５関連活性のアゴニストおよびアンタゴニストの効果を評価するためのインビトロおよびインビボ試験システムの開発および標準化における、薬理学的ツールとしての開示される化合物または開示される生成物の使用に関する。

Ｇ．実験

【０３８４】

次の実施例は、当業者に、本明細書に特許請求される化合物、組成物、物品、デバイス、および／または方法がどのように作製され評価されるかについての完全な開示および説明を提供するために提示され、それは本発明を単に例示するように意図され、発明者らが彼らの発明として見なすものの範囲を限定することを意図するものではない。数（例えば、量、温度等）に関して正確性を確実にするための努力がなされてきたが、いくらかの誤差および偏差が考慮されるべきである。別途示されない限り、部は重量部であり、温度は℃単位であるかまたは周囲温度であり、圧力は大気圧またはほぼ大気圧である。

【０３８５】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法を、次の実施例で例示する。出発物質および必須の中間体は、いくつかの場合には市販入手可能であるか、または文献の手順に従って、もしくは本明細書に例示されるように、調製することができる。全ての^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、３００～５００Ｈｚの磁場強度における計器の使用により得た。

１．経路Ｉ

ａ．４－クロロ－２－メチルピリジン１－オキシドの調製（方法１）。

【化７４】

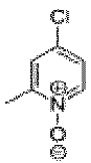


【０３８６】

２－メチル－４－ニトロピリジン１－オキシド（５．０ｇ、３２ｍｍｏｌ、１．０当量）を、濃ＨＣｌ（８０ｍＬ）中に溶解し、３日間還流させた。反応物を冷却し、過剰な濃ＨＣｌを真空下で除去した。粘性の油を、１０％K_2CO_3で中和し、CH_2Cl_2（５回）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、黄色固体として３．４９ｇ（７５％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．２３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳ－ＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：１４４．２．

ｂ．４－クロロ－２－メチルピリジン１－オキシドの調製（方法２）。

【化７５】



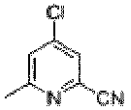
【０３８７】

４－クロロ－２－メチルピリジン（５．０ｇ、３９ｍｍｏｌ、１．０当量）および過酸化水素－尿素付加物（７．３７ｇ、７８．４ｍｍｏｌ、２．００当量）を、ＴＨＦ（１９６ｍＬ）中に溶解し、０℃に冷却した。トリフルオロ無水酢酸（１２ｍＬ、８６．３ｍｍ

ｏｌ、２．２当量）を、１５分にわたり滴下添加し、反応物を室温まで温まるにまかせた。ＬＣＭＳ（おおよそ４５分）によって反応の完了を判定した後、反応物を０℃に冷却し、１０％NaS_2O_3水溶液で反応停止処理を行った。反応物を、ＥｔＯＡｃ（３回）で抽出し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として、５．６３ｇ（９９％）の表題化合物を得た。

ｃ．４－クロロ－６－メチルピコリノニトリルの調製。

【化７６】

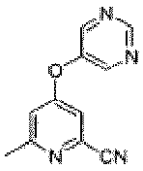


【０３８８】

４－クロロ－２－メチルピリジン－Ｎ－オキシド（８．９７ｇ、６２．５ｍｍｏｌ、１．００当量）を、CH_2Cl_2中に溶解し、$MgSO_4$上で乾燥させた。溶液を、火力乾燥させた丸底フラスコに添加し、CH_2Cl_2を、総体積が１８８ｍＬになるように添加した。ＴＭＳ－シアン化物（１０ｍＬ、７５ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、反応物を１５分間撹拌した。塩化ジメチルカルバモイル（６．９ｍＬ、７５ｍｍｏｌ、１．２当量）を、２０分にわたり滴下添加し、反応物を２４時間撹拌した。ＴＭＳ－シアン化物および塩化ジメチルカルバモイルをそれぞれ追加の１当量添加し、反応物をさらに７２時間撹拌した。反応物を、１０％K_2CO_3で塩基性にし、CH_2Cl_2（３回）で抽出した。合わせた有機物を、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として７．２ｇ（７５％）の表題化合物を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）；ＥＳ－ＭＳ［Ｍ＋１］$^+$：１５３．２．

ｄ．６－メチル－４－（ピリミジン－５－イルオキシ）ピコリノニトリルの調製。

【化７７】

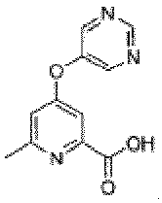


【０３８９】

４－クロロ－６－メチルピコリノニトリル（４．０ｇ、２６ｍｍｏｌ、１．０当量）、５－ヒドロキシピリミジン（５．５６ｇ、５７．９ｍｍｏｌ、２．２０当量）、K_2CO_3（７．２４ｍｇ、５２．４ｍｍｏｌ、２．０当量）、およびＤＭＦ（６６ｍＬ）を、反応容器に添加し、８０℃で１６時間加熱した。反応物を濾過し、シリカゲル（２５ｇ）上で濃縮した。このシリカゲルを、新しいシリカゲル層の上に充填し、５０％酢酸エチル／ヘキサンで洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗固体を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色固体として４．３１ｇ（７７％）の表題化合物を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１７（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｓ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）；ＥＳ－ＭＳ［Ｍ＋１］$^+$：２１３．２．

ｅ．６－メチル－４－（ピリミジン－５－イルオキシ）ピコリン酸の調製。

【化７８】

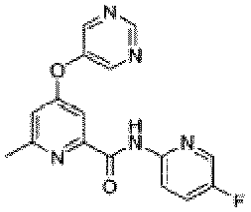


【０３９０】

６－メチル－４－（ピリミジン－５－イルオキシ）ピコリノニトリル（４．３１ｇ、２０．３ｍｍｏｌ、１．００当量）を、ジオキサン（９０ｍＬ）中に溶解し、２Ｎ　ＮａＯＨ（４５ｍＬ）を添加した。混合物を、１８時間還流させ、冷却後に、反応物を２Ｎ　ＨＣｌ（４５ｍＬ）で中和した。水および溶媒を真空下で除去し、粗反応物を、１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2中に溶解した。溶解されなかった塩を濾過して除去し、溶媒を真空下で除去して、白色固体として４．６５ｇ（９９％）の表題化合物を得、さらなる精製なしに使用した。

ｆ．Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－６－メチル－４－（ピリミジン－５－イルオキシ）ピコリンアミドの調製。

【化７９】



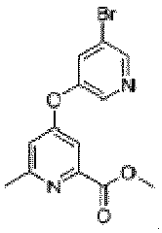
【０３９１】

６－メチル－４－（ピリミジン－５－イルオキシ）ピコリン酸（６１０ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ、１当量）および５－フルオロ－２－アミノピリジン（２９６ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ、１当量）を、火力乾燥させた丸底フラスコ中でピリジン（４０ｍＬ）中に溶解した。反応物を、－１５℃に冷却し、オキシ塩化リン（２７０μＬ、２．９０ｍｍｏｌ、１．１当量）を、温度を－１５℃に保ちながら滴下添加した。３０分間－１５℃で撹拌した後、反応物に、氷水で反応停止処理を行い、１０％K_2CO_3で中和した。混合物をＥｔＯＡｃ（３回）で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として３１０ｍｇ（３６％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．４８（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，２Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４．１０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔｄ，Ｊ＝８．６，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）；ＥＳ－ＭＳ［Ｍ＋１］$^+$：３２６．２．

２．経路ＩＩ

ａ．メチル４－（５－ブロモピリジン－３－イルオキシ）－６－メチルピコリン酸塩の調製

【化８０】

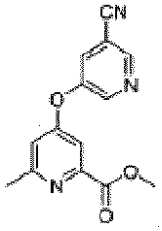


【０３９２】

４－（５－ブロモピリジン－３－イルオキシ）－６－メチルピコリン酸（７５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１当量）を、マイクロ波バイアル中でメタノール（１．２ｍＬ）中に溶解し、H_2SO_4（０．１２ｍＬ）を滴下添加した。バイアルに蓋をして、７５℃で３時間加熱した。反応物を室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$で中和した。反応物をＥｔＯＡｃ（２回）で抽出し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として６２ｍｇ（７９％）の表題化合物を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．６８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）；［Ｍ＋１］$^+$：３２３．０．

ｂ．メチル４－（５－シアノピリジン－３－イルオキシ）－６－メチルピコリン酸塩の調製。

【化８１】

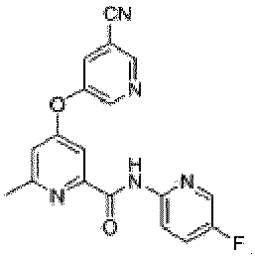


【０３９３】

メチル４－（５－ブロモピリジン－３－イルオキシ）－６－メチルピコリン酸塩（３１３ｍｇ、０．９６９ｍｍｏｌ、１．００当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１１２ｍｇ、０．０９６９ｍｍｏｌ、０．１当量）、$Zn(CN)_2$（１２５ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびＤＭＦ（５ｍＬ）を、マイクロ波バイアルに添加し、１４０℃で１０分間加熱した。反応物を濾過し、シリカゲル（２ｇ）上で濃縮した。シリカゲルを、新しいシリカゲル層の上に充填し、５０％酢酸エチル／ヘキサンで洗浄した。溶媒を真空下で除去し、粗固体を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として２１０ｍｇ（８１％）の表題化合物を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．８４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３５－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）；［Ｍ＋１］$^+$：２７０．１．

ｃ．４－（５－シアノピリジン－３－イルオキシ）－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－６－メチルピコリンアミドの調製。

【化８２】



【０３９４】

２－アミノ－５－フルオロピリジン（３４．３ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ、１．１０当量）を、火力乾燥させた丸底フラスコ中でＴＨＦ（０．７ｍＬ）中に溶解した。トルエン中のカリウムビス（トリメチルシリル）アミドの０．５Ｍ溶液（０．６１３ｍＬ、０．３０６ｍｍｏｌ、１．１０当量）を滴下添加し、反応物を５分間撹拌した。メチル４－（５－シアノピリジン－３－イルオキシ）－６－メチルピコリン酸塩（７５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）を、ＴＨＦ（０．７ｍＬ）中の溶液として添加し、反応物を３０分間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで中和し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体として４５ｍｇ（４６％）の表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４１－８．３９（ｍ，２Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔｄ，Ｊ＝８．７，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）；［Ｍ＋１］$^+$：３５０．２．

３．ＭＧＬＵＲ５に安定な細胞系の生成

【０３９５】

典型的に、開示される化合物のｍＧｌｕＲ５活性は、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトした安定な細胞系で判定される。ラットｍＧｌｕＲ５に安定な細胞系は、以前に説明されている（例えば、Ｒｏｍａｎｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．１９９６　Ｎｏｖ　８；２７１（４５）：２８６１２－６を参照されたい）。ｍＧｌｕＲ５アッセイ（以下に記載される）において、この細胞系を使用して生成されたデータを、表１に示す。

【０３９６】

開示される細胞系のｍＧｌｕＲ５活性はまた、ヒトｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトした安定な細胞系を使用して判定することができる。簡単に言うと、ｐＣＭＶ６－ＸＬ６哺乳動物発現プラスミド中のヒトｍＧｌｕＲ５ａ　ｃＤＮＡを、ＯｒｉＧｅｎｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．（カタログ番号ＳＣ３２６３５７）から購入し、ｐｃＤＮＡ３．１（－）にサブクローニングした。ヒト胎児腎臓（ＨＥＫ）２９３Ａ細胞に、次いで、ＬｉｐｏｆｅｃｔＡｍｉｎｅ２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用してヒトｍＧｌｕＲ５ａ　ｐｃＤＮＡ３．１（－）をトランスフェクトし、モノクローンを選択し、Ca^{2+}動員アッセイを使用して、機能的応答について試験した。モノクローンは、種（ヒトについては「Ｈ」）に加えて、プレート上の位置にちなんで名付けた（例えば、「１０Ｈ」）。

４．代謝型グルタミン酸受容体活性：カルシウム動員アッセイ

【０３９７】

ラットｍＧｌｕＲ５を安定に発現するＨＥＫ　２９３Ａ細胞を、側面が黒色で底が透明のポリ－Ｄ－リジンコーティングした３８４ウェルプレートにおいて、２０μＬのアッセイ培地（１０％透析ＦＢＳ、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、および１ｍＭピルビン酸ナトリウムを含有するＤＭＥＭ）中に、２０Ｋ細胞／ウェルの密度で蒔いた。細胞を、５％CO_2の

存在下において、３７℃で一晩成長させた。翌日、培地を除去し、細胞を、ＤＭＳＯ中の２．３ｍＭストックとして調製された２０μＬの２μＭ　Ｆｌｕｏ－４ＡＭとともにインキュベートし、１：１の比率で１０％（ｗ／ｖ）プルロニック酸Ｆ－１２７と混合し、３７℃で４５分間アッセイ緩衝液（ハンクス平衡塩類溶液、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、乾燥２．５ｍＭプロベネシド）中に希釈した。染料を除去し、２０μＬのアッセイ緩衝液を添加し、プレートを室温で１０分間インキュベートした。

【０３９８】

Ca^{2+}流束を、Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ｄｒｕｇ　Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＦＤＳＳ６０００，Ｈａｍａｍａｔｓｕ，Ｊａｐａｎ）を使用して測定した。約３秒間、蛍光ベースラインを確立した後、本発明の化合物を細胞に添加し、細胞内での応答を測定した。２．３分後に、EC_{20}濃度のｍＧｌｕＲ５受容体アゴニストグルタミン酸塩を細胞に添加し、細胞の応答を約１．２分間測定し、EC_{80}濃度のアゴニストを添加し、さらに４０秒間読み取りを行った。全ての試験化合物を溶解し、１００％ＤＭＳＯ中１０ｍＭの濃度に希釈し、次いで、アッセイ緩衝液中に連続希釈して０．６％ＤＭＳＯ中の２倍ストック溶液にし、ストック化合物を、次いで、アッセイに添加して、アッセイウェルへの最初の添加後の最終ＤＭＳＯ濃度を０．３％にした。カルシウム蛍光測定を、基礎蛍光に対する倍率として記録し、未加工データを、次いで、グルタミン酸塩に対する最大応答に対して規格化した。本発明におけるｍＧｌｕＲ５受容体のアゴニスト応答のアンタゴニズムを、化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する応答と比較して、化合物の存在下で、ほぼ最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として観察した。

【０３９９】

全ての時間点を含有する未加工データのファイルを、分析テンプレートにおけるデータソースとして使用した。これを、ＦＤＳＳによって、タブで区切られたテキストファイルとして保存した。データを、１ウェル当たり合計２５０個の値の各測定値を、各ウェルの初期値で除した、静的比関数（ｓｔａｔｉｃ　ｒａｔｉｏ　ｆｕｎｃｔｉｏｎ）（F/F_0）を使用して規格化した。データを、次いで、グルタミン酸塩EC_{80}の添加おおよそ３秒前に開始し、おおよそ４０秒間継続する時間範囲を使用して、ピーク増幅（最大－初期最少）に関して、縮小した。これは、細胞カルシウム応答のピーク増幅を捕捉するのに十分な時間である。個々の増幅を、各増幅に１００を乗じ、次いで、その積をグルタミン酸塩EC_{Max}処理した細胞に由来する増幅の平均で除することによって、$\%E_{Max}$として表した。試験化合物に対するEC_{50}値は、正規化した値を、いずれのパラメーターも固定ではない４パラメーターのロジスティック方程式を使用して、試験化合物濃度（ｍｏｌ／Ｌ単位）の対数に対して当てはめることによって生成した。試験化合物の各濃度において収集した３つの値のそれぞれを、均等に加重した。化合物が、グルタミン酸塩EC_{80}の添加時に濃度依存性の減少を示した場合、その化合物を、負のアロステリック調節剤と指定した。化合物の強度（IC_50）および最大応答（％Ｇｌｕ　Ｍａｘ）は、４パラメーターのロジスティック方程式を使用して判定した。EC_{80}応答の減少を示すが、プラトーには達しないデータについては、単一濃度（３０μＭ）での最大応答の平均を判定し、強度は定量化しなかった。

【０４００】

上述のアッセイを、さらに第２のモードでも行い、適切な固定濃度の本化合物を、約３秒間蛍光ベースラインを確立した後に細胞に添加し、細胞における応答を測定した。２．３分後、適切な濃度のアゴニストを添加し、さらに２．６分間読み取りを行った。データを、上述のように縮小し、試験化合物の存在下でのアゴニストに対するＥＣ５０値を、非線形曲線の当てはめによって判定した。本化合物の濃度の増加に伴うアゴニストのEC_50値の減少（アゴニスト濃度－応答曲線の左方向シフト）は、本化合物の所与の濃度でのｍＧｌｕＲ５の正のアロステリック調節の程度を示す。本化合物の濃度の増加に伴うアゴニストのＥＣ５０値の増加（アゴニスト濃度応答曲線の右方向シフト）は、本化合物の所与の濃度でのｍＧｌｕＲ５アンタゴニズムの程度を示す。第２のモードはまた、本化合物が、アゴニストに対するｍＧｌｕＲ５の最大応答にも影響を及ぼすかどうかを示す。

５．予想される代謝型グルタミン酸受容体活性：放射性リガンド結合アッセイ

【０４０１】

開示される化合物のインビトロ効果の以下の実施例は、予測上のものである。開示される化合物の受容体リガンド結合活性を評価するためのインビトロでのアッセイ方法の例は、以下の通りである。

【０４０２】

競合結合研究を、アロステリックアンタゴニスト［^{3}Ｈ］メトキシＰＥＰｙを用いて行い、開示される化合物が、ｍＧｌｕＲ５ ＮＡＭ ＭＰＥＰについて、十分に特徴付けられたアロステリック結合部位と相互作用するかどうかを判定することができる。

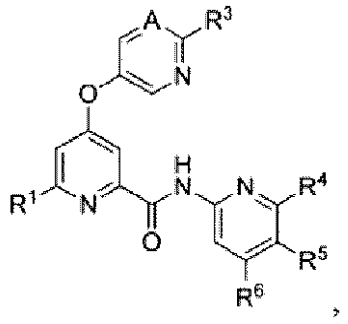
【０４０３】

アロステリックアンタゴニストＭＰＥＰ類似体［^{3}Ｈ］メトキシＰＥＰｙを使用して、試験化合物が、ｍＧｌｕＲ５上のＭＰＥＰ部位と相互作用する能力を評価する（Ｃｏｓｆｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，２００３ａ）。膜を、ラットｍＧｌｕＲ５ ＨＥＫ２９３細胞から調製する（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ ｅｔ ａｌ．，２００５）。化合物を、アッセイ緩衝液（５０ｍＭトリス／０．９％ＮａＣｌ、ｐＨ７．４）中で５倍ストックまで希釈し、１００μＬの試験化合物を、９６ディープウェルアッセイプレートの各ウェルに添加する。アッセイ緩衝液（４０μｇ／ウェル）中に希釈した３００μＬアリコートの膜を、各ウェルに添加する。１００μＬの［３Ｈ］メトキシＰＥＰｙ（最終濃度２ｎＭ）を添加し、反応物を、室温で１時間、振動させながらインキュベートした。インキュベーション期間の後、膜結合リガンドを、グラスファイバーの９６ウェルフィルタープレート（Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ－９６，ＧＦ／Ｂ，ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ Ｌｉｆｅ ａｎｄ Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）を通じた濾過によって、遊離リガンドから分離する。各ウェルの内容物を、同時にフィルタープレートに移し、細胞収集器（Ｂｒａｎｄｅｌ Ｃｅｌｌ Ｈａｒｖｅｓｔｅｒ，Ｂｒａｎｄｅｌ Ｉｎｃ．，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）を使用してアッセイ緩衝液で３～４回洗浄する。４０μＬのシンチレーション液を各ウェルに添加し、膜結合放射性活性をシンチレーション計数により判定する（ＴｏｐＣｏｕｎｔ，ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ Ｌｉｆｅ ａｎｄ Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）。非特異的結合を、５μＭ ＭＰＥＰを使用して試算する。濃度応答曲線を、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｌａ Ｊｏｌｌａ，ＣＡ）において、４パラメーターのロジスティック方程式を使用して生成した。

【０４０４】

例えば、式

【化８３】



によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シク

ロアルキルから選択され、R^4、R^5、およびR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、放射性リガンド結合アッセイにおいて、少なくとも部分的な［^{3}Ｈ］メトキシＰＥＰｙの転位を示すことが予想される。さらに、開示される合成方法を使用して調製される化合物もまた、このような効果を示すことが予想される。

６．予想される代謝型グルタミン酸受容体活性：選択性アッセイ

【０４０５】

本開示の化合物のインビトロ効果の以下の実施例は、予測上のものである。本開示の化合物の受容体選択性を評価するためのインビトロでのアッセイ方法の典型的な例は、以下の通りである。

ａ．ラットＭＧＬＵＲ１アッセイ

【０４０６】

グループＩＩおよびグループＩＩＩのｍＧｌｕＲにおける化合物の活性は、本明細書に記載のアッセイにおいて評価することができる。ラットｍＧｌｕＲ１を安定に発現するＨＥＫ２９３Ａ細胞を培養し、ｍＧｌｕＲ５を発現する細胞について上述のようにアッセイした。これらのアッセイについては、約３秒間蛍光ベースラインを確立した後、本発明の化合物を、２倍の最終濃度で細胞に添加し、細胞における応答を測定する。２．３分後、適切な濃度のアゴニストを５倍の最終濃度で添加し、さらに２．６分読み取りを行った。データは、ｍＧｌｕＲ５アッセイについて記載のように分析した。

ｂ．ラットＭＧＬＵ受容体２、３、４、７、および８、ならびにヒトＭＧＬＵＲ６アッセイ

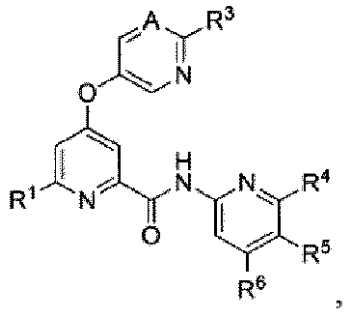
【０４０７】

グループＩＩおよびグループＩＩＩのｍＧｌｕＲにおける化合物活性は、詳細に説明されている方法である（Ｎｉｓｗｅｎｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２００８）Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７３，１２１３－１２２４）、Ｇタンパク質共役型内向き整流性カリウム（ＧＩＲ）チャネルを通じたタリウム流束を使用して評価することができる。これらの細胞系を、４５％ＤＭＥＭ、４５％Ｆ－１２、１０％ＦＢＳ、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、抗生物質／抗真菌剤、非必須アミノ酸、７００μｇ／ｍＬ　Ｇ４１８、および０．６μｇ／ｍＬピューロマイシンを含有する成長培地中で、５％CO_2の存在下において３７℃で成長させる。簡単に言うと、ｍＧｌｕＲサブタイプ２、３、４、６、７、または８を発現するＨＥＫ／ＧＩＲＫ細胞を、３８４ウェルの側面が黒色で底が透明のポリ－Ｄ－リジンコーティングされたプレートに、アッセイ培地中１５，０００細胞／２０μＬ／ウェルの密度で蒔き、５％CO_2の存在下において３７℃で一晩インキュベートする。翌日、細胞からの培地、および２０μＬ／ウェルのアッセイ緩衝液中１．７μＭ濃度の指示染料ＢＴＣ－ＡＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）を添加する。細胞を、室温で１時間インキュベートし、染料を、２０μＬ／ウェルのアッセイ緩衝液と入れ替える。約３秒間蛍光ベースラインを確立した後、本発明の化合物を、２倍の最終濃度で細胞に添加し、細胞における応答を測定する。２．３分後に、適切な濃度のアゴニストを添加し、さらに２．６分間読み取りを行う。アゴニストをタリウム緩衝液（１２５ｍＭ重炭酸ナトリウム、１ｍＭ硫酸マグネシウム、１．８ｍ硫酸カルシウム、５ｍＭグルコース、１２ｍＭ硫酸タリウム、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ）中に、アッセイが行われる５倍最終濃度で希釈する。データは、Ｎｉｓｗｅｎｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２００８に記載のように分析する。

ｃ．開示される化合物および開示される作製方法の生成物の予測される活性

【０４０８】

式
【化８４】



によって表される構造を有し、
【０４０９】
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩が、ラットｍＧｌｕ受容体Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ７、およびＲ８、ならびにヒトｍＧｌｕＲ６と比較して、ｍＧｌｕＲ５の選択的な阻害を示すことが予想されることが予測される。
【０４１０】
一態様において、開示される化合物は、ＩＣ$_{50}$を基準として、ラットｍＧｌｕ受容体Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ７、およびＲ８、ならびにヒトｍＧｌｕＲ６と比較すると、ラットｍＧｌｕＲ５に対して少なくとも約１．５倍優れた選択性を示すことが予測される。さらなる態様において、開示される化合物は、ＩＣ$_{50}$を基準として、ラットｍＧｌｕ受容体Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ７、およびＲ８、ならびにヒトｍＧｌｕＲ６と比較すると、ラットｍＧｌｕＲ５に対して少なくとも約５倍優れた選択性を示すことが予測される。なおもさらなる態様において、開示される化合物は、ＩＣ$_{50}$と基準として、ラットｍＧｌｕ受容体Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ７、およびＲ８、ならびにヒトｍＧｌｕＲ６と比較すると、ラットｍＧｌｕＲ５に対して少なくとも約１０倍優れた選択性を示すことが予測される。なおもさらなる態様において、開示される化合物は、ＩＣ$_{50}$を基準として、ラットｍＧｌｕ受容体Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ７、およびＲ８、ならびにヒトｍＧｌｕＲ６と比較すると、ラットｍＧｌｕＲ５に対して少なくとも約５０倍優れた選択性を示すことが予測される。なおもさらなる態様において、開示される化合物は、ＩＣ$_{50}$を基準として、ラットｍＧｌｕ受容体Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ７、およびＲ８、ならびにヒトｍＧｌｕＲ６と比較すると、ラットｍＧｌｕＲ５に対して少なくとも約１００倍優れた選択性を示すことが予測される。さらに、開示される合成方法を使用して調製される化合物もまた、このような効果を示すことが予測される。
【０４１１】
７．抗不安挙動のマウスモデル：マウスにおけるビー玉埋め行動の阻害
【０４１２】
マウスが、ガラスのビー玉等の異物を床敷中深くに埋めるであろうことは、周知である（Ｄｅａｃｏｎ，Ｒ．Ｍ．Ｊ．Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ２００６，１，１２２－１２４）。低用量の抗不安剤ベンゾジアゼピンは、この挙動を阻害することが示されている（Ｎｊｕｎｇ'ｅ，Ｋ．；Ｈａｎｄｌｅｙ，Ｓ．Ｌ．Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１９９１，１０４，１０５－１１２、Ｂｒｏｅｋｋａｍｐ，Ｃ．Ｌ．；Ｒｉｊｋ，Ｈ．Ｗ．；Ｊｏｌｙ－Ｇｅｌｏｕｉｎ，Ｄ．；Ｌｌｏｙｄ，Ｋ．Ｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈ

ａｒｍａｃｏｌ．１９８６，１２６，２２３－２２９）。さらに、既知のｍＧｌｕ$_5$ＮＡＭ ＭＰＥＰ（３－（（２－メチル－４－チアゾリル）エチニル）－ピリジン）およびフェノバム（１－（３－クロロフェニル）－３－（１－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）尿素）は、このモデルにおいて有効である（Ｓｐｏｏｒｅｎ Ｗ．Ｐ．Ｊ．Ｍ．；Ｖａｓｓｏｕｔ Ａ．；Ｎｅｉｊｔ Ｈ．Ｃ；Ｋｕｈｎ Ｒ．；Ｇａｓｐａｒｉｎｉ Ｆ．；Ｒｏｕｘ Ｓ．；Ｐｏｒｓｏｌｔ Ｒ．Ｄ．；Ｇｅｎｔｓｃｈ Ｃ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．２０００，２９５，１２６７－１２７５、Ｎｉｃｏｌａｓ，Ｌ．Ｂ．；Ｋｏｌｂ，Ｙ．；Ｐｒｉｎｓｓｅｎ，Ｅ．Ｐ．Ｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２００６，５４７，１０６－１１５）。このアッセイは、比較的便利であることに加えて、これらの事実により、有用なインビボスクリーニングツールとなっている。

【０４１３】

用量の化合物を、ビヒクル（腹腔内投与については１０％Ｔｗｅｅｎ ８０、経口投与については０．５％メチルセルロース）中に懸濁し、激しくボルテックスを行い、Ｍａｓｔｅｒ Ｈｅａｔ Ｇｕｎ（Ｍａｓｔｅｒ Ａｐｐｌｉａｎｃｅ Ｃｏｒｐ．，Ｒａｃｉｎｅ，ＷＩ）で穏やかに加熱し、３７℃で３０分間超音波処理した。ｐＨを、０－１４ＥＭＤ片を使用して調べ、おおよそ７に調節した。全ての用量は、おおよそ１０ｍＬ／ｋｇで投与した。

【０４１４】

研究は、体重が３０～３５グラムの雄性のＨａｒｌａｎ ＣＤ－１マウス（Ｈａｒｌａｎ Ｓｐｒａｇｕｅ Ｄａｗｌｅｙ，Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）を使用して行った。対象を、１２時間の明／暗サイクル（午前６：００に点灯）下で、餌および水を自由に与えて、大型コロニー室に収容した。試験セッションは、午前１０：００～午後４：００の間に行った。全ての用量群は、１０匹以上のマウスから構成した。全ての実験は、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ８５－２３，ｒｅｖｉｓｅｄ １９８５）に記載の国立衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ）の動物取扱規則に準拠して行い、動物管理使用委員会（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ）によって承認されている。

【０４１５】

プレキシガラスのケージ（３２×１７×１４ｃｍ）を、大きな丸テーブルの上に配置した。マウスを、コロニー室から試験室に移し、３０分間慣らさせた。マウスを、ある用量の標準化合物（ＭＴＥＰ、２－メチル－４－（ピリジン－３－イルエチニル）チアゾール）または新規化合物で１５または３０分間前処理し、２．５ｃｍのＤｉａｍｏｎｄ Ｓｏｆｔ Ｂｅｄｄｉｎｇ（Ｈａｒｌａｎ Ｔｅｋｌａｄ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）の上に１２個の黒いビー玉（直径１４ｍｍ）を均等に配置した（互いにおよびケージの壁から、縦方向に６．４ｃｍおよび横方向に４．２５ｃｍで間隔をあけた）ケージに個別に入れた。新規化合物および比較物質を、全用量の化合物を各セッションで試験した、カウンターバランス設計において評価した。同じ用量を受容するマウスは、照明および背景の作用を制御するために、テーブルの反対側のケージに入れた。透明で、孔付きのプラスチック製の蓋を各ケージの上部に設置し、ビー玉を埋める量を３０分間隔で記録した。次いで、マウスをケージから出し、２／３を上回って床敷に覆われたという基準を使用して、埋められたビー玉の数を計数した。各セッションは、１．５ｍの三脚に設置されたＳｏｎｙの広角レンズを備えたＳｏｎｙ ＭｉｎｉＤＶビデオカメラでビデオテープに録画した。

【０４１６】

用量応答研究に対するデータを、群間の分散分析によって分析した。主要な用量効果があった場合、各用量群を、Ｄｕｎｎｅｔｔの比較法を使用してビヒクル対照群と比較した。計算は、ＪＭＰ ＩＮ ８（ＳＡＳ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｃａｒｙ，ＮＣ）統計ソフトウェアを使用して行い、ＳｉｇｍａＰｌｏｔ９（Ｓａｓｇｕａ，ＭＡ）を使用してグラ

フにした。

８．マウスにおけるビー玉埋めのＮ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－６－メチル－４－（ピリミジン－５－イルオキシ）ピコリンアミドによる阻害

【０４１７】

上述のビー玉埋めアッセイにおけるＮ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－６－メチル－４－（ピリミジン－５－イルオキシ）ピコリンアミドの用量応答活性を、図３および４に示し、これは、上述の通りに行われた。Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－６－メチル－４－（ピリミジン－５－イルオキシ）ピコリンアミドは、図中に「試験化合物」として示される。図３において、アッセイは、示される用量（ｍｇ／ｋｇ）で、動物の腹腔内（「ＩＰ」）注射を介することによって行った。本化合物の活性を、示される用量で、陽性対照化合物であるＭＴＥＰと比較する。

【０４１８】

図４において、アッセイは、示される用量（ｍｇ／ｋｇ）で、動物の経口（「ＰＯ」）投与によって行った。本化合物の活性を、示される用量で、陽性対照化合物であるＭＴＥＰと比較する。統計的に有意な結果（ｐ＜０．０５）は、棒の上のアスタリスクによって示される。

【０４１９】

Ｃ５７ＢＬ／６Ｊバックグラウンドで野生型およびＦｍｒ１ノックアウトマウスを使用した第２の組の実験もまた、図３に示される（１群当たりｎ＝１０～１２）。これらのマウスは、８～１２週齢であった。参照化合物（ＳＴＸ１０７）を、一晩撹拌した後、０．５％メチルセルロース中の用量（１０ｍｇ／ｋｇ－遊離塩基）で投与した（腹腔内、６０分の前処理）。試験化合物（２）を、０．５％ＭＣ中ｐＨ約６～７で投与し、試験の１５分前に経口投与した。埋める時間は、３０分であった。野生型およびノックアウト動物において、ビー玉埋めの阻害は、ビヒクルに対して、３および１０ｍｇ／ｋｇの治療群、ならびにＳＴＸ１０７陽性対照で観察された。

９．マウスにおけるビー玉埋めのＮ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）－６－メチルピコリンアミドによる阻害

【０４２０】

上述のビー玉埋めアッセイにおけるＮ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）－６－メチルピコリンアミドの用量応答活性を、図５および６に示し、これは、上述の通りに行われた。図中の「試験化合物」としてのＮ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－４－（（５－フルオロピリジン－３－イル）オキシ）－６－メチルピコリンアミド。図５において、アッセイを、示される用量（ｍｇ／ｋｇ）で、動物の腹腔内（「ＩＰ」）注射を介することによって行った。本化合物の活性を、示される用量で、陽性対照化合物であるＭＴＥＰと比較する。図６において、アッセイを、示される用量（ｍｇ／ｋｇ）で、動物の経口（「ＰＯ」）投与によって行った。本化合物の活性を、示される用量で、陽性対照化合物であるＭＴＥＰと比較する。統計的に有意な結果（ｐ＜０．０５）は、棒の上のアスタリスクによって示される。

【０４２１】

図３に記載のものに類似の条件下での第２の組の実験もまた、図６に示される。これらの実験は、試験化合物１（１０％Ｔｗｅｅｎ８０／０．５％ＭＣ中、ｐＨ約６～７、試験の１５分前に経口投与した）を採用した。野生型およびノックアウト動物におけるこの実験において、阻害は、ビヒクルに対して、３０ｍｇ／ｋｇおよび両方の遺伝子型に対する陽性対照群において、ならびに１０ｍｇ／ｋｇノックアウト動物で観察された。

【０４２２】

図７Ａは、図７Ｂおよび７Ｃに示されるＦｖＢ Ａｕｄｉｏｇｅｎｉｃ Ｓｅｉｚｕｒｅ（ＡＧＳ）研究において使用された化合物の構造を示す。この研究は、当該技術分野で既知であり、例えば、Ｍｕｓｕｍｅｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｎ

ｅｕｒｏｌｏｇｙ，２０３（１）：２３３－２４０（Ｊａｎｕａｒｙ　２００７）、およびＹａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２００５　４９（７）：１０５３－１０６６（Ｄｅｃｅｍｂｅｒ　２００５）に記載されている。これらの研究は、ＦｖＢ野生型およびＦｍｒ１ノックアウトの雄性マウス（６２日齢）を採用し、ビヒクルまたは０．５％メチルセルロース（Ｐｈａｒｍａｔｅｋ　Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）中の試験化合物のいずれかを、１、３、または１０ｍｇ／ｋｇ（１日１回、１５分の強制経口投与、１０ｍｌ／ｋｇ）の投与量で投与した。これらの研究において、２を上回るＡＧＳスコアを有する動物は、発作が陽性であると見なした。３つの投与量レベルのそれぞれが、ノックアウトマウスにおける発作の発生を低減させるのに効果的であった。

【０４２３】

図８Ａは、図８Ｂおよび８Ｃに示される第２の組のＡＧＳ研究において使用された化合物の構造を示す。これらの研究において、試験化合物は、３、１０、および３０ｍｇ／ｋｇの投与量で投与した。

【０４２４】

図９Ａ～９Ｂは、試験化合物（３）に対する選択された薬理学データを示し、その構造は図９Ａに示される。これらの研究は、当該技術分野において既知の方法に従って行った。研究中、投与（１０ｍｇ／ｋｇ、経口）１時間後のこの化合物の脳内濃度は、６１７ｎＭであり（ｎ＝２）、投与（１０ｍｇ／ｋｇ、経口）１時間後の血漿濃度は、８４３±３０８ｎＭであった（ｎ＝４、Ｂ／Ｐ＝０．７３）。図９Ｃは、上述のものに類似の方法に従って行われたビー玉埋め研究の結果を示す。

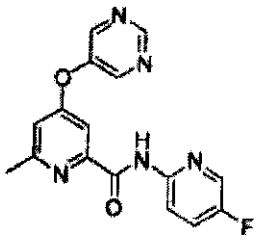
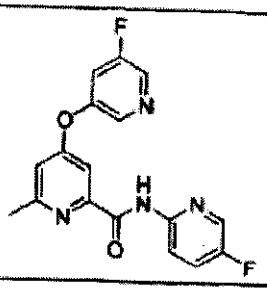
【０４２５】

同様に、図１０Ａは、４つの試験化合物の例示的な薬理学的データを示し、図１０Ｂは，この化合物の投与後に得られたビー玉埋めのデータを示す。

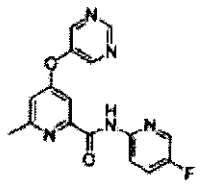
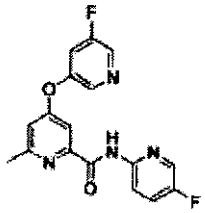
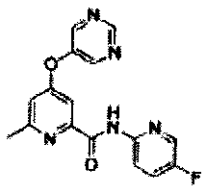
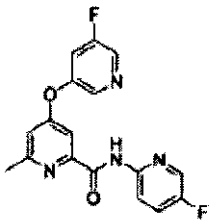
【０４２６】

さらなる物理化学的および薬理学的データを、試験化合物１および２（本明細書に記載される化合物（１１）および（２））について、以下の表２～４に提供する。これらのデータは、当該技術分野で既知の標準的な手順を使用して得られた。

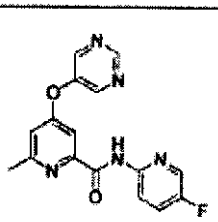
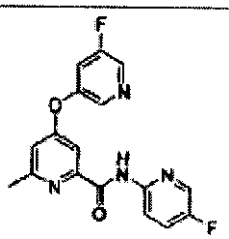
【表２】

構造		
分子量	325	342
cLogP	1.77	2.53
mGluR5 IC_{50} (nM)	7.8 ± 1.4 NAM	3.4 ± 0.4 NAM
溶解度	205 μg/mL SGF, pH 1.6 47 μg/mL FaSSIF, pH 6.5	70 μg/mL SGF, pH 1.6 7 μg/mL FaSSIF, pH 6.5
透過性/流出	高いと予測、流出なし	高いと予測、流出なし
ヒト PPB、%	91.4	98.5

【表３】

	ラット IV/PO					
	CL (mL/分/kg)	$t_{1/2}$ (時間)	V_{ss} (L/kg)	PO T_{max} (時間)	PO C_{max} (nM)	F (%)
	19.2	0.47	1.78	0.5	2170	30-76
	9.15	4.7	1.89	1.5	3330	67-75
	カニクイザル IV/PO					
	CL (mL/分/kg)	$t_{1/2}$ (時間)	V_{ss} (L/kg)	PO T_{max} (時間)	PO C_{max} (nM)	F (%)
	15.4	6.04	2.50	3.0	858	42-45
	13.2	9.38	3.95	2.0	1360	25-45

【表４】

								
mGluR5 IC_{50} (nM)	7.8 ± 1.4				3.3 ± 0.6			
マウス BHB(%)	92.2				98.5			
マウス PO PK	10 mg/kg				10 mg/kg			
時間 (時間)	0.25	0.5	1	3	0.25	0.5	1	3
血漿中濃度 (nM)	33.2	77.4	定量限界未満	定量限界未満	48.3	30.7	定量限界未満	3.2
脳内濃度 (nM)	195	345	9.9	9.2	176	143	定量限界未満	19.6
遊離脳内濃度 (nM)	15.2	26.9	0.8	0.7	2.6	2.1	—	0.3
脳内対血漿中比	5.9				4.7			

【０４２７】

図１１は、抗不安または不安惹起の化合物について試験することが可能な高架式十字迷路を採用した研究の結果を示す。試験化合物（１）および（２）を、この図に記載される１０ｍｇ／ｋｇおよび３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。３０ｍｇ／ｋｇ用量の各試験化合物は、オープンアームに滞在した時間に、統計的に有意な増加をもたらすことが示された。総移動距離の測定では、１０および３０ｍｇ／ｋｇの両方の用量の化合物（１）が、統計的に有意な有益な効果を有し、３０ｍｇ／ｋｇ用量の化合物（２）も同様であった。

１０．予測されるインビボ効果

【０４２８】

開示される化合物のインビボ効果の以下の例は、予測上のものである。開示される化合物のインビボ効果を評価するための研究方法の典型的な例は、以下の通りである。

【０４２９】

一般に、臨床的に意義のある抗精神病薬（定型および非定型の両方）は、前臨床挙動チャレンジモデルにおける有効性を示す。前述の実施例に記載の化合物のインビボ効果は、ストレスおよび不安症のモデル（例えば、本明細書に記載のビー玉埋めアッセイ、または代替として、齧歯類における高架式十字迷路、ショックプローブ埋め、社会的交流、受動的回避、オープンフィールド行動、高架式十字迷路、Ｙ字迷路、ホールボード試験、およびストレス誘発性異常高熱のモデル）、嗜癖行動のモデル（例えば、ラットにおける薬物関連のきっかけによるエタノール探索行動の回復、または長期エタノール消費ラットにおけるアルコール剥奪効果）、ならびにＦＭＲ１ノックアウトマウスまたはＦＭＲ１トランスジェニックマウスにおける脆弱Ｘ表現型の逆転または改善（例えば、聴原発作に対する感受性、学習障害、および樹状突起棘の成長異常）等、当業者に既知の代謝型グルタミン酸受容体機能不全と関連する障害の種々の動物モデルにおいて示されることが予想される

。これらのモデルは、典型的に、マウス等の齧歯類において行われるが、研究の目的に便宜的な他の動物種において行われてもよい。

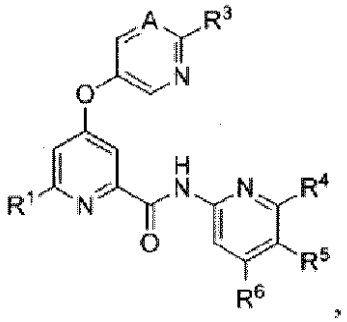
【０４３０】

本明細書に開示される化合物、生成物、および組成物は、ストレスおよび不安症のモデル（例えば、本明細書に記載のビー玉埋めアッセイ、または代替として、齧歯類における高架式十字迷路、ショックプローブ埋め、社会的交流、受動的回避、オープンフィールド行動、高架式十字迷路、Ｙ字迷路、ホールボード試験、およびストレス誘発性異常高熱のモデル）、嗜癖行動のモデル（例えば、ラットにおける薬物関連のきっかけによるエタノール探索行動の回復、または長期エタノール消費ラットにおけるアルコール剥奪効果）、ならびにＦＭＲ１ノックアウトマウスまたはＦＭＲ１トランスジェニックマウスにおける脆弱Ｘ表現型の逆転または改善（例えば、聴原発作に対する感受性、学習障害、および樹状突起棘の成長異常）等、当業者に既知の代謝型グルタミン酸受容体機能不全と関連する障害の種々の動物モデルにおいて、インビボで効果を示すことが予想される。これらのモデルは、典型的に、マウス等の齧歯類において行われるが、研究の目的に便宜的な他の動物種において行われてもよい。

【０４３１】

例えば、式

【化８５】



によって表される構造を有し、

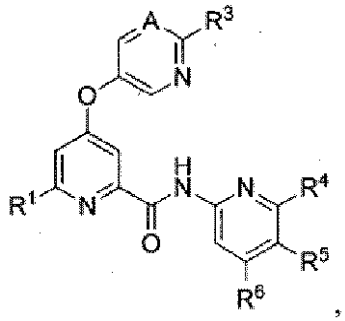
式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩は、このようなインビボ効果を示すことが予想される。さらに、開示される合成方法を使用して調製される化合物もまた、このようなインビボ効果を示すことが予測される。

１１．予測上の薬学的組成物例

【０４３２】

これらの実施例全体を通じて使用される「活性成分」は、式

【化８６】



によって表される構造を有し、
式中、Ａは、ＣＲ[2]またはＮであり、Ｒ[1]は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[2]は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、１つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。錠剤、懸濁液、注射液、および軟膏での開示される本発明の化合物の製剤についての以下の例は、予測上のものである。本発明の製剤についての調合の典型的な例は、以下の通りである。

ａ．錠剤

【０４３３】

錠剤は、次のように調製することができる。

構成成分	量
活性成分	5～50mg
第二リン酸カルシウム	20mg
ラクトース	30mg
滑石	10mg
ステアリン酸マグネシウム	5
ジャガイモデンプン	総重量が200mgになるように添加

【０４３４】

この実施例において、活性成分は、同量の本発明による化合物のうちのいずれか、特に、同量の例示された化合物のうちのいずれかと置き換えることができる。

ｂ．懸濁液

【０４３５】

水性懸濁液は、各１ミリリットルが、１～５ｍｇの活性化合物のうちの１つ、５０ｍｇのカルボキシメチルセルロースナトリウム、１ｍｇの安息香酸ナトリウム、５００ｍｇのソルビトール、および水１ｍｌを含有するように、経口投与のために調製される。

ｃ．注射液

【０４３６】

非経口組成物は、１．５重量％の本発明の活性成分を、水中１０体積％のポリエチレングリコール中で撹拌することによって調製する。

d．軟膏

【０４３７】

軟膏は、次のように調製することができる。

構成成分	量
活性成分	5～1000mg
ステアリルアルコール	3g
ラノリン	5g
白色ワセリン	15g
水	総重量が100mgになるように添加

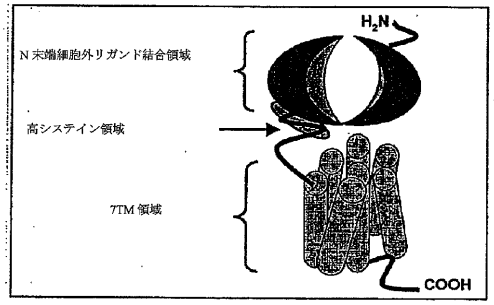
【０４３８】

この実施例において、活性成分は、同量の本発明による化合物のうちのいずれか、特に、同量の例示された化合物のうちのいずれかと置き換えることができる。

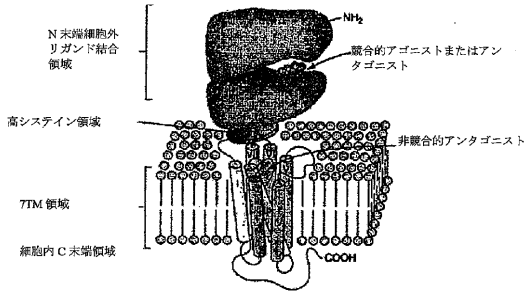
【０４３９】

本発明の範囲または精神から逸脱することなく、種々の修正および変形が本発明に行われ得ることは、当業者には明らかであろう。本発明の他の実施形態は、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践から、当業者に明らかとなろう。本明細書および実施例は、例示的なものにすぎず、本発明の真の範囲および精神は、次の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

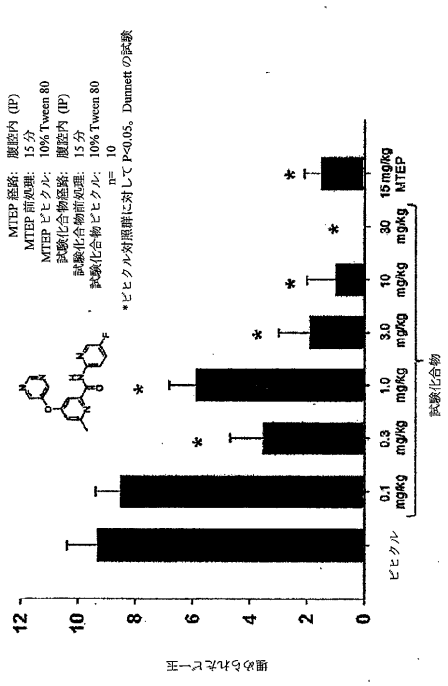
【図１】



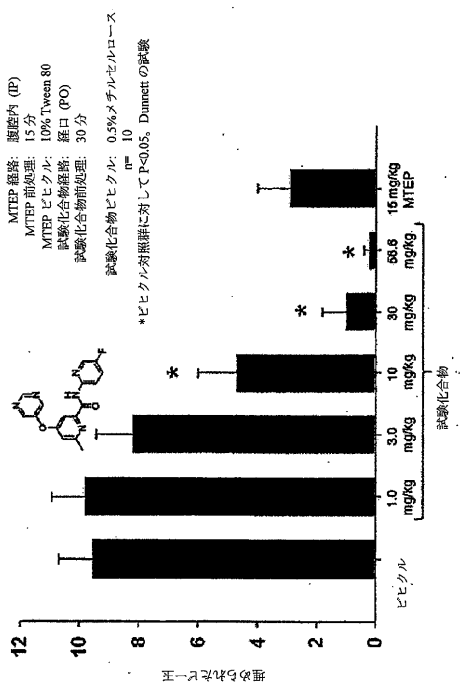
【図２】



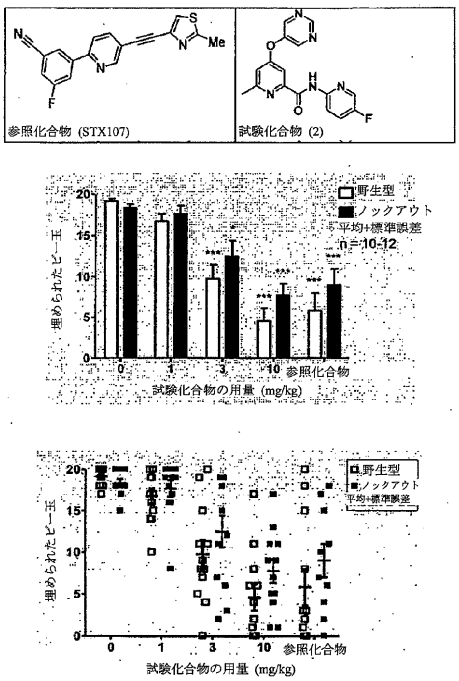
【図３】



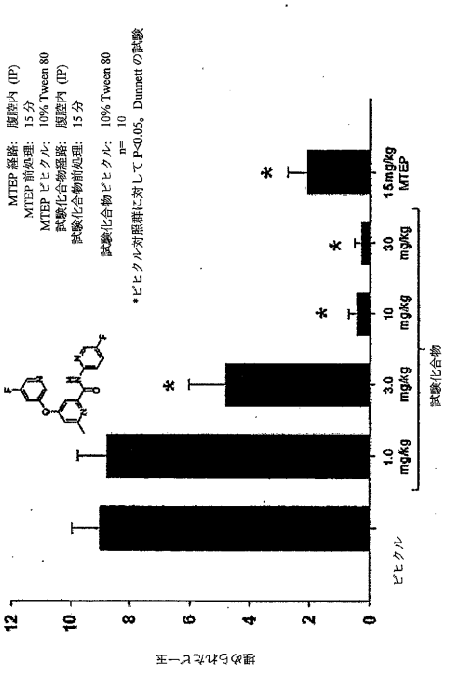
【図４－１】



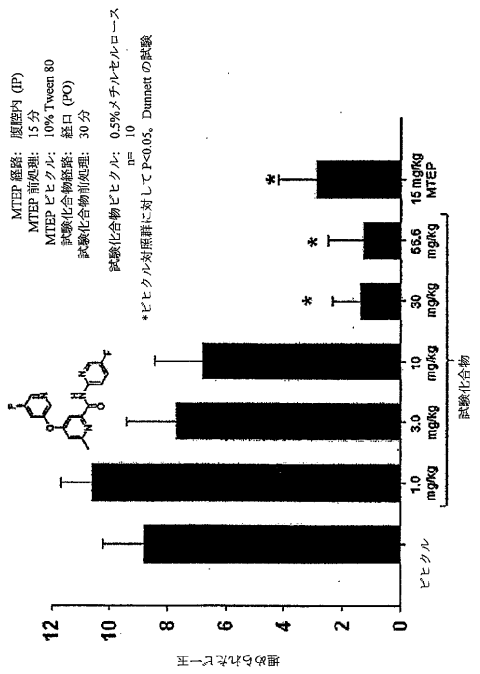
【図４－２】



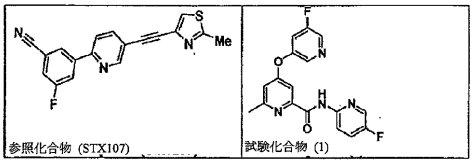
【図５】

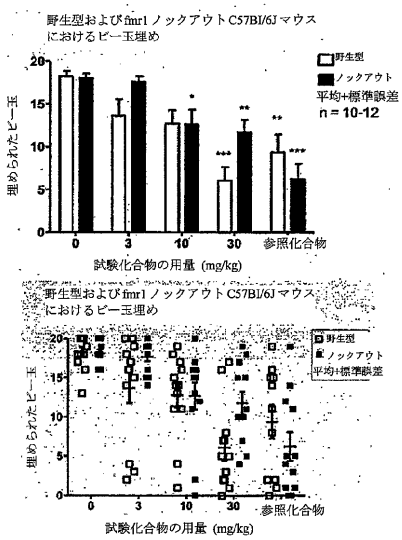


【図６－１】

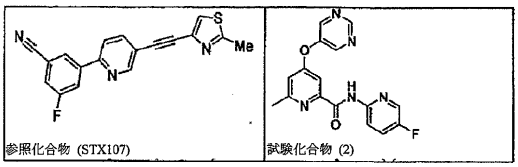


【図６－２】

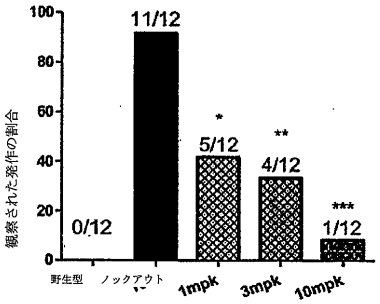




【図７Ａ】

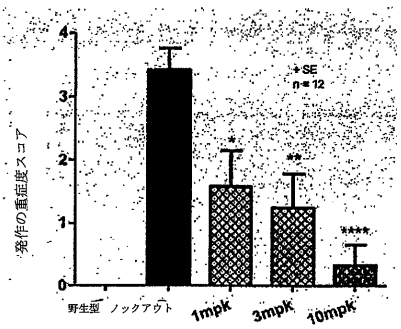


【図７Ｂ】



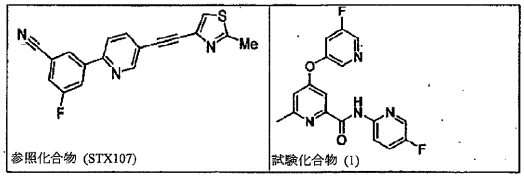
SSS	発作の種類
1	ワイルドランニング(WR)
2	間代発作
3	強直発作
4	呼吸停止

【図７Ｃ】

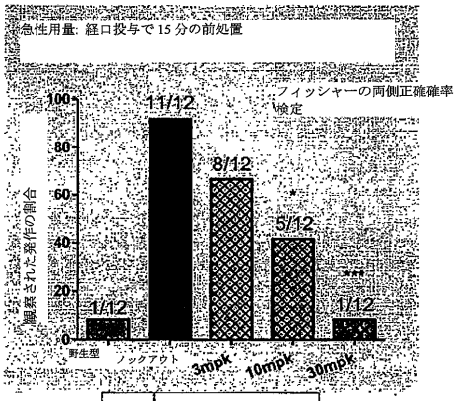


SSS	発作の種類
1	ワイルドランニング(WR)
2	間代発作
3	強直発作
4	呼吸停止

【図８Ａ】

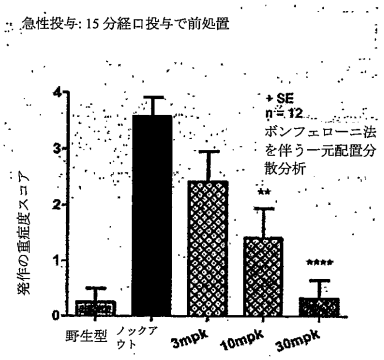


【図８Ｂ】



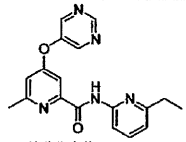
SSS	発作の種類
1	ワイルドランニング(WR)
2	間代発作
3	強直発作
4	呼吸停止

【図８Ｃ】



SSS	発作の種類
1	ワイルドランニング(WR)
2	間代発作
3	強直発作
4	呼吸停止

【図９Ａ】

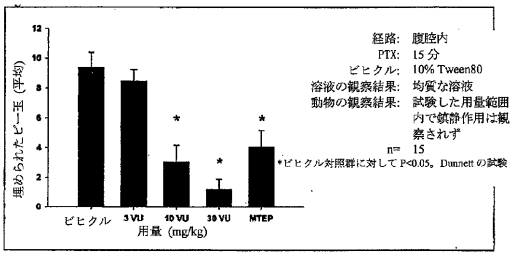


キーデータ	
MW	**335**
cLogP	**2.80**
mGluR5 IC_{50} (nM)	**11 (n=2)**
タンパク質結合 (結合した割合)	
ヒト PPB	**96.6**
ラット PPB	**97.3**
CYP450 阻害 (μM 単位での IC_{50} 値)	
CYP3A4	**> 30**
CYP2D6	**> 30**
CYP2C9	**1.8**
CYP1A2	**0.89**

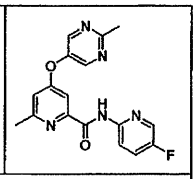
【図９Ｂ】

ラットPKデータ	
半減期	404
MRT	80
クリアランス	43.8
V_{ss}	6.6
PO C_{max}	2250
バイオアベイラビリティ	39

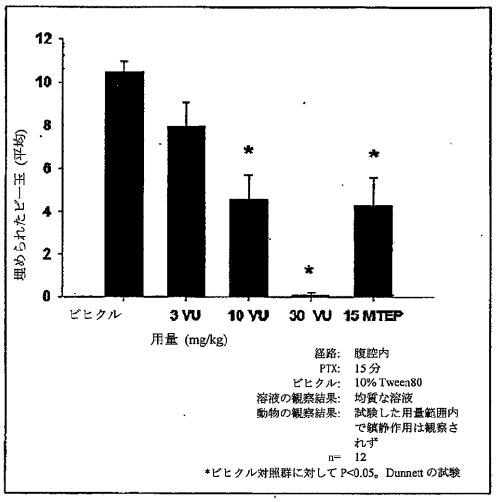
【図９Ｃ】



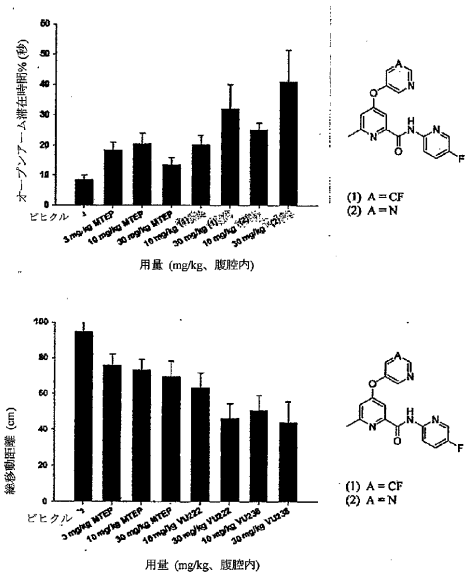
【図１０Ａ】

構造 (試験化合物 4)	
計算した特性	
MW　cLogP	339
インビトロでの薬理学	
mGluR5 IC_{50} (nM)	36 (n=2)
タンパク質結合 (結合した割合)	
ヒト血漿　マウス脳	
CYP450 阻害プロファイル (μM 単位での IC_{50} 値)	
3A4　2D6 2C9　1A2	
ラット IV PK (1.0 mg/kg)	
半減期 (分)	229
クリアランス (mL/分/kg)	
V_{ss} (L/kg)	1.2
ラット PO スナップショット PK (10 mg/kg –1 時間の時間点)	
全身血漿濃度 (nM)	4820
脳内濃度 (nM)	3220

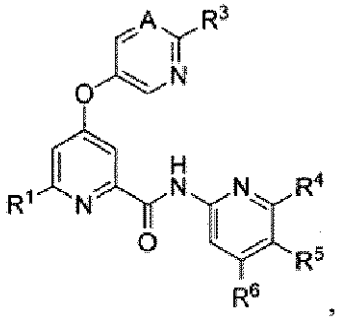
【図１０Ｂ】



【図１１】



【手続補正書】
【提出日】平成28年7月22日(2016.7.22)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式
【化１】



,

によって表される構造を有し、

式中、Ａは、ＣＲ^{2}またはＮであり、

Ｒ^{1}は、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ３ポリハロアルキル、およびＣ３シクロアルキルから選択される、化合物、

またはその薬学的に許容される塩であって、

前記化合物は、グルタミン酸塩に対するｍＧｌｕＲ５応答の部分的または全面的阻害を、前記化合物の非存在下でのグルタミン酸塩に対する前記応答と比較して、前記化合物の存在下で、ラットｍＧｌｕＲ５をトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓細胞における非最大濃度のグルタミン酸塩に対する応答の減少として、示す、
化合物またはその薬学的に許容される塩。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*1/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/14		
Ａ６１Ｐ	*3/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04		
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*7/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/10		
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*21/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/02		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04		
Ａ６１Ｐ	*25/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/06		
Ａ６１Ｐ	*25/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08		
Ａ６１Ｐ	*25/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14		
Ａ６１Ｐ	*25/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16		
Ａ６１Ｐ	*25/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18		
Ａ６１Ｐ	*25/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20		
Ａ６１Ｐ	*25/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22		
Ａ６１Ｐ	*25/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24		
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*25/30*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/30		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ｃ０７Ｄ	*401/14*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/14		
Ｃ０７Ｂ	*61/00*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｂ	61/00	３００	

(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治
(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重
(72)発明者 コーン ピー ジェフリー
アメリカ合衆国 テネシー州 ３７０２７ ブレントウッド グレー ポワント コート ９０１２
(72)発明者 リンズレイ クレイグ ダブリュー
アメリカ合衆国 テネシー州 ３７０２７ ブレントウッド ブライアリー コート ４０１
(72)発明者 エミット カイル エー
アメリカ合衆国 テネシー州 ３７１７４ スプリング ヒル ポートビュー ドライブ １９３６
(72)発明者 ロドリゲス アリス エル
アメリカ合衆国 テネシー州 ３７２０５ ナッシュビル ブラウンリー ドライブ ７１９
(72)発明者 フェルツ アンドリュー エス
アメリカ合衆国 テネシー州 ３７２０４ ナッシュビル コードウェル レーン １００６
(72)発明者 ジョーンズ キャリー ケー

アメリカ合衆国　テネシー州　３７２１２　ナッシュビル　トゥエンティーファースト　アベニュー　サウス　２００９　アパートメント　３０３
(72)発明者　ベイツ　ブリットニー　エス
アメリカ合衆国　テネシー州　３７２１５　ナッシュビル　リチャード　ジョーンズ　ロード　２０１１　アパートメント　イー－５
(72)発明者　チャウダー　ブライアン　エー
アメリカ合衆国　テネシー州　３７１６７　スマーナ　ホーリーウェル　コート　１２２

Ｆターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA06 BA53 BA58 BB10 CA01 CA02
CA03 CA39 CA41 CB10 DA01 DA41 DB10 EA02
4C063 AA03 BB08 CC29 DD12 EE01
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA021 ZA051 ZA061 ZA081 ZA111 ZA121
ZA151 ZA161 ZA181 ZA681 ZA691 ZA701 ZA941 ZA961 ZB261 ZC021
ZC331 ZC351 ZC391 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC42 GA07 GA08 MA01 MA04
NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16
ZA18 ZA68 ZA69 ZA70 ZA94 ZA96 ZB26 ZC02 ZC33 ZC35
ZC39 ZC75
4H039 CA70 CD20

【外国語明細書】
2016169231000001.pdf