

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-508413

(P2013-508413A)

(43) 公表日 平成25年3月7日(2013.3.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 207/48 (2006.01)	C O 7 D 207/48 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 6 9
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 8 6
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12	
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 129 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-535430 (P2012-535430)	(71) 出願人	511183973
(86) (22) 出願日	平成22年10月22日 (2010.10.22)		ヴァンダービルト ユニバーシティー
(85) 翻訳文提出日	平成24年6月13日 (2012.6.13)		VANDERBILT UNIVERSITY
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/053837		アメリカ合衆国、テネシー 37240、
(87) 国際公開番号	W02011/050316		ナッシュビル、カーkland ホール 305
(87) 国際公開日	平成23年4月28日 (2011.4.28)		305 Kirkland Hall,
(31) 優先権主張番号	61/254,062		Nashville, Tennessee
(32) 優先日	平成21年10月22日 (2009.10.22)		37240, U. S. A.
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100065248
(31) 優先権主張番号	61/292,725		弁理士 野河 信太郎
(32) 優先日	平成22年1月6日 (2010.1.6)	(74) 代理人	100159385
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 甲斐 伸二
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 mGluR4 アロステリック増強剤、組成物、および神経機能不全を治療する方法

(57) 【要約】

代謝型グルタメート受容体サブタイプ4(mGluR4)のアロステリック増強剤 / 正のアロステリック調節剤として有用なピロール化合物 ; 該化合物を作るための合成方法 ; 該化合物を含む医薬組成物 ; ならびに該化合物を、例えば、神経および精神障害またはグルタメート機能不全に関連するその他の疾患状態を治療するときに用いる方法。

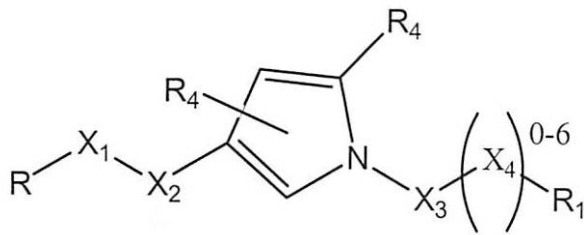
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(I)

10

(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され

；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

20

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

30

R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択される)で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つを、哺乳類における神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全または $mGluR4$ 活性に関連するその他の疾患状態を治療する方法。

40

【請求項 2】

哺乳類がヒトである請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記機能不全がパーキンソン病である請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記機能不全が、統合失調症、精神病、「統合失調症-領域」障害、うつ病、双極性障害、認知障害、譫妄、健忘障害、不安障害、注意障害、肥満、摂食障害、または $NMDA$ 受容体関連障害である請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記機能不全が、パーキンソン病；不安神経症；アルコール摂取後の運動作用；神経運

50

命拘束およびニューロンの生存；てんかん；またはある種の癌、例えば髄芽腫、炎症（例えば、多発性硬化症）および代謝性障害（例えば、糖尿病）およびmGluR4受容体が関与するグルタメート作動性機能不全および疾患に関連する味覚増強である請求項1に記載の方法。

【請求項6】

投与工程の前に、哺乳類が前記機能不全であると診断されている請求項1の方法。

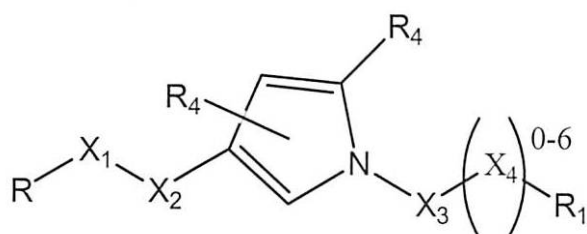
【請求項7】

前記機能不全の治療の必要性を有する哺乳類を特定する工程をさらに含む請求項1の方法。

【請求項8】

対象物のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な投薬量および量で、式：

【化2】



(I)

（式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体（具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む）、および $COOH$ から選択される）で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つを対象物に投与する工程を含む、対象物のmGluR4活性を増強する方法。

【請求項9】

対象物が哺乳類である請求項8に記載の方法。

【請求項10】

10

20

30

40

50

対象物がヒトである請求項8に記載の方法。

【請求項 1 1】

対象物が、投与工程の前にmGluR4受容体活性の増強が必要と診断されている請求項8に記載の方法。

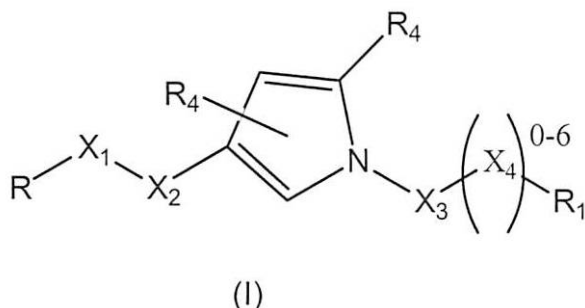
【請求項 1 2】

mGluR4受容体活性の増強の必要性を有する対象物を特定する工程をさらに含む請求項8に記載の方法。

【請求項 1 3】

少なくとも一つの細胞のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な量で、式：

【化 3】



10

(式中、

20

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、NH、 NR_4 、S、SO、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、NH、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、S、SO、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され；

30

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択される)で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つを少なくとも一つの細胞に接触させる工程を含む、少なくとも一つの細胞のmGluR4活性を増強する方法。

40

【請求項 1 4】

細胞が哺乳類の細胞である請求項13に記載の方法。

【請求項 1 5】

細胞がヒトの細胞である請求項13に記載の方法。

【請求項 1 6】

50

細胞が接触工程の前に対象物から分離されている、請求項13に記載の方法。

【請求項 17】

対象物が哺乳類である請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

対象物がヒトである請求項16に記載の方法。

【請求項 19】

接触が対象物への投与によってである請求項16に記載の方法。

【請求項 20】

化合物が約 1.0×10^{-5} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項13に記載の方法。

【請求項 21】

化合物が約 1.0×10^{-6} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項13に記載の方法。

【請求項 22】

化合物が約 1.0×10^{-7} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項13に記載の方法。

【請求項 23】

化合物が約 1.0×10^{-8} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項13に記載の方法。

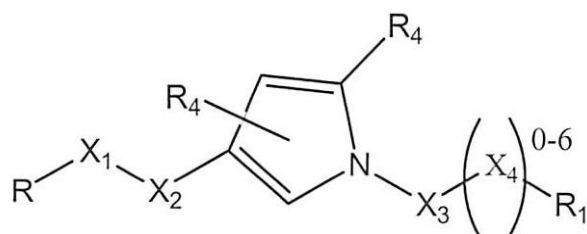
【請求項 24】

化合物が約 1.0×10^{-9} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項13に記載の方法。

【請求項 25】

式：

【化 4】



(I)

(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、NH、 NR_4 、S、SO、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、NH、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、S、SO、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、

SO₂NR₁R₂、OC₁₋₆アルキル、CF₃、OCF₃、OCOCH₃、CO、-COO-、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択される)で表される構造を有する化合物、またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体。

【請求項 26】

R₁が、H、ハロゲン、CF₃、OCF₃、OCF₂、C₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、C₁₋₆シクロアルキル、O-CO-CH₃で任意に置換された、アリールかヘテロアリールである請求項25に記載の化合物。

【請求項 27】

R₁が、1個以上のR₄で任意に置換されたCR₂R₃アリール、1個以上のR₄で任意に置換されたCR₂R₃ヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環である請求項25に記載の化合物。

10

【請求項 28】

前記ヘテロアリールが置換または非置換であり、フラン、ピリジン、チアゾール、ピリミジンから選択される請求項26に記載の化合物。

【請求項 29】

前記ヘテロアリールが置換または非置換の2-ピリジルである請求項26に記載の化合物。

【請求項 30】

前記2-ピリジルが少なくとも1個のハロゲンおよび/または少なくとも1個のC₁₋₆アルキルで置換されている請求項28に記載の化合物。

20

【請求項 31】

R₁が、置換または非置換であり、フラン、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、チアジアゾール、フェニルまたはフランから選択される請求項26に記載の化合物。

【請求項 32】

R₁が、置換または非置換であり、アリールまたはヘテロアリールから選択される請求項25に記載の化合物。

【請求項 33】

R₁が、置換または非置換であり、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される請求項32に記載の化合物。

30

【請求項 34】

R₁がフェニルであり、次の：H、ハロゲン、CN、CF₃、C₁₋₆アルキル、OCF₃、C₃₋₁₀シクロアルキルの少なくとも一つまたはそれらのいずれかの組合せで任意に置換されている請求項33に記載の化合物。

【請求項 35】

R₁が、置換または非置換であり、フェニル、シクロアルキル、ピリジン、アルキル、フラン、酢酸誘導体、酢酸t-ブチルエステル、酢酸メチルエステル、チオフエン、ベンゾジオキソール、イソキノリン、ピロリジン-ジオン、ピロリジン-オン、モルホリン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ベンゾフラン、ベンゾジオキセピン、ベンズオキサジン、ベンゾジオキシン、ベンゾチアゾール、キノリン-2-オン、クロマンおよびベンゾフランから選択される請求項32に記載の化合物。

40

【請求項 36】

R₁が、次の：H、ハロゲン、CN、CF₃、C₁₋₆アルキル、OCF₃、C₃₋₁₀シクロアルキル、O-CO-CH₃、O-C₁₋₆アルキル、OCF₂、CO、-COOH、-COO-の少なくとも一つまたはそれらのいずれかの組合せで任意に置換されている請求項32に記載の化合物。

【請求項 37】

X₁がCOであり、X₂がNHであり、X₃がSO₂であり、存在するときX₄がCR₁R₂、COOR₄、CR₄R₄である請求項25に記載の化合物。

【請求項 38】

X₁がCOであり、X₂がNHであり、X₃がSO₂であり、存在するときX₄がCR₄R₄である請求項25

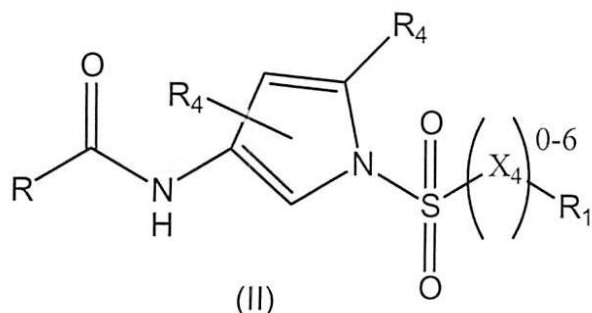
50

に記載の化合物。

【請求項 39】

次の式：

【化 5】



10

(式中、

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、SO₂、CH₂、CR₂R₃、CR₂R₂、COOR₄、CR₄R₄、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；

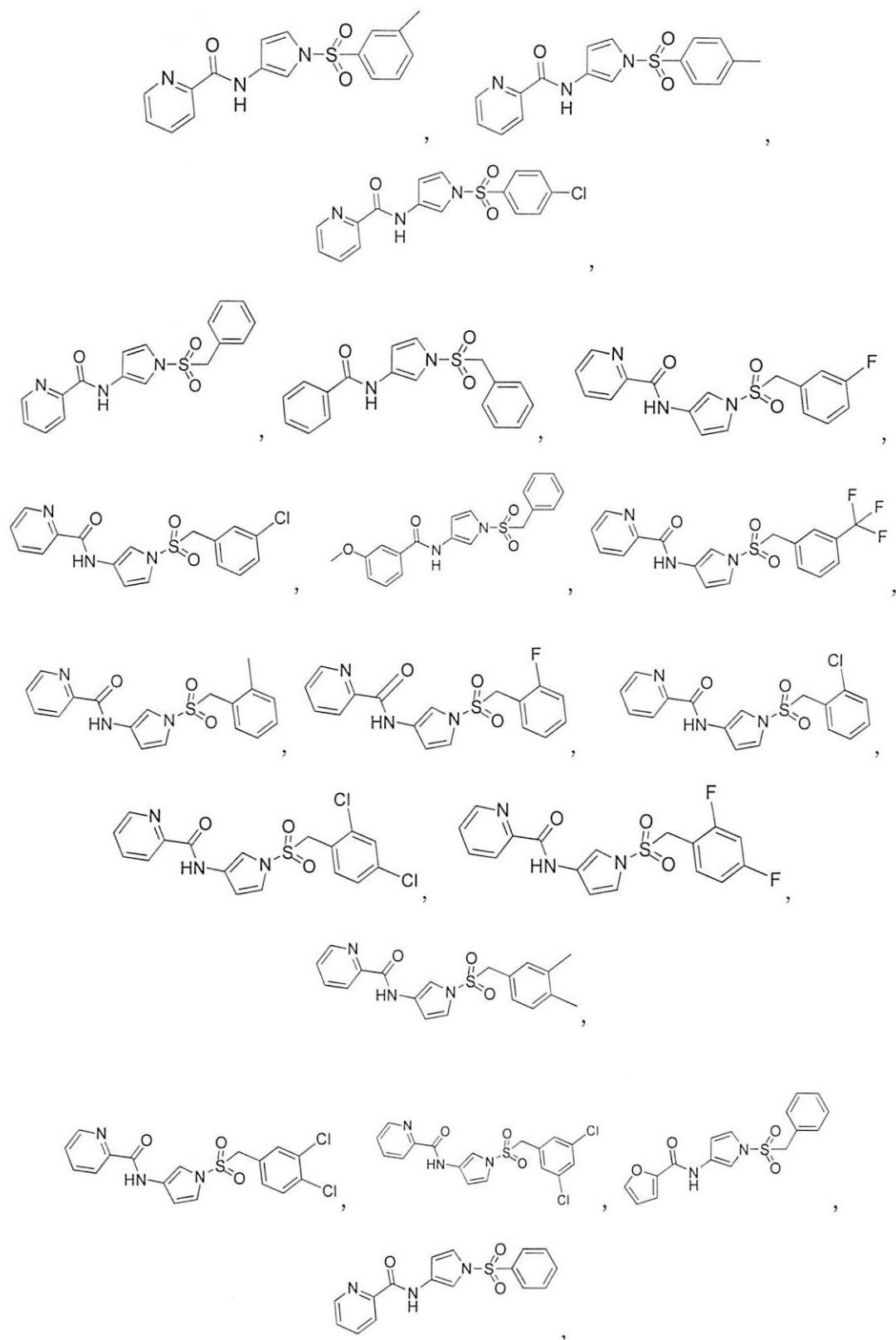
R_4 は、H、OH、NR₁R₂、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、CN、CONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、OC₁₋₆アルキル、CF₃、OCF₃、OCOCH₃、CO、-COO-、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択される)の請求項25に記載の化合物。

20

【請求項 40】

次の式：

【化 6 - 1】



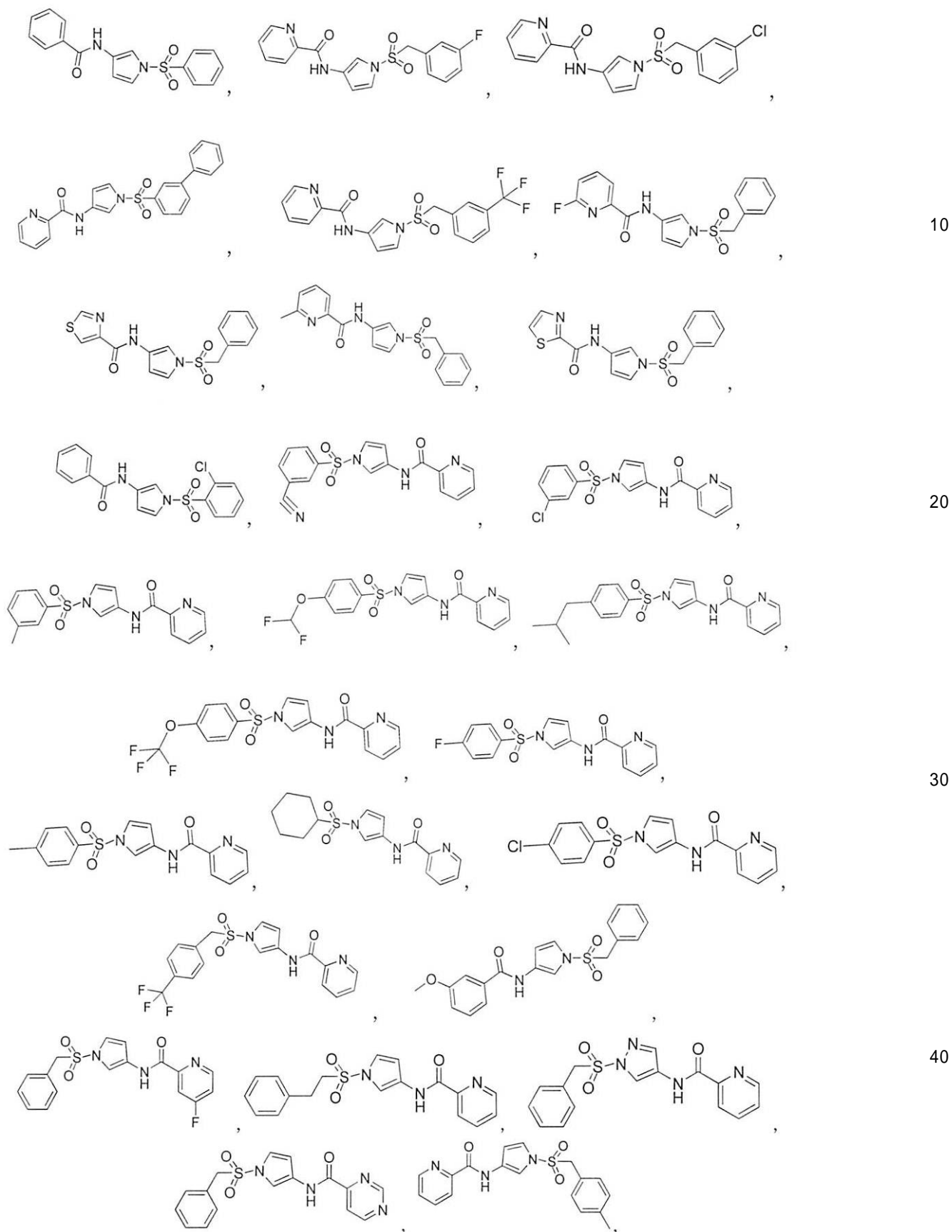
10

20

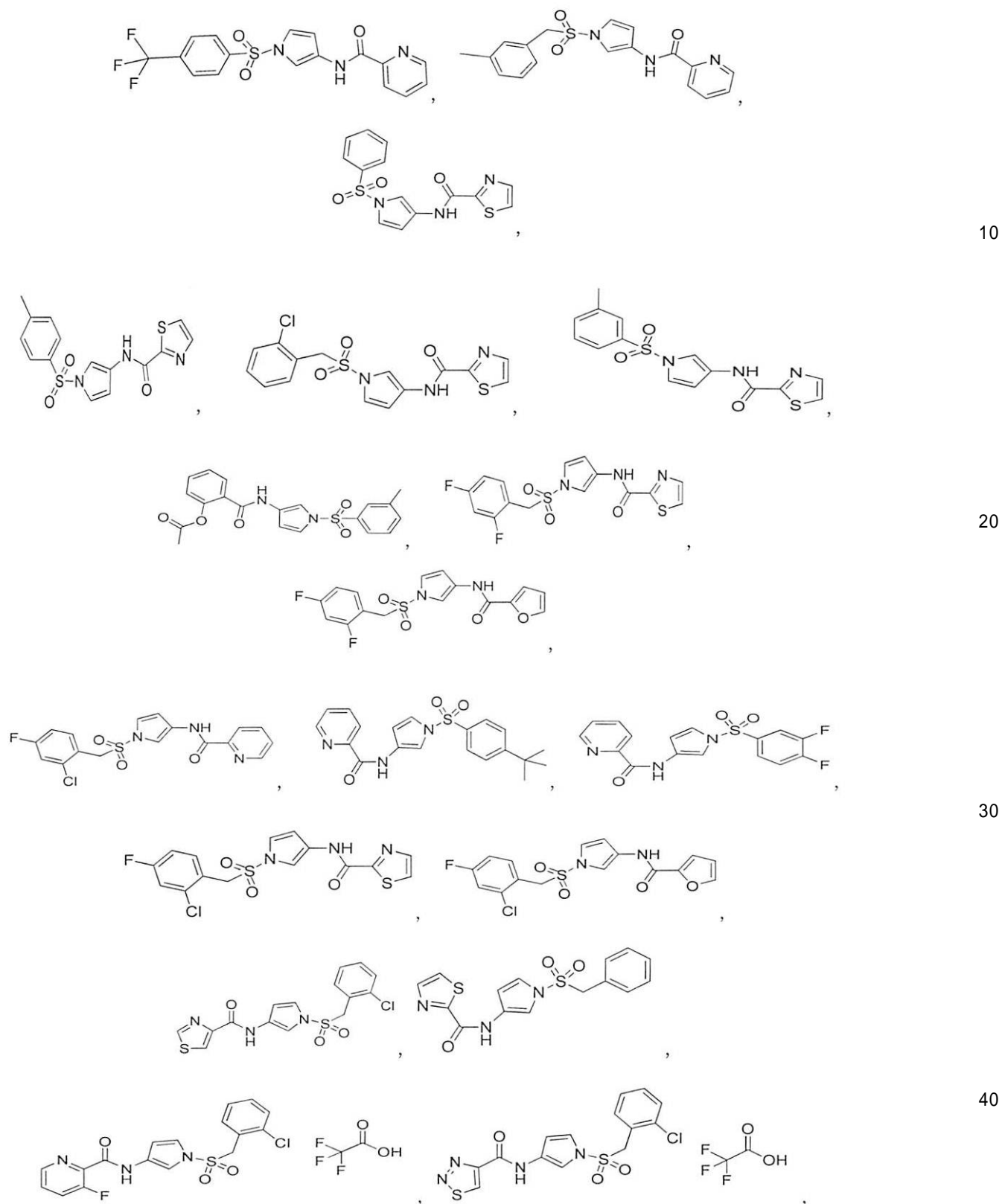
30

40

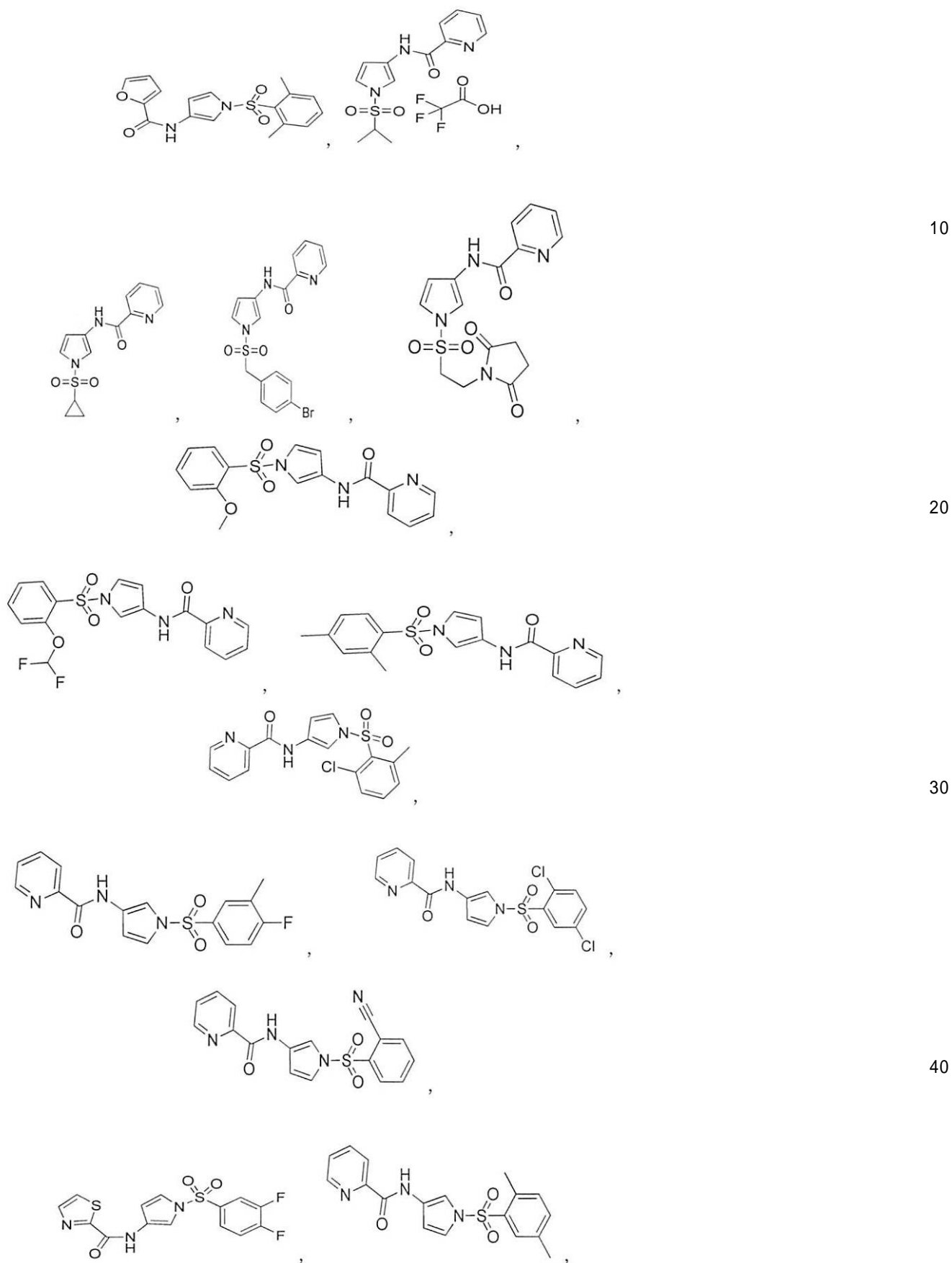
【化 6 - 2】



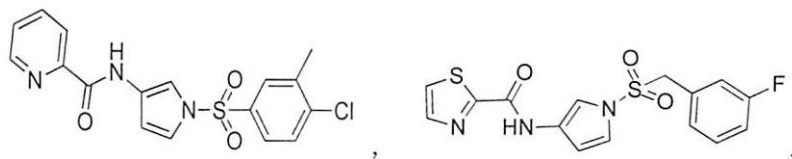
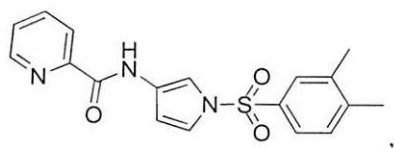
【化 6 - 3】



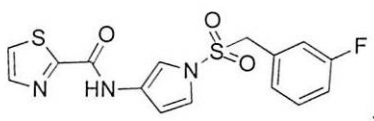
【化 6 - 4】



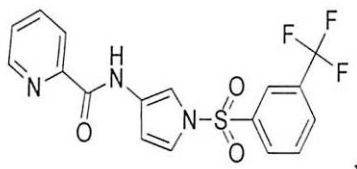
【化 6 - 5】



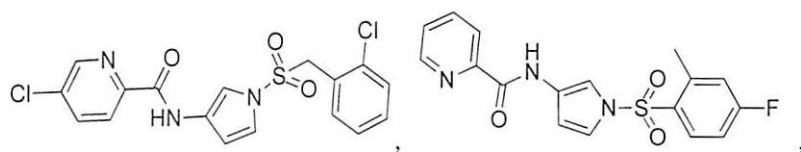
,



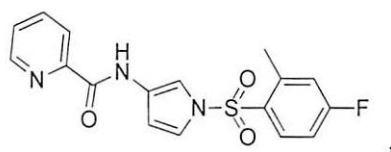
10



,

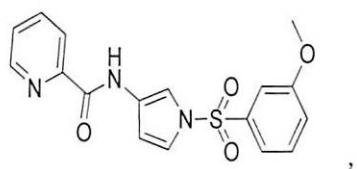


,

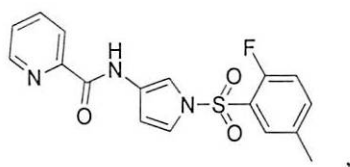


,

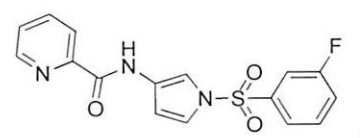
20



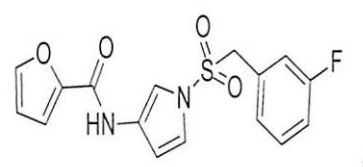
,



,

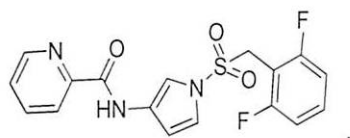


,

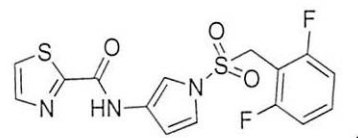


,

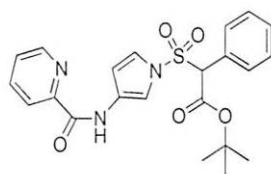
30



,

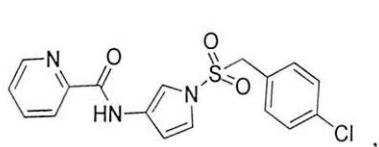


,

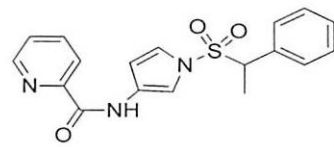


,

40

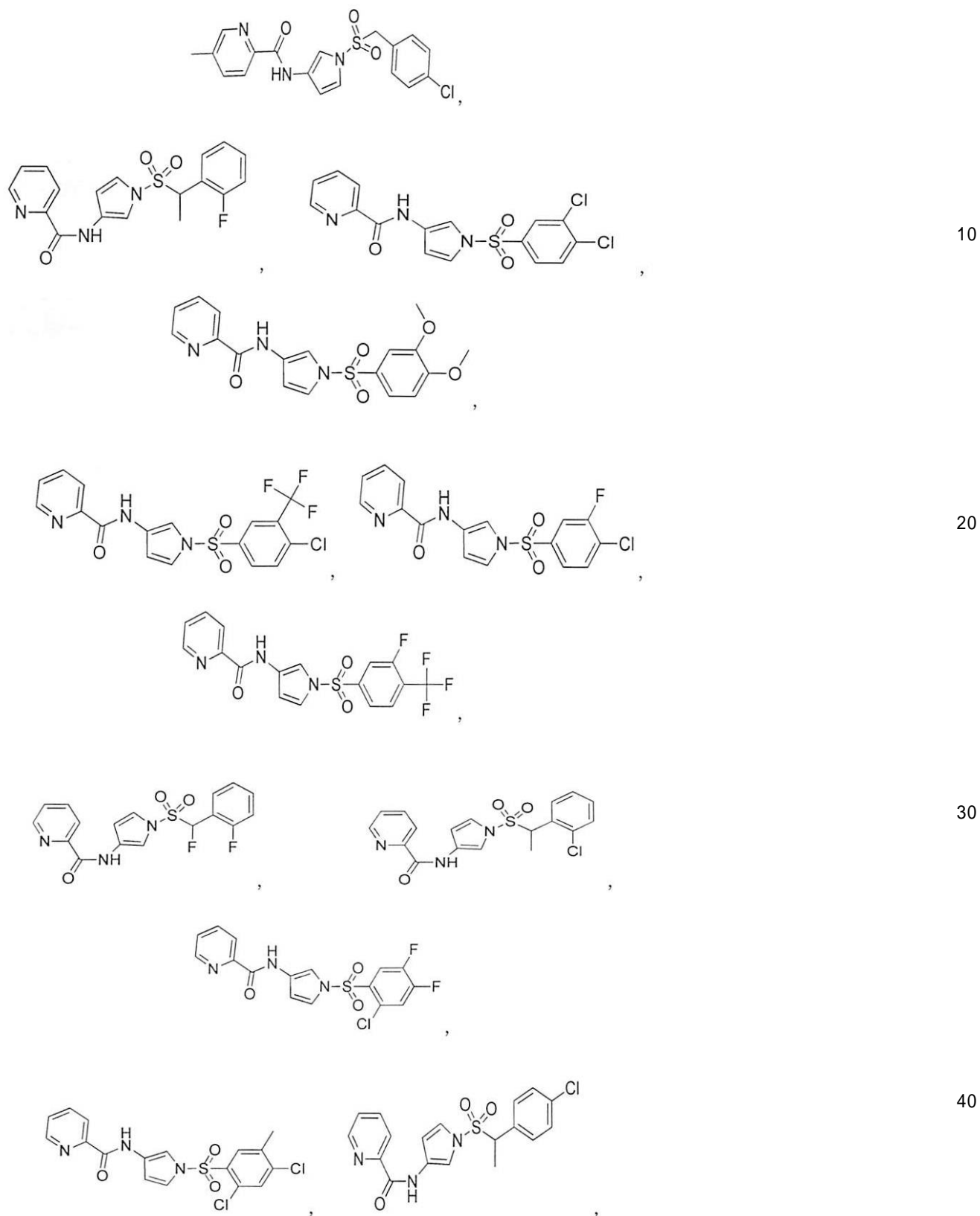


,

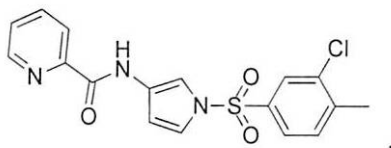
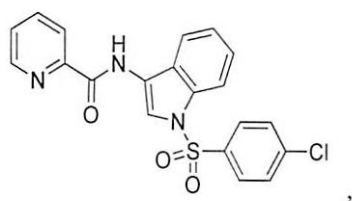
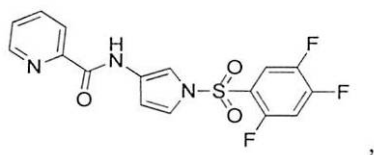


,

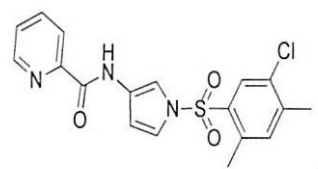
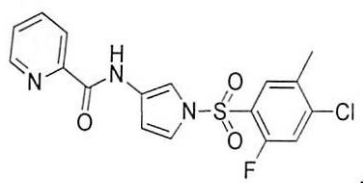
【化 6 - 6】



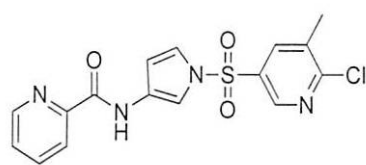
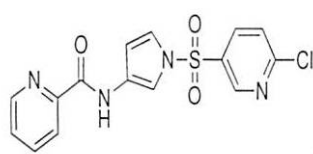
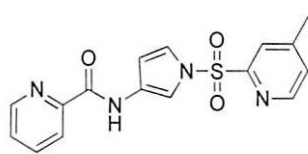
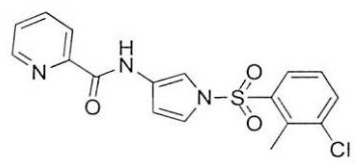
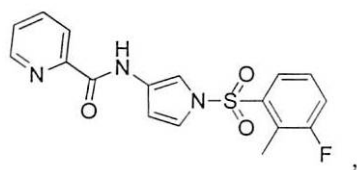
【化 6 - 7】



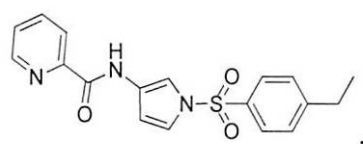
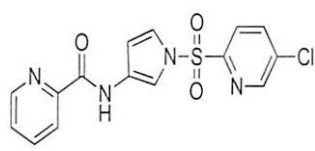
10



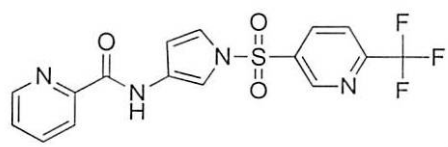
20



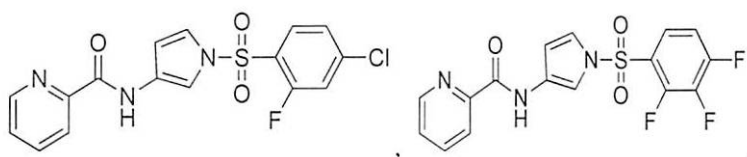
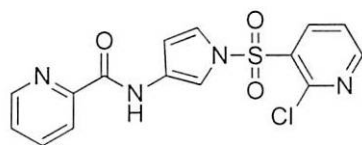
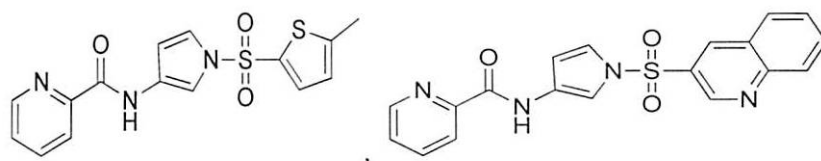
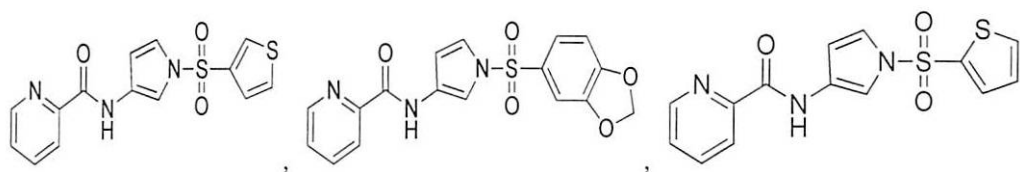
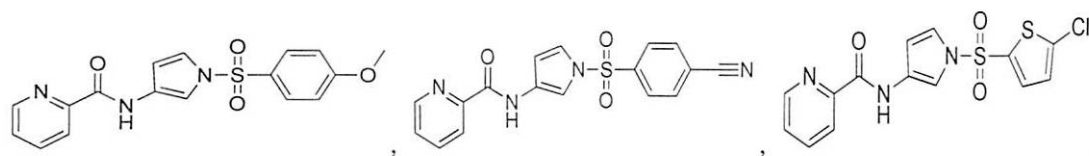
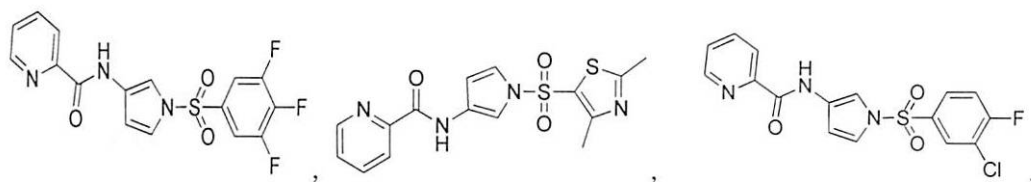
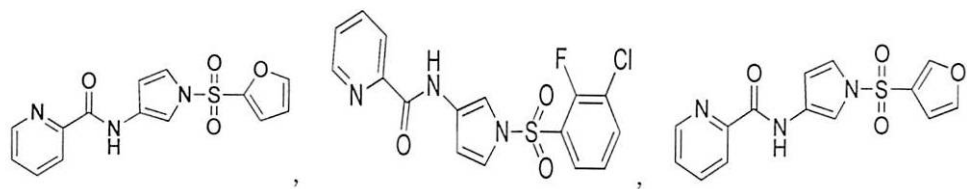
30



40



【化 6 - 8】



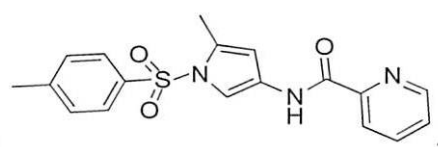
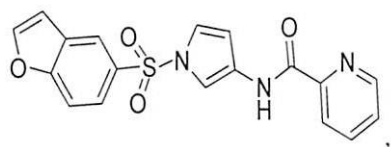
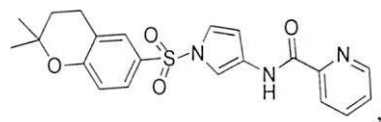
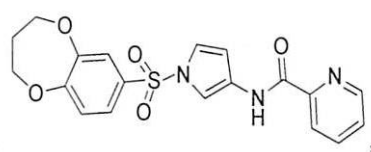
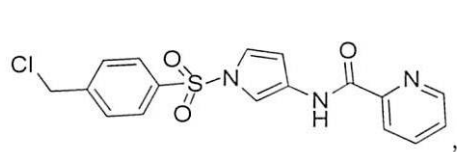
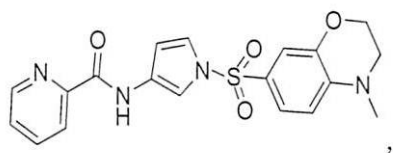
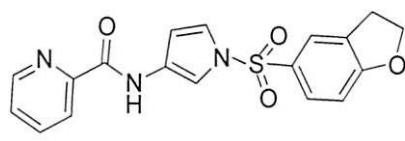
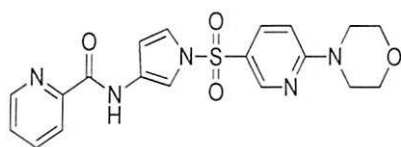
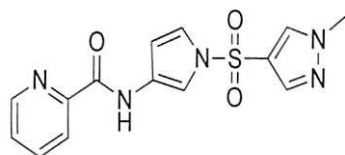
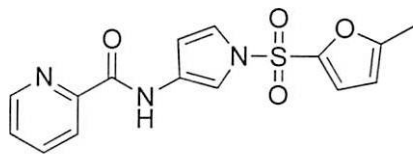
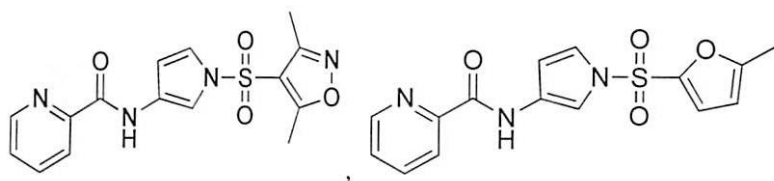
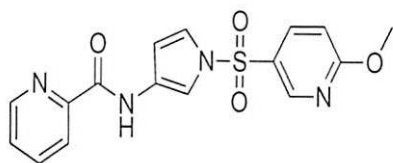
10

20

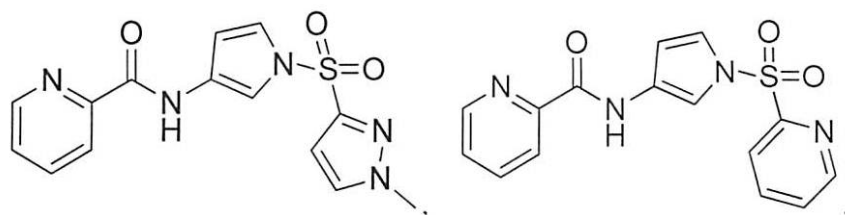
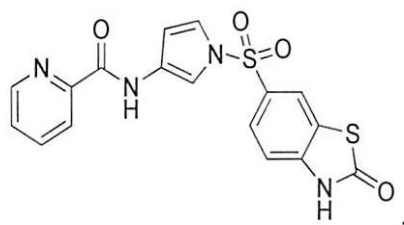
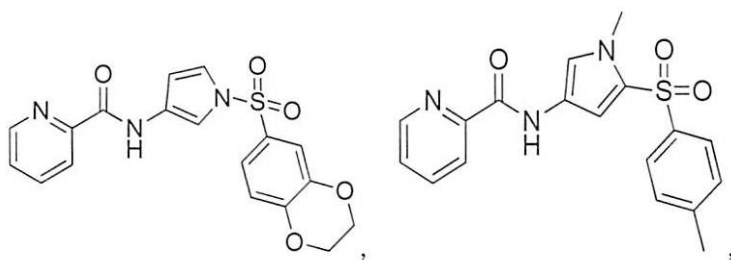
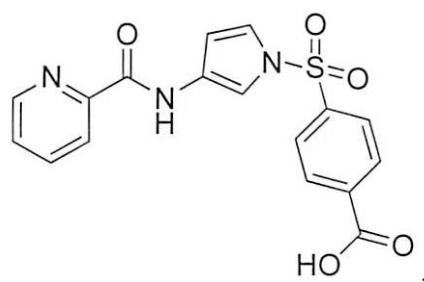
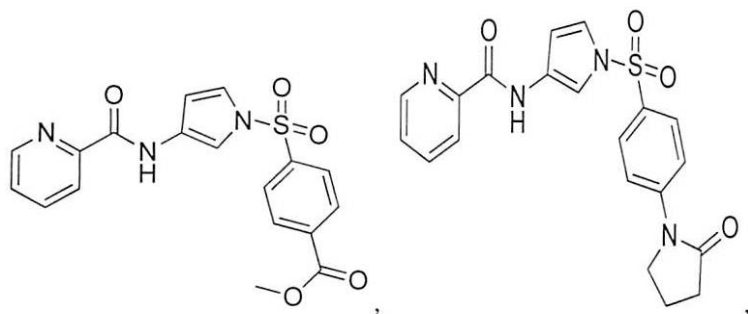
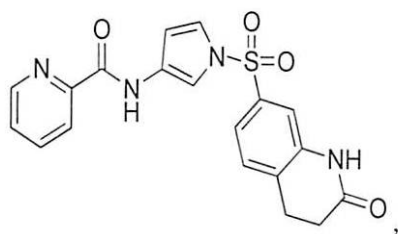
30

40

【化 6 - 9】



【化 6 - 1 0】



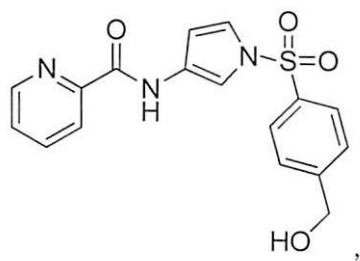
10

20

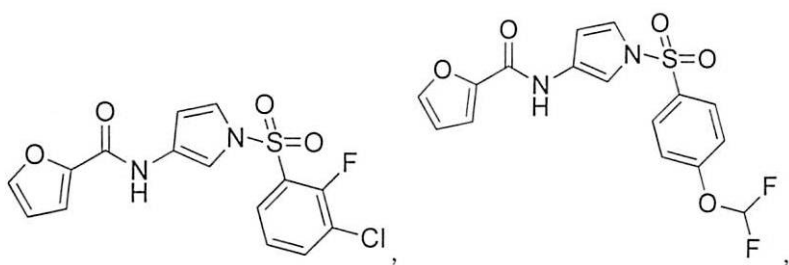
30

40

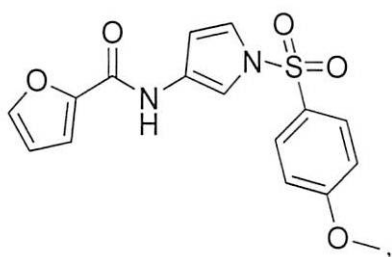
【化 6 - 1 1】



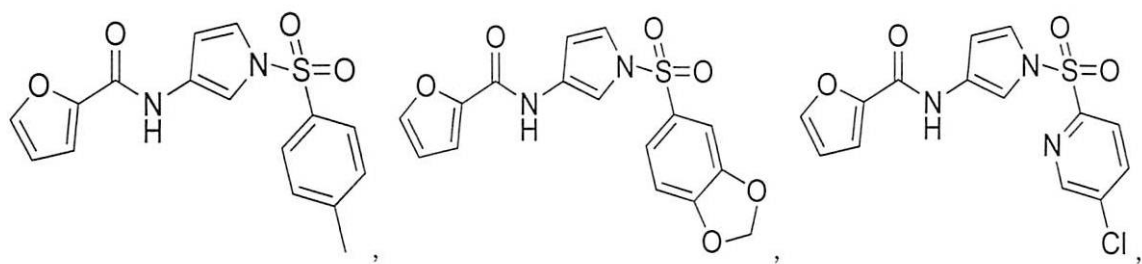
10



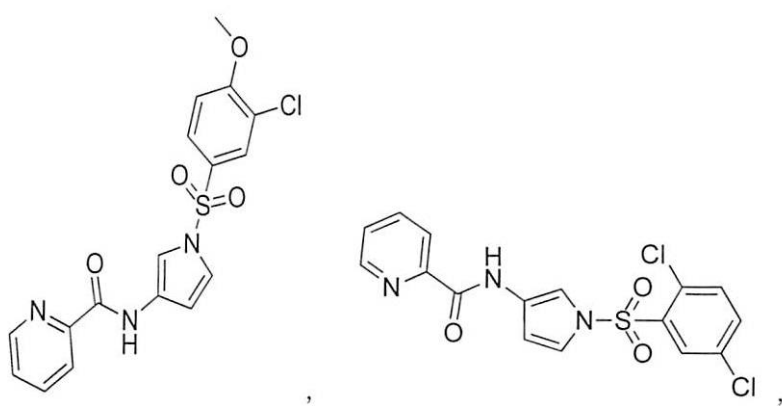
20



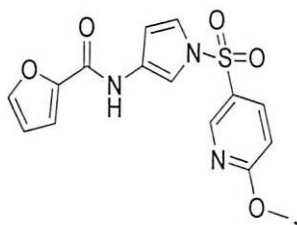
30



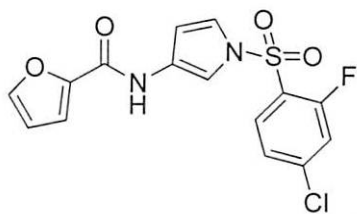
40



【化 6 - 1 2】



および



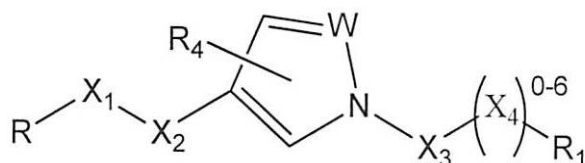
の請求項25に記載の化合物。

10

【請求項 4 1】

式：

【化 7】



(I)

20

(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

30

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

40

R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択される)で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体と医薬的に許容な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 4 2】

化合物が約 1.0×10^{-5} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

50

化合物が約 1.0×10^{-6} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

化合物が約 1.0×10^{-7} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

化合物が約 1.0×10^{-8} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

化合物が約 1.0×10^{-9} 未満の EC_{50} でmGluR4の増強を示す、請求項41に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4 7】

Rが、アリールまたはヘテロアリールであり、H、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、 $OCOCH_3$ で任意に置換されている請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記ヘテロアリールが置換または非置換であり、フラン、ピリジン、チアゾール、ピリミジンから選択される請求項47に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記ヘテロアリールが置換または非置換の2-ピリジルである請求項48に記載の医薬組成物。

20

【請求項 5 0】

前記2-ピリジルが、次の：H、またはハロゲン置換もしくは C_{1-6} アルキル置換の少なくとも一つまたはそれらのいずれかの組合せで置換されている請求項49に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

R_1 が、1個以上の R_4 で任意に置換された CR_2R_3 アリール、1個以上の R_4 で任意に置換された CR_2R_3 ヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環である請求項41に記載の医薬組成物。

30

【請求項 5 2】

R_1 が少なくとも1個の R_4 で任意に置換されたフェニルである請求項51に記載の医薬化合物。

【請求項 5 3】

Rが、置換または非置換の、フラン、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、チアジアゾール、フェニルまたはフランである請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

R_1 が、置換または非置換であり、アリールまたはヘテロアリールから選択される請求項41に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5 5】

R_1 がフェニルまたはシクロヘキシルである請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

R_1 が、置換または非置換であり、フェニル、シクロアルキル、ピリジン、アルキル、フラン、酢酸誘導体、酢酸t-ブチルエステル、酢酸メチルエステル、チオフェン、ベンゾジオキソール、イソキノリン、ピロリジン-ジオン、ピロリジン-オン、モルホリン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ベンゾフラン、ベンゾジオキセピン、ベンズオキサジン、ベンゾジオキシン、ベンゾチアゾール、キノリン-2-オン、クロマンおよびベンゾフランから選択される請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項 5 7】

50

X_1 がCOであり、 X_2 がNHであり、 X_3 が SO_2 であり、存在するとき X_4 が CR_1R_2 、ハロゲン、COOR₄、 CR_4R_4 である請求項41に記載の化合物。

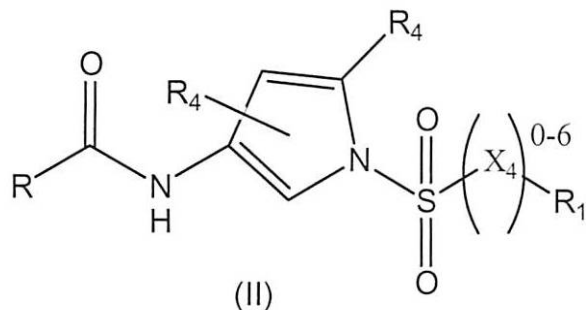
【請求項58】

X_1 がCOであり、 X_2 がNHであり、 X_3 が SO_2 であり、存在するとき X_4 が CR_4R_4 である請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項59】

化合物が式：

【化8】



10

(式中、

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、COOR₄、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

20

Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され；

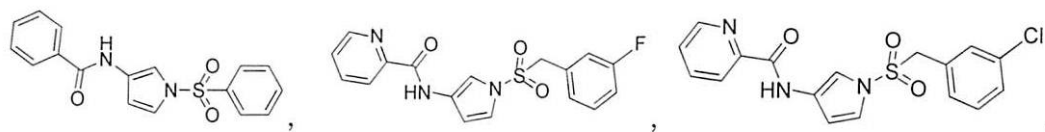
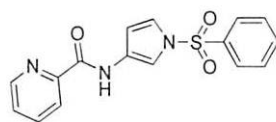
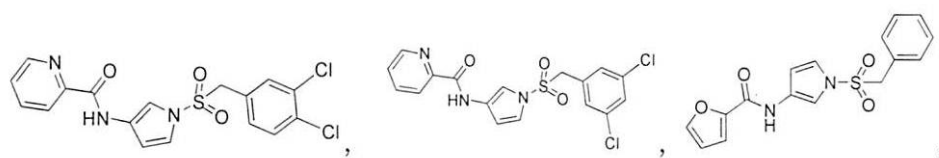
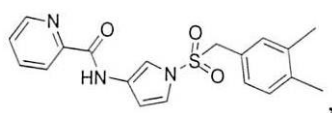
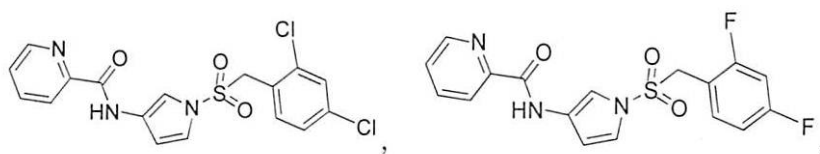
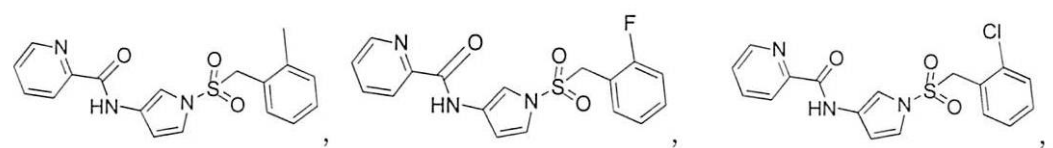
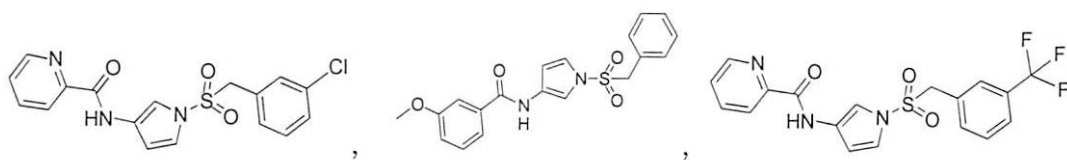
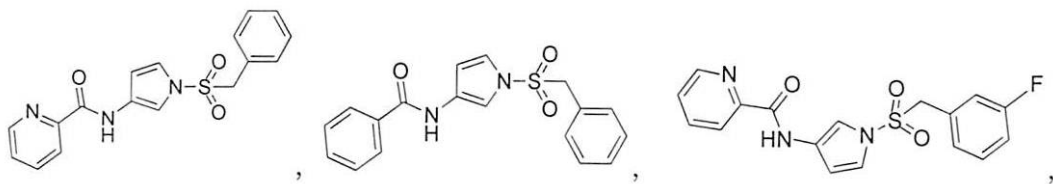
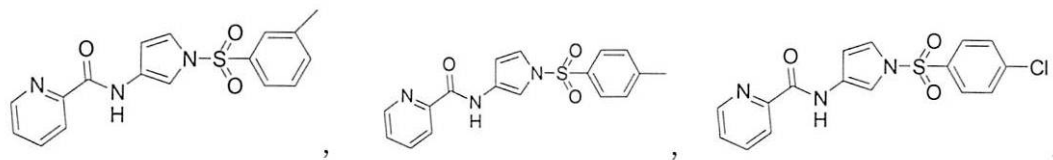
R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、CONR₁R₂、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択される)で表される構造を有する請求項41に記載の医薬組成物。

30

【請求項60】

化合物が次の式：

【化 9 - 1】



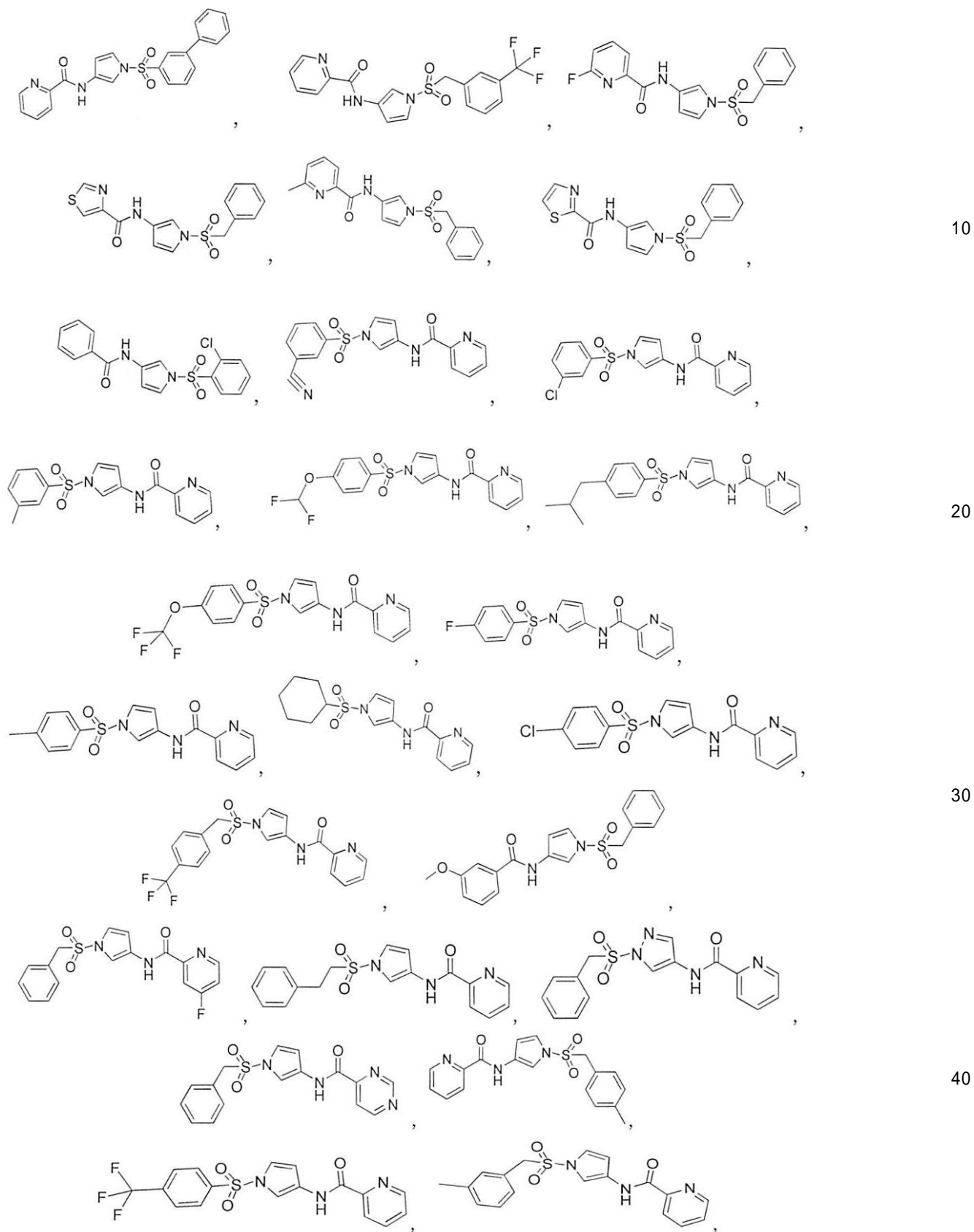
10

20

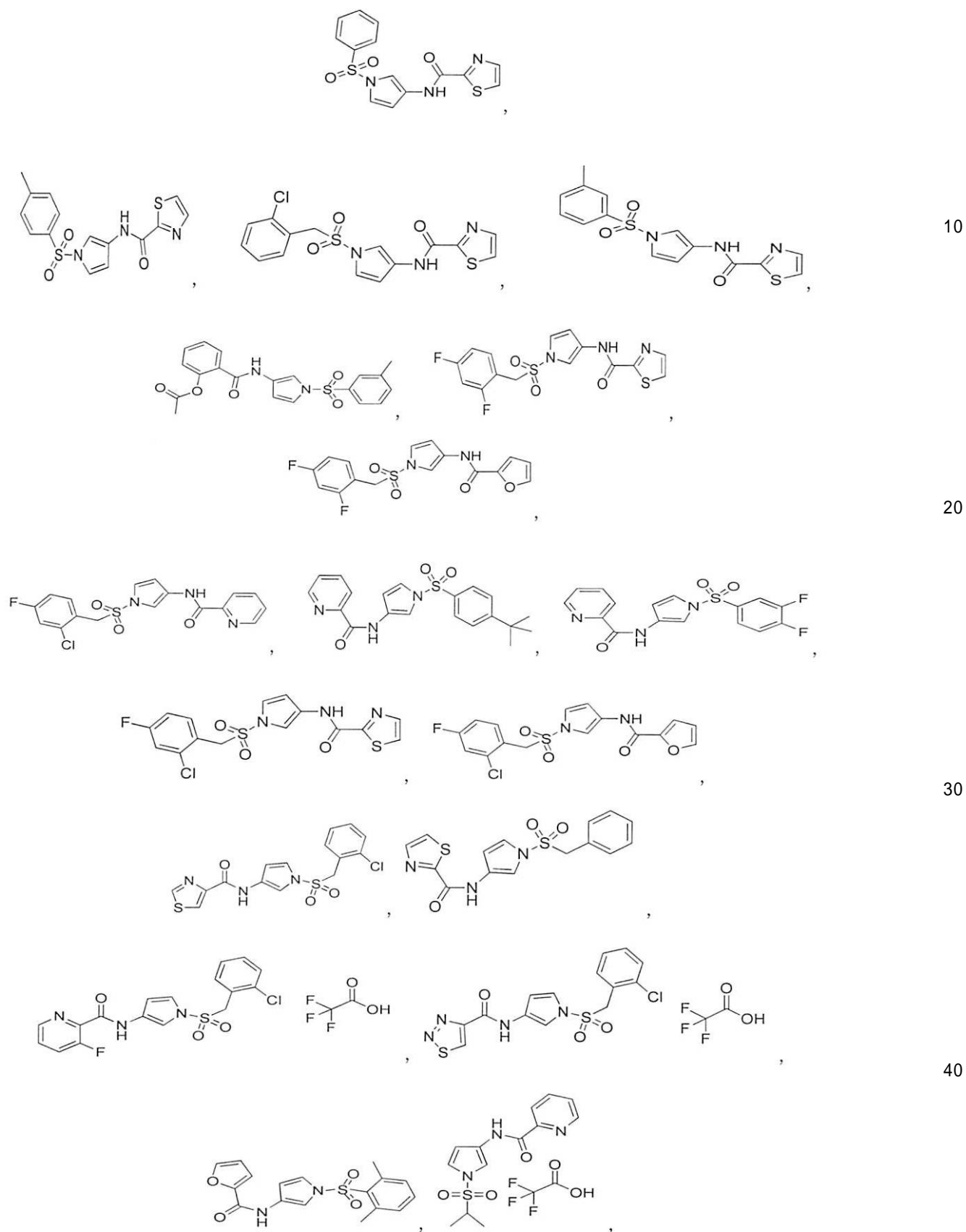
30

40

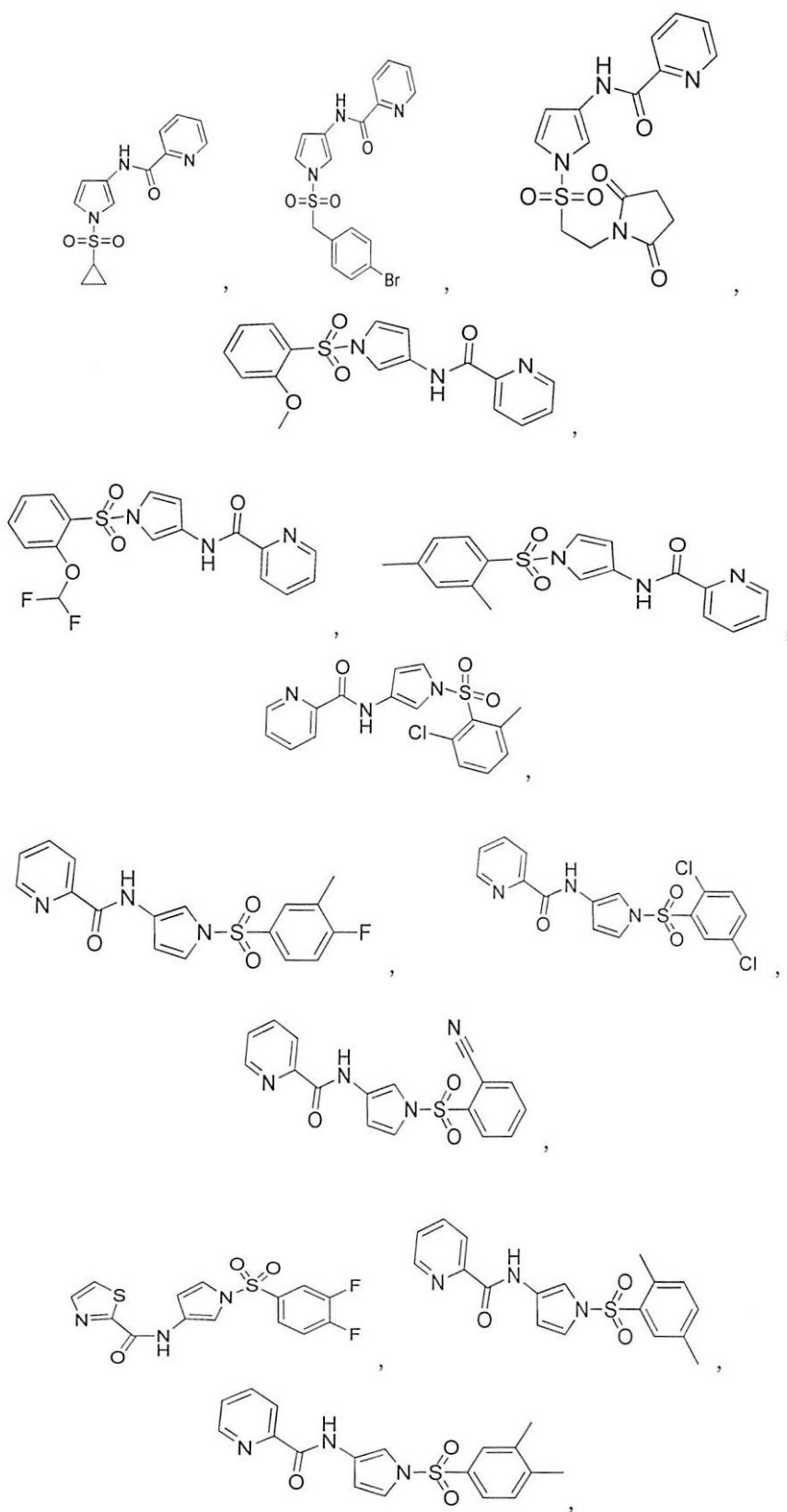
【化 9 - 2】



【化 9 - 3】



【化 9 - 4】



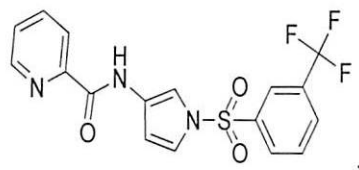
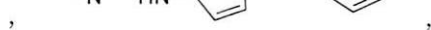
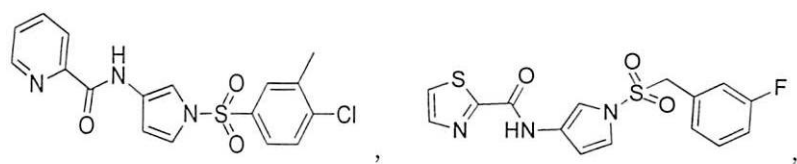
10

20

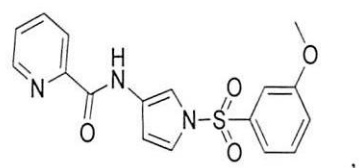
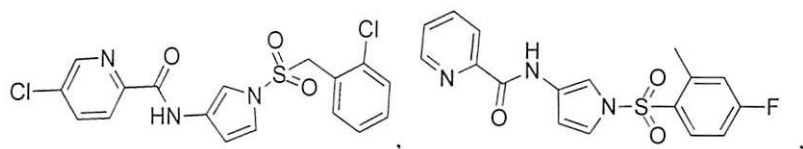
30

40

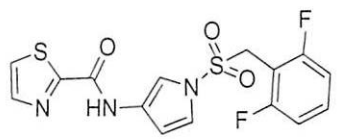
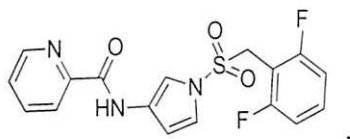
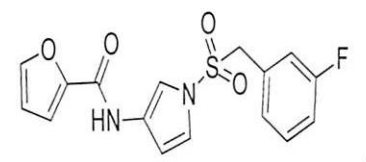
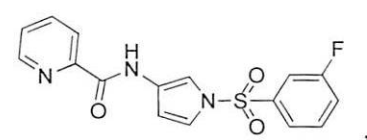
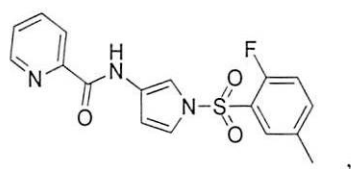
【化 9 - 5】



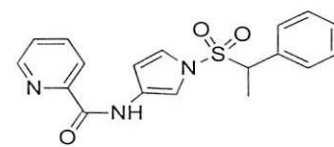
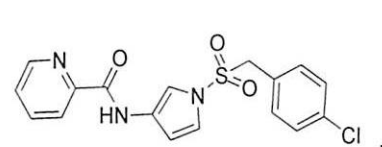
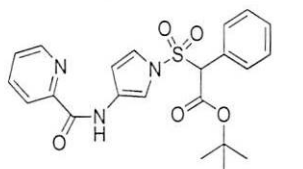
10



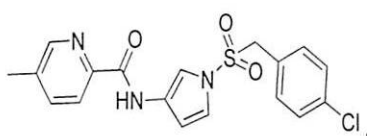
20



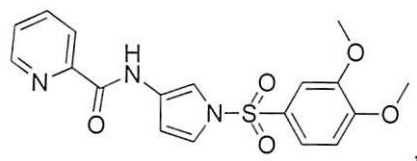
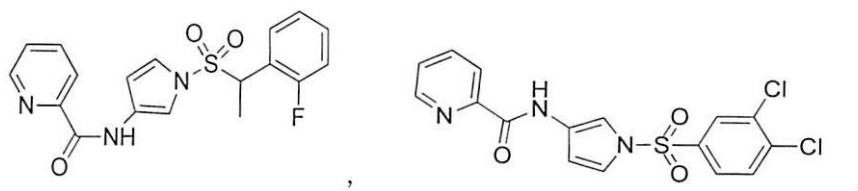
30



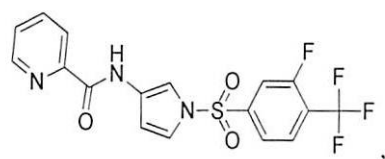
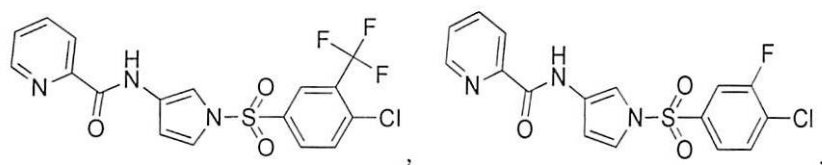
40



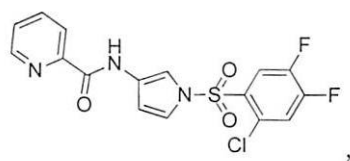
【化 9 - 6】



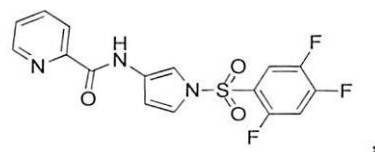
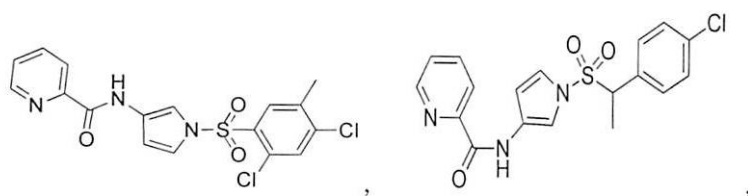
10



20

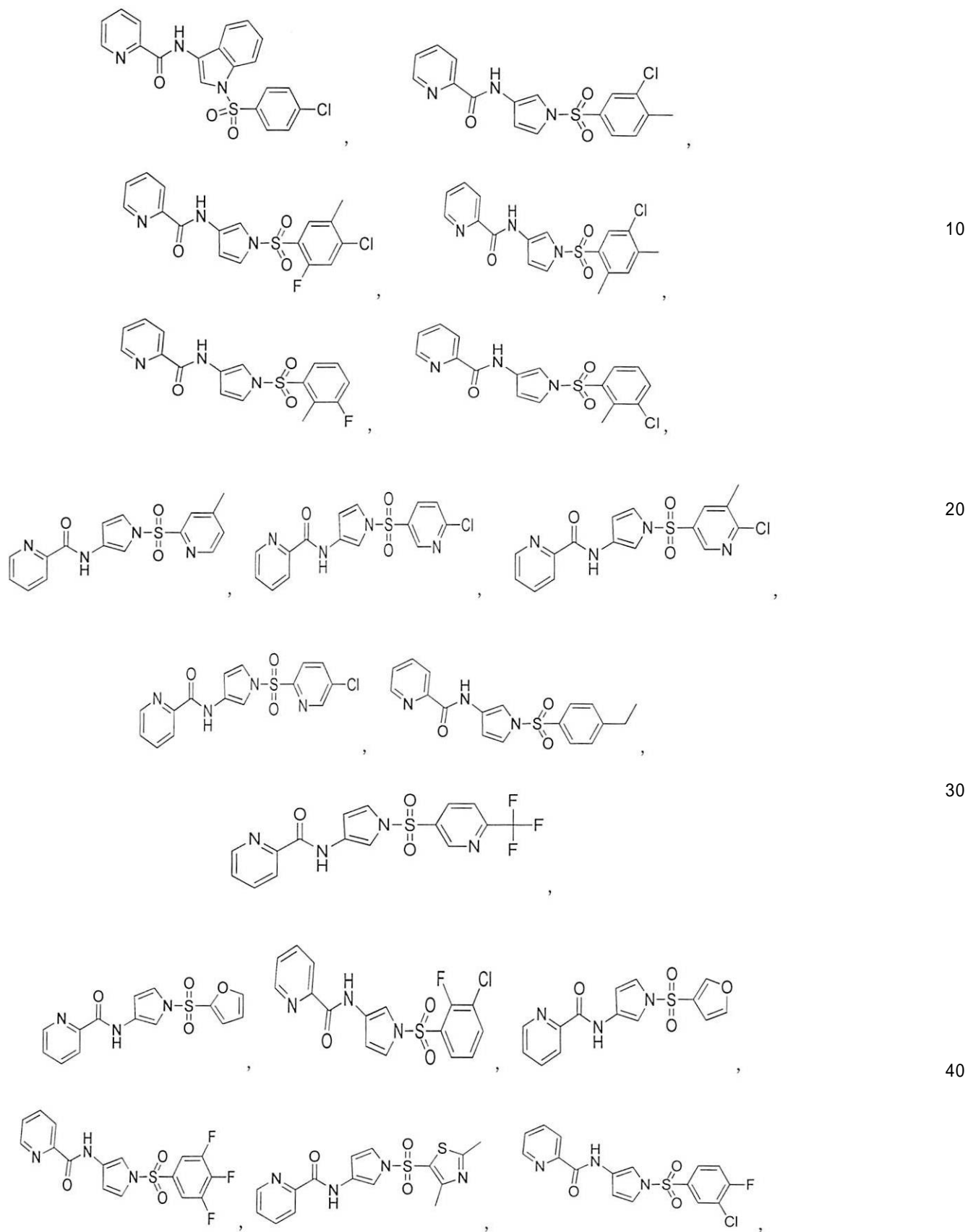


30

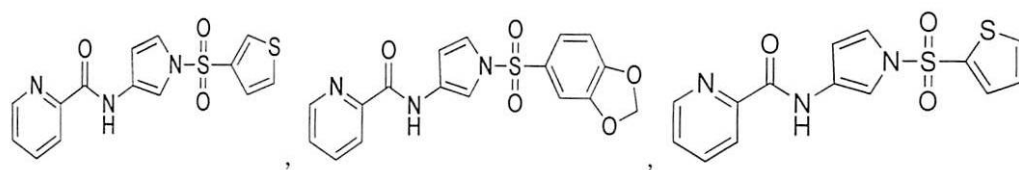
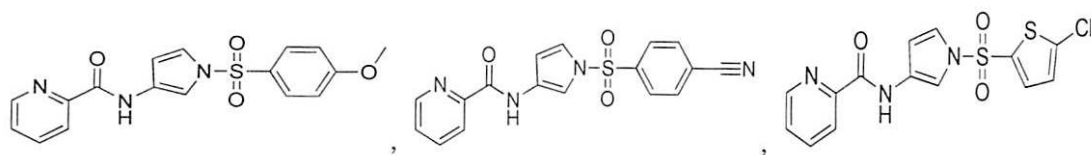


40

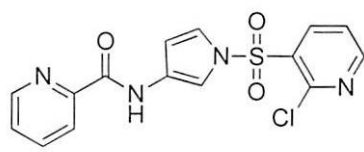
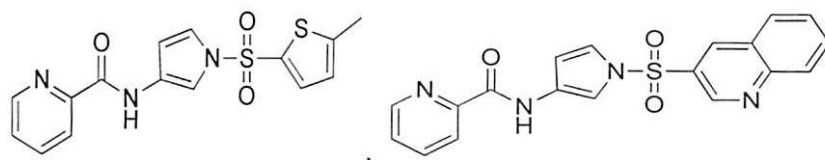
【化 9 - 7】



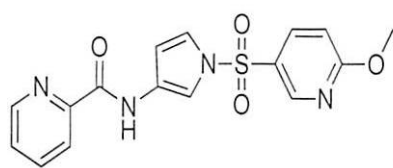
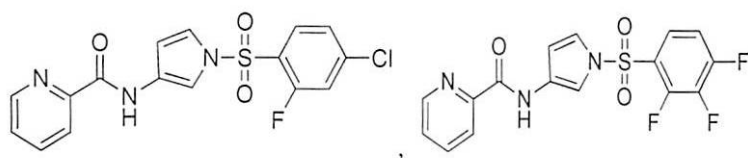
【化 9 - 8】



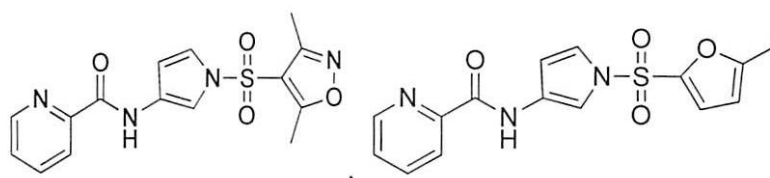
10



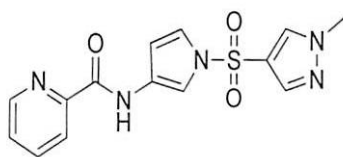
20



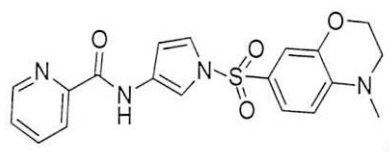
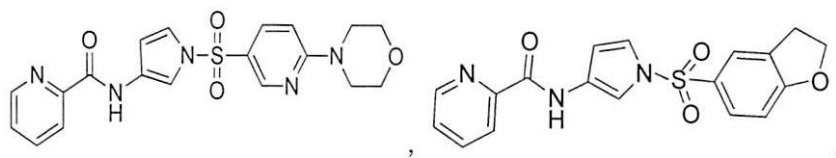
30



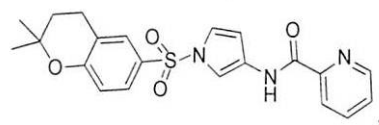
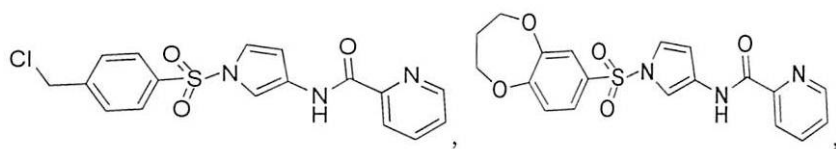
40



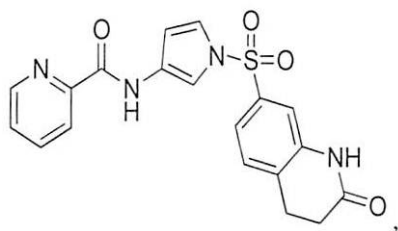
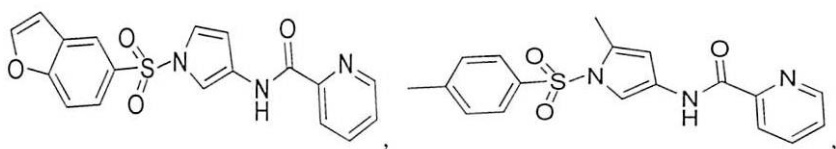
【化 9 - 9】



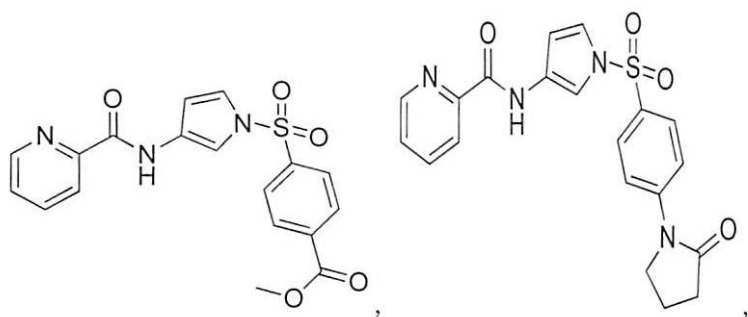
10



20

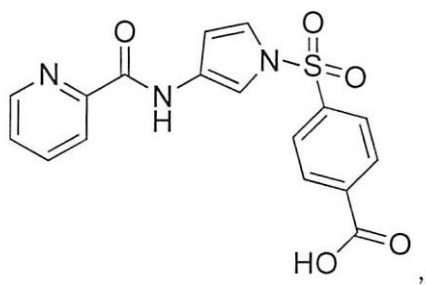


30

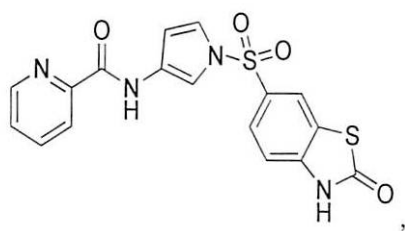
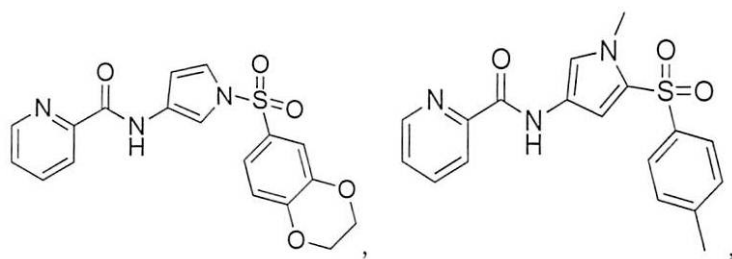


40

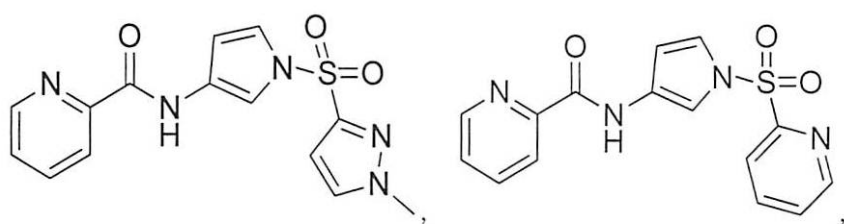
【化 9 - 1 0】



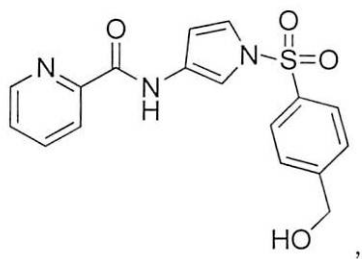
10



20

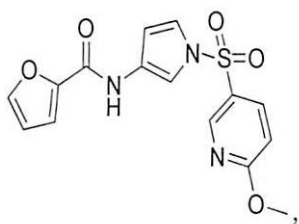
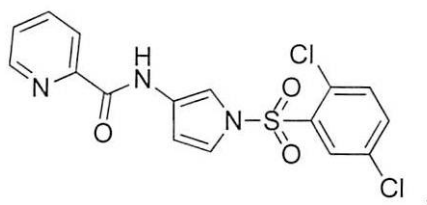
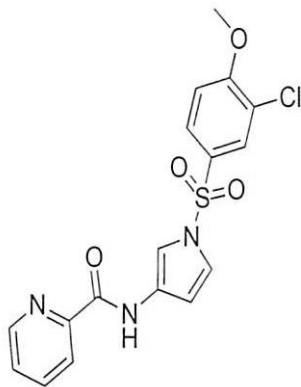
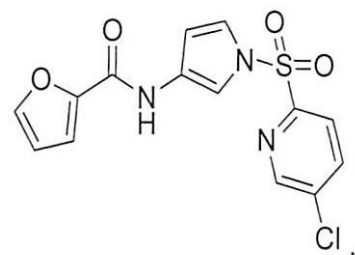
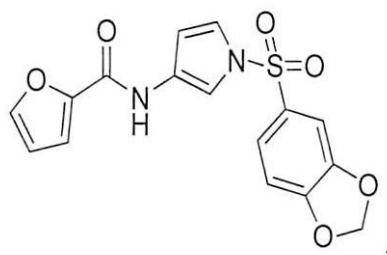
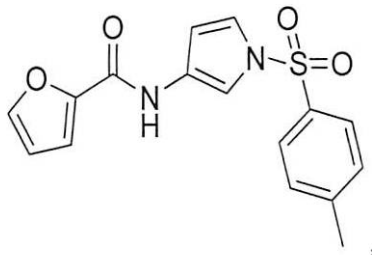
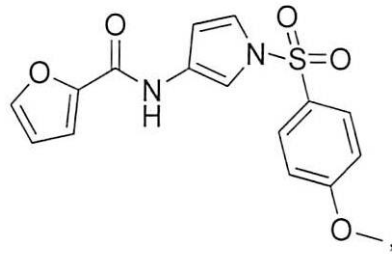
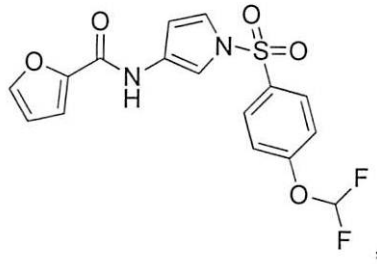
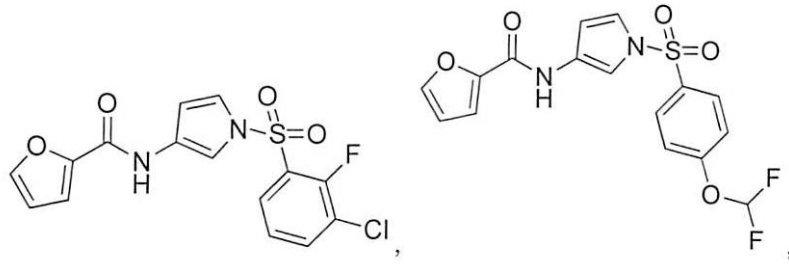


30

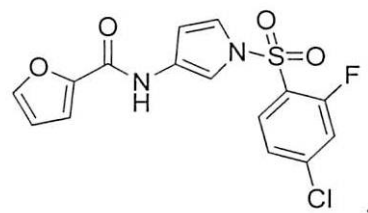


40

【化 9 - 1 1】



および



である請求項34に記載の医薬組成物。

【請求項 6 1】

請求項25に記載の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの細胞のmGluR4受容体活性

10

20

30

40

50

を増強するのに有効な量で少なくとも1つの細胞に接触させる工程を含む、少なくとも1つの細胞のmGluR4活性を増強する方法。

【請求項 6 2】

対象物のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な投薬量および量において、請求項25に記載の少なくとも1つの化合物の治療的有効量を、対象物に投与する工程を含む、対象物のmGluR4活性を増強する方法。

【請求項 6 3】

対象物が哺乳類である請求項62に記載の方法。

【請求項 6 4】

対象物がヒトである請求項62に記載の方法。

10

【請求項 6 5】

対象物が、投与工程の前にmGluR4受容体活性の増強が必要と診断されている、請求項62に記載の方法。

【請求項 6 6】

mGluR4受容体活性の増強の必要性を有する対象物を特定する工程をさらに含む、請求項62に記載の方法。

【請求項 6 7】

請求項25に記載の少なくとも1つの化合物を、哺乳類におけるmGluR神経伝達機能不全およびその他の疾患状態に関連する障害を治療するのに有効な投薬量および量で哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類の前記障害を治療する方法。

20

【請求項 6 8】

前記障害が、精神病、統合失調症、行為障害、破壊的行動障害、双極性障害、不安神経症の精神病エピソード、精神病に関連する不安神経症、重度大うつ病性障害のような精神病気分障害、精神障害に関連する気分障害、急性そう病、双極性障害に関連するうつ病、統合失調症に関連する気分障害、精神発達遅滞の行動的発現、行為障害、自閉性障害、運動障害、トゥレット症候群、無動性硬直症候群、パーキンソン病に関連する運動障害、遅発性ジスキネジー、薬物誘発および神経変性に基づくジスキネジー、注意欠陥/多動性障害、認知障害、認知症および記憶障害から選択される、請求項67に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記障害がパーキンソン病である請求項67に記載の方法。

30

【請求項 7 0】

前記障害が、mGluR4受容体活性機能不全に関連する神経および/または精神障害である、請求項67に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記障害が、統合失調症、精神病、「統合失調症-領域」障害、うつ病、双極性障害、認知障害、譫妄、健忘障害、不安障害、注意障害、肥満、摂食障害およびNMDA受容体関連障害から選択される、mGluR4神経伝達機能不全に関連する神経または精神障害である、請求項67に記載の方法。

【請求項 7 2】

哺乳類がヒトである請求項67に記載の方法。

40

【請求項 7 3】

哺乳類が、投与工程前に前記障害と診断されている請求項67に記載の方法。

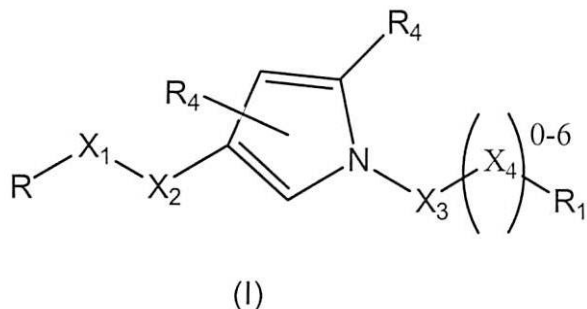
【請求項 7 4】

前記障害の治療の必要性を有する哺乳類を特定する工程をさらに含む、請求項67に記載の方法。

【請求項 7 5】

式：

【化 1 0】



10

(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

20

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

30

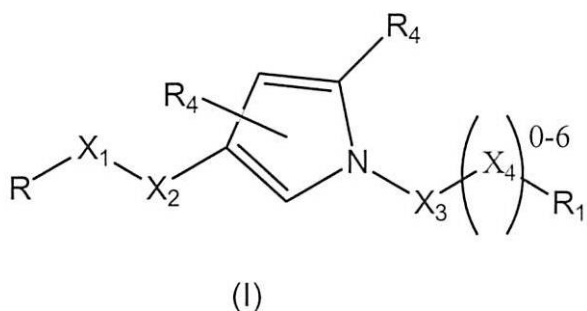
R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択される) で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体と医薬的に許容な担体とを組み合わせることを含む、哺乳類の $mGluR4$ 受容体活性を増強するための医薬の製造方法。

【請求項 7 6】

哺乳類の $mGluR4$ 受容体活性を増強するための、式：

【化 1 1】

40



(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され

50

;

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、NH、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、S、SO、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

10

R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体 (具体的には、酢酸 *t*-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択される) で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくはは医薬的に許容な誘導体の使用。

20

【請求項 77】

前記化合物が約 1.0×10^{-5} 未満の EC_{50} で mGluR4 の増強を示す、請求項 76 に記載の使用。

【請求項 78】

前記化合物が約 1.0×10^{-6} 未満の EC_{50} で mGluR4 の増強を示す、請求項 76 に記載の使用。

【請求項 79】

前記化合物が約 1.0×10^{-7} 未満の EC_{50} で mGluR4 の増強を示す、請求項 76 に記載の使用。

【請求項 80】

前記化合物が約 1.0×10^{-8} 未満の EC_{50} で mGluR4 の増強を示す、請求項 76 に記載の使用。

30

【請求項 81】

前記化合物が約 1.0×10^{-9} 未満の EC_{50} で mGluR4 の増強を示す、請求項 76 に記載の使用。

【請求項 82】

前記化合物が医薬的に許容な担体と組み合わせられる請求項 76 に記載の使用。

【請求項 83】

前記哺乳類がヒトである請求項 76 に記載の使用。

【請求項 84】

味覚エンハンサーとしての請求項 83 に記載の使用。

【請求項 85】

哺乳類における障害の治療としての請求項 76 に記載の使用。

40

【請求項 86】

前記障害が神経および / もしくは精神障害または mGluR4 受容体活性機能不全に関連する他の疾患状態である、請求項 85 に記載の使用。

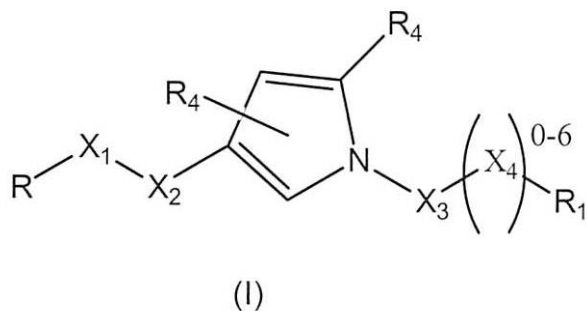
【請求項 87】

前記障害がパーキンソン病である請求項 85 に記載の使用。

【請求項 88】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式：

【化 1 2】



10

(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

20

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

30

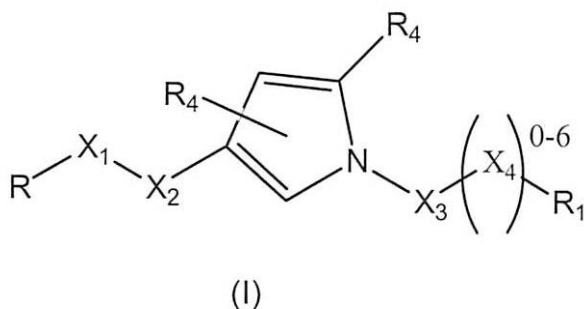
R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択される)で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも1つの化合物を代謝型グルタメート受容体活性を増大することが公知の副作用を有する薬物と一緒に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全または $mGluR4$ 活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法。

【請求項 8 9】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式：

【化 1 3】

40



(式中、

50

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

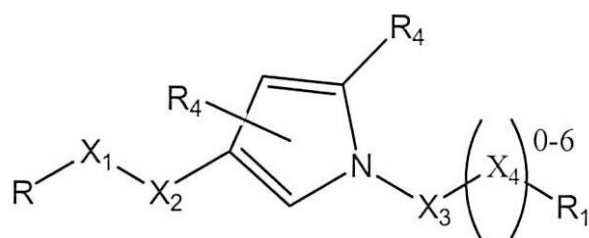
R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 *t*-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択される) で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも1つの化合物を代謝型グルタメート受容体活性を増大することに関連する障害を治療することが知られている薬物と一緒に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全または $mGluR4$ 活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法。

【請求項 90】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式：

【化 14】



(I)

(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換され

たアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択される)で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも1つの化合物を神経伝達機能不全またはmGluR4の増強に関連する他の疾患状態を治療することが知られている薬物と一緒に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全またはmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法。

10

【請求項 9 1】

併用投与が実質的に同時である請求項88~90のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 9 2】

併用投与が連続である請求項88~90のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 9 3】

哺乳類がヒトである請求項88~90のいずれか1つに記載の方法。

20

【請求項 9 4】

前記機能不全がパーキンソン病である請求項88~90のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 9 5】

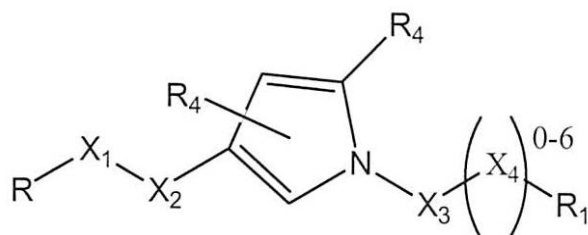
前記機能不全が、統合失調症、精神病、「統合失調症-領域」障害、うつ病、双極性障害、認知障害、譫妄、健忘障害、不安障害、注意障害、肥満、摂食障害またはNMDA受容体関連障害である請求項88~90のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 9 6】

式：

【化 1 5】

30



(I)

40

(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、NH、 NR_4 、S、SO、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、NH、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、S、SO、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを

50

含むC₃₋₈員環から選択され；

R₁は、1個以上のR₄で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；

R₂は、H、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され、R₂およびR₃は環化し、1個以上のR₈で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環を形成してもよく；

R₃は、H、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され、R₂およびR₃は環化し、1個以上のR₈で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環を形成してもよく；

R₄は、H、OH、NR₁R₂、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、CN、CONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、OC₁₋₆アルキル、CF₃、OCF₃、OCOCH₃、CO、-COO-、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択される)で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体、および

1以上の

- a. 代謝型グルタメート受容体活性を増大することが公知の副作用を有する薬物、
- b. 代謝型グルタメート受容体活性を増大することに関連する障害を治療することが知られている薬物、および/または
- c. 神経伝達機能不全またはその他の疾患状態を治療することが知られている薬物を含むキット。

【請求項 97】

化合物および薬物が一緒に製剤化されている請求項96に記載のキット。

【請求項 98】

化合物および薬物が一緒に包装されている請求項96に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

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

【0002】

代謝型グルタメート受容体(mGluR)と呼ばれるグルタメート受容体の二番目のクラスは、それらの場所(プレ-またはポスト-シナプス)に基づいて神経伝達物質放出またはシナプス伝達の強度を調節するG-タンパク質共役受容体(GPCR)である。mGluRは、受容体のアミノ末端ドメインでの大きな(~560アミノ酸)「ハエジゴク(venus fly trap)」アゴニスト結合ドメインによって特徴付けられるCファミリーのGPCRである。この特有のアゴニスト結合ドメインは、CファミリーGPCRを、AおよびBファミリーGPCRから区別し、該ア

10

20

30

40

50

ゴニスト結合ドメインは、7-ストランド (strand) 膜貫通 (7TM) 領域内またはこの領域にストランドを結合する細胞外ループ内に位置する。今まで、8つの異なるmGluRが同定され、クローン化され、および配列決定がされている。構造的類似性、細胞内シグナル経路への第一のカップリング、および薬理学に基づいて、mGluRは、3つのグループ：グループI (mGluR1およびmGluR5)、グループII (mGluR2およびmGluR3) およびグループIII (mGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8) に割り当てられている。グループIのmGluRは、G_q/11により結合され、イノシトールリン酸および代謝を増加させ、その結果、細胞内カルシウムを増加させる。グループIのmGluRは、主としてポストシナプスに位置し、イオンチャネル活性化および神経細胞の興奮性において調節効果を有する。グループII (mGluR2およびmGluR3) およびグループIII (mGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8) のmGluRは、主としてプレシナプスに位置し、そこで、グルタメートのような神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、G_iおよびアデニル酸シクラーゼのようなその関連エフェクターに結合される。

10

20

30

40

50

【0003】

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

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

味覚組織に発現するmGluR4受容体の2つの変異型があり、それゆえ、mGluR4の活性剤は、味覚エンハンサー、特定の味覚の阻害または風味剤、香味剤もしくは他の食品添加物として用いられ得る (Kurihara, 2009; Chaudhari ら, 2009)。

【0007】

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の目的によれば、本明細書に具体化され、幅広く記載されているように、一つの観点において、本発明は、mGluR4受容体活性のアロステリック(allosteric)調節剤として有用な化合物、それを作る方法、それを含む医薬組成物、およびそれを用いてグルタメート機能不全に関連する神経および精神障害、例えばパーキンソン病を治療する方法に関する。さらに、mGluR4活性に関連する疾患の治療方法および治療に有用な医薬組成物を開示する。一つの観点において、開示される化合物は、オルトステリック(orthosteric)アゴニスト結合部位に結合することなく、またはオルトステリックアゴニスト自身として作用することなく、mGluR4受容体のアゴニストに対する感受性に影響を及ぼすことができる。

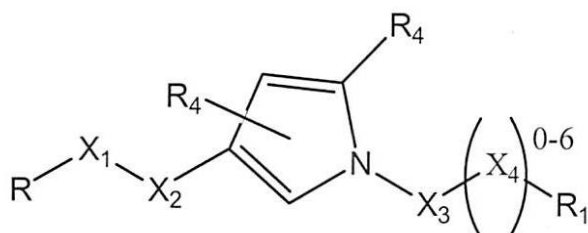
10

【0009】

哺乳類における神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、少なくとも一つの化合物を哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全またはmGluR4活性に関連するその他の疾患状態の治療方法が開示され、前記化合物は、式(I)：

【0010】

【化1】



(I)

20

【0011】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)

30

40

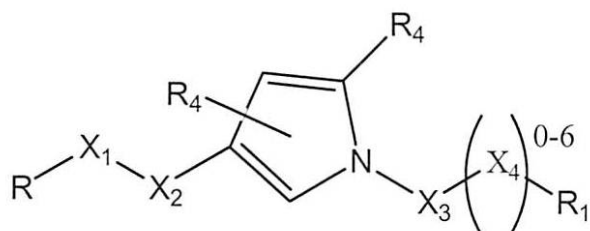
で表される構造を有するか、またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体である。

【0012】

50

少なくとも一つの化合物を、対象物のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な投薬量および量で対象物に投与する工程を含む、対象物のmGluR4活性を増強する方法も開示される、ここで、少なくとも一つの化合物は、式(I)：

【化2】



10

(I)

【0013】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)

20

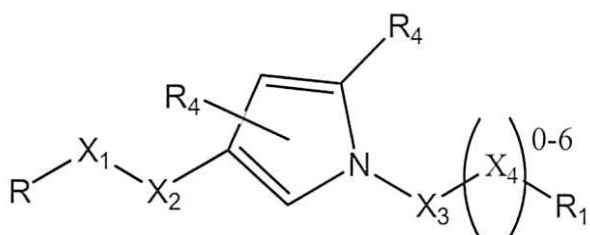
30

で表される構造を有するか、またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体である。

【0014】

式(I)：

【化3】



(I)

40

【0015】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 か

50

ら選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)

10

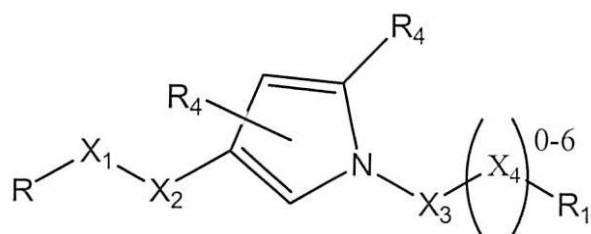
で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つを、少なくとも一つの細胞のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な量で少なくとも一つの細胞に接触させる工程を含む、少なくとも一つの細胞のmGluR4活性を増強する方法も開示される。

20

【0016】

式(I)：

【化4】



(I)

30

【0017】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、NH、 NR_4 、S、SO、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、NH、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、S、SO、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シ

40

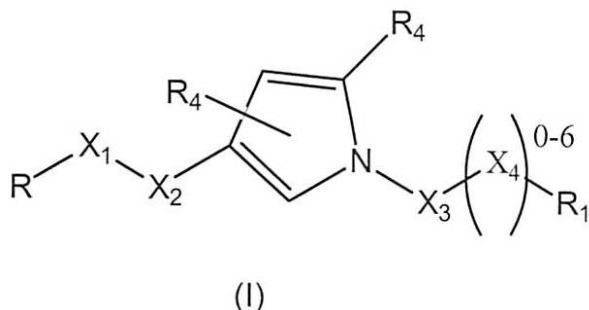
50

クロアルキル、CN、CONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、OC₁₋₆アルキル、CF₃、OCF₃、OCOCH₃、CO、-COO-、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体も開示される。

【0018】

式(I)：

【化5】



10

【0019】

(式中、X₁は、カルボニル、チオカルボニル、CH₂、CR₂R₃、NH、NR₄、S、SO、SO₂から選択され；X₂は、カルボニル、チオカルボニル、NH、NR₄、CH₂またはCR₂R₃、S、SO、SO₂から選択され；X₃は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、SO₂、CH₂、CR₂R₃から選択され；X₄は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、SO₂、CH₂、CR₂R₃、CR₂R₂、COOR₄、CR₄R₄、R₄で任意に置換されたアリール、R₄で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上のR₄で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；R₁は、1個以上のR₄で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；R₂は、H、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され、R₂およびR₃は環化し、1個以上のR₈で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環を形成してもよく；R₃は、H、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され、R₂およびR₃は環化し、1個以上のR₈で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環を形成してもよく；R₄は、H、OH、NR₁R₂、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、CN、CONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、OC₁₋₆アルキル、CF₃、OCF₃、OCOCH₃、CO、-COO-、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体と医薬的に許容な担体とを含む医薬組成物も開示される。

20

30

【0020】

少なくとも一つの細胞を、少なくとも一つの細胞のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な量で、開示される少なくとも一つの化合物と接触させる工程を含む、少なくとも一つの細胞のmGluR4活性を増強する方法も開示される。

40

【0021】

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

【0022】

哺乳類のmGluR4神経伝達機能不全もしくは他のmGluR4介在疾患状態に関連する障害を治療するのに有効な投薬量および量で、開示される少なくとも一つの化合物を哺乳類に投与

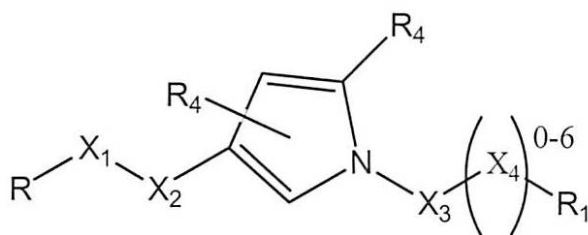
50

する工程を含む、哺乳類の前記障害を治療する方法も開示される。

【 0 0 2 3 】

以下の実施例で示される式 (I) :

【 化 6 】



10

(I)

(式中、可変部は本明細書中で定義される)

で表される構造を有するアミン化合物を与える工程を含む、化合物を製造する方法も開示される。

【 0 0 2 4 】

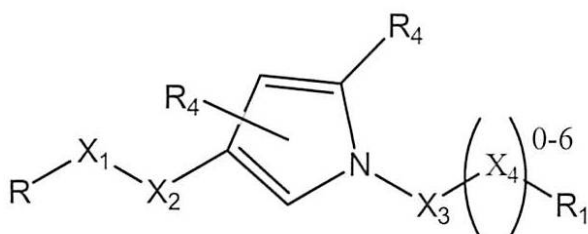
開示される製造方法の化合物も開示される。

【 0 0 2 5 】

式 (I) :

20

【 化 7 】



(I)

30

【 0 0 2 6 】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 *t*-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、

40

50

およびCOOHから選択されるを含む)

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

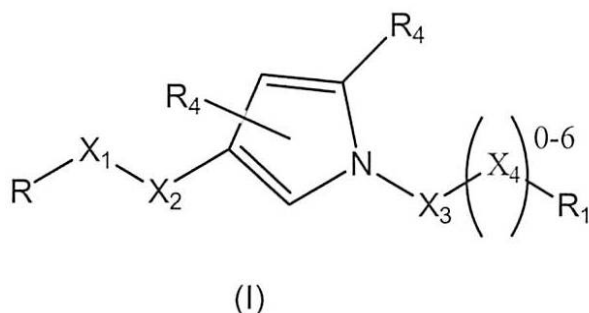
【0027】

医薬を製造するための開示される方法の生成物も開示される。

【0028】

哺乳類のmGluR4受容体活性を増強するための、式(I)：

【化8】



10

【0029】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)

20

30

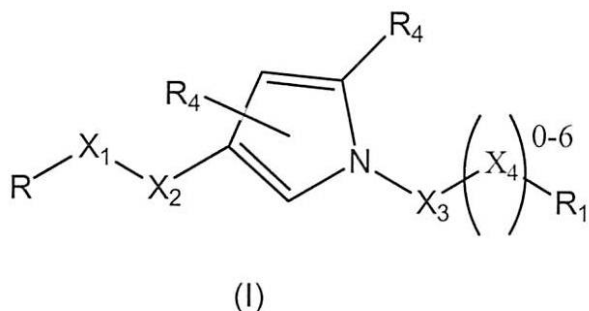
で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の使用も開示される。

40

【0030】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式(I)：

【化 9】



10

【0031】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)

20

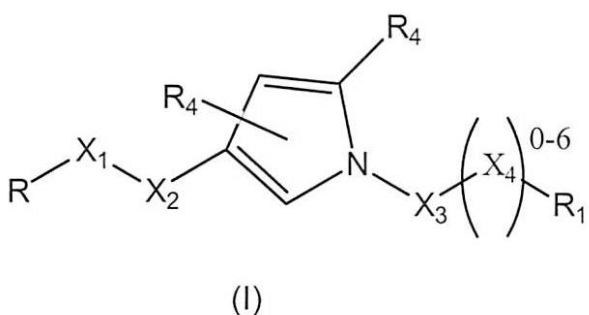
30

で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つの化合物を代謝型グルタメート受容体活性を増大することが公知の副作用を有する薬物と一緒に哺乳類に併用投与(co-administering)する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療する方法も開示される。

【0032】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式(I)：

【化 10】



40

【0033】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 か

50

ら選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)

10

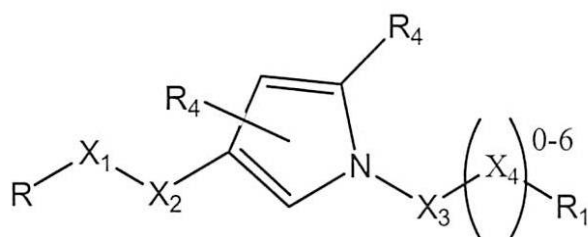
20

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

【0034】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、少なくとも一つの化合物を哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療する方法も開示され、前記化合物は以下で表される構造を有する。哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式(I)：

【化11】



(I)

30

【0035】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、NH、 NR_4 、S、SO、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、NH、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、S、SO、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、Sま

40

50

たはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)

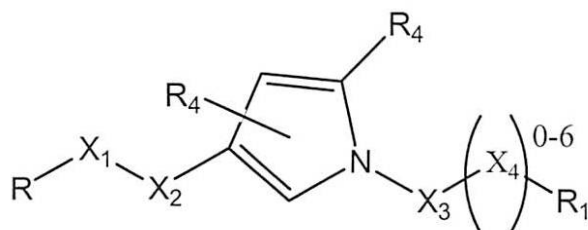
で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つの化合物を神経伝達機能不全または他の疾患状態を治療することが知られている薬物と一緒に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療する方法も開示される。

10

【0036】

哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、少なくとも一つの化合物を哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療する方法も開示され、式(I)：

【化12】



20

(I)

【0037】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、NH、 NR_4 、S、SO、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、NH、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、S、SO、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)

30

40

で表される構造を有する化合物またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体、ならびに代謝型グルタメート受容体活性を増大することが公知の副作用を有する1以上の薬物、代謝型グルタメート受容体活性を増大することに関連する障害を治療することが知られている薬物、および/または神経伝達機能不全を治療することが知られている薬物を含むキットも開示される。

50

【 0 0 3 8 】

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

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 9 】

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

10

【 0 0 4 0 】

本化合物、組成物、物品、システム、デバイスおよび/または方法を開示および記述する前に、それらは、特別の定めのない限り、特定の合成方法、または特別の定めのない限り、特定の試薬に限定されず、したがって、当然、異なり得ることを理解されたい。また、本明細書に使用される用語は、特定の観点を記載するためのものであり、限定を意図するものではないことを理解されたい。本明細書に記載されるものと同様のまたは等価なあらゆる方法および材料は、本発明の実施または試験において使用されることができ、実施例の方法および材料がここで記載される。

【 0 0 4 1 】

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

20

【 0 0 4 2 】

A . 定義

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

30

【 0 0 4 3 】

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

40

【 0 0 4 4 】

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

【 0 0 4 5 】

本明細書に使用される、「受容体の正のアロステリック調節剤」の用語は、動物、特に哺乳類、例えばヒトにおける、内因性リガンド(グルタメートのような)の存在下または非存在下で、該受容体の活性を直接または間接的に増加させる、あらゆる体外から投与さ

50

れた化合物または剤を意味する。「受容体の正のアロステリック調節剤」の用語は、「受容体アロステリック増強剤」または「受容体アロステリックアゴニスト」である化合物、ならびに「受容体アロステリック増強剤」と「mGluR受容体アロステリックアゴニスト」の両方としての混合された活性を有する化合物を含む。

【0046】

本明細書に使用される、「受容体アロステリック増強剤」の用語は、動物、特に哺乳類、例えばヒトにおける、受容体のアロステリック部位に結合するとき、内因性リガンド（グルタメートのような）によって産生される応答を直接または間接的に増加させる、あらゆる体外から投与される化合物または剤を意味する。該受容体アロステリック増強剤は、オルトステリック部位以外の部位（アロステリック部位）に結合し、アゴニストへの受容体の応答を正に増加させる。それは、受容体の脱感受性を誘発しないので、受容体アロステリック増強剤として化合物の活性は、純粋な受容体アロステリックアゴニストの使用に優る利点を提供する。そのような利点は、例えば、安全性の限界の増加、より高い忍容性、乱用の可能性の減少、および毒性の低下を含むことができる。

10

【0047】

本明細書に使用される、「受容体アロステリックアゴニスト」の用語は、動物、特に哺乳類、例えばヒトにおける、内因性リガンド（グルタメートのような）の非存在下で、該受容体の活性を直接増加させる、あらゆる体外から投与される化合物または剤を意味する。該受容体アロステリックアゴニストは、受容体のアロステリックグルタメート部位に結合し、該受容体のオルトステリック部位に直接影響を及ぼす。

20

【0048】

本明細書に使用される、「対象物(subject)」の用語は、投与の対象を意味する。本明細書に開示される方法の対象物は、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類または両生類のような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物は、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、モルモットまたはげっ歯類であり得る。該用語は、特定の年齢または性を意味しない。したがって、雄性であろうと雌性であろうと、大人および新生の対象物、並びに胎児が対象とされることが意図される。患者(patient)は、疾患または障害を患っている対象物を意味する。「患者」の用語は、ヒトおよび動物の対象物を含む。

【0049】

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

30

【0050】

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

40

【0051】

本明細書に使用される、「予防する」または「予防」の用語は、特に事前の措置により

50

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

【 0 0 5 2 】

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

10

【 0 0 5 3 】

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

20

【 0 0 5 4 】

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

【 0 0 5 5 】

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

30

【 0 0 5 6 】

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

【 0 0 5 7 】

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

40

【 0 0 5 8 】

本明細書に使用される、「有効量」の用語は、所望の結果を得るのに十分な量が、または望ましくない状態に影響を及ぼす量を意味する。例えば、「治療的な有効量」とは、所望の治療結果を得るか、または望ましくない症状において効果を及ぼすのに十分であるが

50

、副作用を引き起こすのには一般的に不十分である量を意味する。任意の特定の患者に対する具体的な治療の有効量レベルは、治療される障害およびその障害の重篤度；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、一般健康、性別、および食事；投与の時間；投与経路；使用される特定の化合物の排出速度；治療の期間；使用される特定の化合物と組み合わせるか、または同時に使用される薬物を含む種々の要因、ならびに医療技術における公知の要因等に依存するであろう。例えば、所望の治療効果を達成するために必要とされるものよりも低いレベルで化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を漸増することは、当該分野の十分な技術の範囲内である。必要なら、効果的な1日量は、投与のために複数回投与に分けることができる。それゆえに、単回の投与組成物は、そのような量、または、1日量を成すその分割量(submultiples)を含むことができる。該投与量は、あらゆる禁忌の事象において、個々の医師により調整され得る。投与量は変わり得、1日または数日間、1日当たり1回以上の用量投与において投与され得る。ガイダンスは、医薬品の所定のクラスに対する適切な投与量に関する説明書に見出され得る。さらに種々の観点において、製剤は、「予防的有効量」、すなわち、疾患または病状を予防するのに有効な量において投与することができる。

10

20

30

40

【0059】

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

【0060】

明細書および結末請求項で用いられる化学種の残基は、その部分が化学種から実際に得られるかどうかに関係なく、特定の反応スキームまたはそれに続く構築または化学生成物において化学種から生じる生成物質である部分を意味する。したがって、ポリエステルにおけるエチレングリコール残基は、エチレングリコールがポリエステルを製造するのに用いられたかどうかに関係なく、ポリエステル中の1以上の-OCH₂CH₂O-単位を意味する。同様に、ポリエステル中のセバシン酸残基は、該残基が該ポリエステルを得るためにセバシン酸またはそのエステルを反応させることによって得られるかどうかに関係なく、ポリエステル中の1以上の-CO(CH₂)₈CO-部分を意味する。

【0061】

50

本明細書に使用される、「置換された」の用語は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが意図される。広範な観点において、許容される置換基は、有機化合物の非環式および環式置換基、または分枝および非分枝置換基、炭素環および複素環置換基、ならびに芳香族および非芳香族置換基を含む。例示的な置換基は、例えば、以下に記載されるものを含む。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上でかつ同一または異なり得る。本開示のために、窒素のようなヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載される有機化合物の水素置換基および/またはあらゆる許容される置換基を有することができる。本開示は、有機化合物の許容される置換基によりあらゆる手段において限定されることを意図されない。また、「置換」または「～で置換される」の用語は、そのような置換が、置換された原子および置換基の許容される原子価にしたがい、置換が、安定化合物、例えば、転位、環化、脱離等によるような変化を自然発生的に行わない化合物をもたらすという暗黙の条件が含まれる。

10

【0062】

種々の用語を定義する際、「A¹」、「A²」、「A³」、および「A⁴」は、種々の特定の置換基を表すために一般的な記号として本明細書に使用される。これらの記号は、本明細書に開示されるものに限定されず、任意の置換基であり得、一例において、ある置換基であるように定義される場合、別例において、一部の他の置換基として定義され得る。

【0063】

本明細書に使用される「アルキル」の用語は、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、テトラコシル等のような1~24個の炭素原子の分枝または非分枝の飽和の炭化水素基である。アルキル基は、環式または非環式であり得る。アルキル基は、分枝または非分枝であり得る。アルキル基はまた、置換または非置換であり得る。例えば、アルキル基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキシ、またはチオールを含むが、これらに限定されない1個以上の基で置換され得る。「低級アルキル」基は、1~6個（例えば、1~4個）の炭素原子を含むアルキル基である。

20

【0064】

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

30

40

【0065】

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

50

【0066】

本明細書に使用される「シクロアルキル」の用語は、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ベースの環である。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル等を含むが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルキル」の用語は、上記に定義される、シクロアルキル基の一種であり、「シクロアルキル」の用語の意味の範囲内に含まれ、該環の少なくとも1個の炭素原子は、窒素、酸素、硫黄、またはリンのような、それに限定されないヘテロ原子と置き換えられる。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハラ

10

20

30

40

50

【0067】

本明細書に使用される「ポリアルキレン基」の用語は、互いに結合された2個以上のCH₂基を有する基である。ポリアルキレン基は、「a」が2~500の整数である、式-(CH₂)_a-により表され得る。

【0068】

本明細書に使用される「アルコキシ」および「アルコキシル」の用語は、エーテル結合を通して結合されるアルキルまたはシクロアルキル基を意味する。すなわち、「アルコキシ」基は、A¹が上記に定義されるアルキルまたはシクロアルキルである、-OA¹として定義され得る。「アルコキシ」はまた、ちょうど今記載されたアルコキシ基のポリマーを含む。すなわち、アルコキシは、「a」が1~200の整数であり、A¹、A²、およびA³がアルキルおよび/またはシクロアルキル基である、-OA¹-OA²または-OA¹-(OA²)_a-OA³のようなポリエーテルであり得る。

【0069】

本明細書に使用される「アルケニル」の用語は、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。(A¹A²)C=C(A³A⁴)のような非対称構造は、EおよびZ異性体の両方を含むことが意図される。このことは、非対称アルケンが存在する本明細書の構造式において推定され得るか、または結合シンボルC=Cにより明白に示され得る。アルケニル基は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1つ以上の基で置換され得る。

【0070】

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

【0071】

本明細書に使用される「アルキニル」の用語は、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、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキシ、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。

【0072】

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

10

20

【0073】

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

30

【0074】

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

40

【0075】

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

【0076】

本明細書に使用される「カルボン酸」の用語は、式-C(=O)OHにより表される。

【0077】

本明細書に使用される「エステル」の用語は、式-OC(=O) A^1 または-C(=O)O A^1 により表さ

50

れ、式中、 A^1 は、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書に使用される「ポリエステル」の用語は、式- $(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a$ -または- $(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a$ -により表され、式中、 A^1 および A^2 は、独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、「a」は1~500の整数である。「ポリエステル」は、少なくとも2個のカルボン酸基を有する化合物と少なくとも2個のヒドロキシ基を有する化合物との間の反応により生成される基を記載するために使用される用語である。

【0078】

10

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

【0079】

20

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

【0080】

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

30

【0081】

本明細書に使用される「ヒドロキシ」の用語は、式-OHにより表される。

【0082】

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

40

【0083】

本明細書に使用される「アジド」の用語は、式- N_3 により表される。

【0084】

本明細書に使用される「ニトロ」の用語は、式- NO_2 により表される。

【0085】

本明細書に使用される「ニトリル」の用語は、式-CNにより表される。

【0086】

本明細書に使用される「シリル」の用語は、式- $SiA^1A^2A^3$ により表され、式中、 A^1 、 A^2 および A^3 は、独立して、水素または本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、

50

シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

【 0 0 8 7 】

本明細書に使用される「スルホ-オキソ」の用語は、式-S(O)A¹、-S(O)₂A¹、-OS(O)₂A¹または-OS(O)₂OA¹により表され、式中、A¹は、水素または本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書にわたって、「S(O)」は、S=Oの略語である。「スルホニル」の用語は、式-S(O)₂A¹により表されるスルホ-オキソ基を意味するために本明細書に使用され、式中、A¹は、水素または本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書に使用される「スルホン」の用語は、式A¹S(O)₂A²により表され、式中、A¹およびA²は、独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書に使用される「スルホキシド」の用語は、式A¹S(O)A²により表され、式中、A¹およびA²は、独立して、本明細書に記載される、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

10

【 0 0 8 8 】

本明細書に使用される「チオール」の用語は、式-SHにより表される。

20

【 0 0 8 9 】

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

30

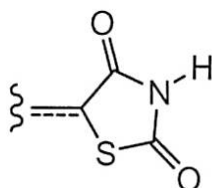
【 0 0 9 0 】

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

【 0 0 9 1 】

【 化 1 3 】

40



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

【 0 0 9 2 】

50

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

10

【0093】

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

20

30

【0094】

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

【0095】

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

40

【0096】

「加水分解可能な残基」の用語は、例えば、塩基性または酸性条件下、加水分解を受けることができる官能基を指すことが意味される。加水分解可能な残基の例は、限定なしに、酸ハライドもしくは活性化カルボン酸の残基、トリアルキルシリルハライドの残基、ア

50

ルコキシメチルハライドの残基、および当該技術で公知の種々の他の保護基（例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999を参照）を含む。

【0097】

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

【0098】

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

10

【0099】

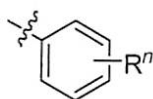
別途そうでない旨が規定されない限り、くさび形あるいは破線ではなく、実線のみで示される化学結合を有する式は、それぞれに可能性のある異性体、例えば、それぞれの鏡像異性体およびジアステレオマー、ならびにラセミまたは非ラセミ(scalemic)混合物のような異性体の混合物を意図する。本明細書に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含むことができ、したがって、ジアステレオマーおよび光学異性体を潜在的に発生させ得る。別途そうでない旨が規定されない限り、本発明は、すべてのそのような可能性のあるジ

20

【0100】

いくつかの観点において、化合物の構造は、式：

【化14】

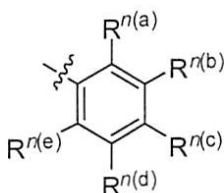


30

により表されることができ、それは、式：

【0101】

【化15】



40

（式中、nは一般的に整数である）

と等価であると理解されたい。それゆえ、 R^n は5つの独立した置換基、 $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ を表すと理解されたい。「独立した置換基」により、R置換基は、それぞれ独立して定義され得ることが意味される。例えば、ある場合に、 $R^{n(a)}$ がハロゲンであるとき、その場合に $R^{n(b)}$ は必ずしもハロゲンでない。同様に、基Rが4つの置換基として定義されるとき、Rは、4つの独立した置換基、 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d を表すと理解されたい。別途そうでない旨が規定されない限り、置換基は、いずれかの特定の順序または配置に限定されない。

50

【0102】

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

【0103】

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

10

20

【0104】

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

30

【0105】

B. 化合物

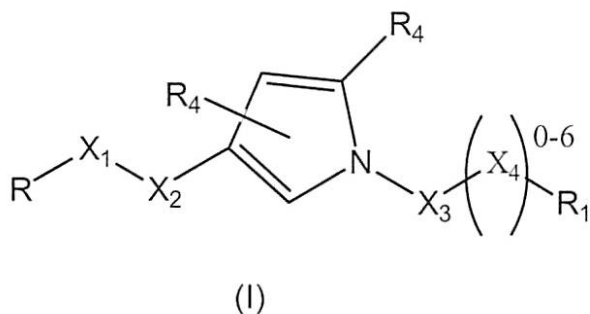
一つの観点において、本発明は、mGluR4活性の増強剤として有用な、化合物またはその医薬的に許容な誘導体に関する。一般的に、開示されるそれぞれの誘導体は、任意にさらに置換され得ることが意図される。いずれかの1以上の誘導体が発明から任意に除外され得ることも意図される。開示される化合物は、開示される方法によって与えられることを理解されたい。開示される化合物は開示される使用の方法で用いられ得ることも理解されたい。

40

【0106】

一つの観点において、本発明は、式(I)：

【化 1 6】



10

【 0 1 0 7】

(式中、

X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され；

X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され；

X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；

R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

20

R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され；

R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく；

30

R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択される) で表される構造を有する化合物、またはそれらの医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体に関する。

【 0 1 0 8】

R_1 が、1個以上の R_4 で任意に置換された CR_2R_3 アリール、1個以上の R_4 で任意に置換された CR_2R_3 ヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環である式 (I) の化合物も開示される。

40

【 0 1 0 9】

R が、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-O-CO-CH_3$ 、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキルで任意に置換された、アリールかヘテロアリールである式 (I) の化合物も開示される。

【 0 1 1 0】

R が、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキルで任意に置換されたヘテロアリールである式 (I) の化合物も開示される。

【 0 1 1 1】

R が、置換または非置換であり、フラン、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、チアジ

50

アゾール、フェニルから選択されるか、またはフランである式(I)の化合物も開示される。

【0112】

Rが2-ピリジンである式(I)の化合物も開示される。

【0113】

Rが2-ピリジンであり、ハロゲン置換および/またはC₁₋₆アルキル置換された式(I)の化合物も開示される。

【0114】

R₁が、置換または非置換であり、アリールまたはヘテロアリールから選択される式(I)の化合物も開示される。

10

【0115】

R₁が、置換または非置換であり、フェニル、シクロアルキル、ピリジン、アルキル、フラン、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、チオフェン、ベンゾジオキソール、イソキノリン、ピロリジン-ジオン、ピロリジン-オン、モルホリン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ベンゾフラン、ベンゾジオキセピン、ベンズオキサジン、ベンゾジオキシン、ベンゾチアゾール、キノリン-2-オン、クロマンおよびベンゾフランから選択される式(I)の化合物も開示される。

【0116】

R₁が、少なくとも一つのH、ハロゲン、CN、CF₃、C₁₋₆アルキル、OCF₃、C₃₋₁₀シクロアルキル、-O-CO-CH₃、-O-C₁₋₆アルキル、OCF₂、-CN、CO、-COOH、COOで置換されている式(I)の化合物も開示される。

20

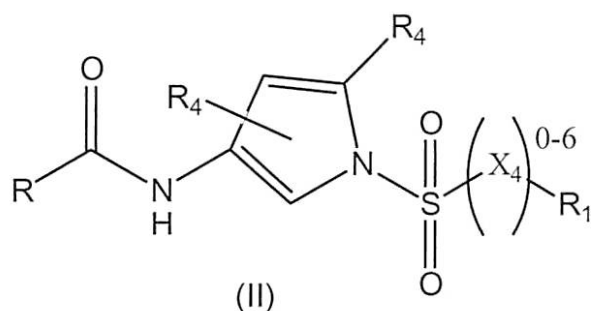
【0117】

X₁がCOであり、X₂がNHであり、X₃がSO₂であり、X₄(存在するとき)がCR₁R₂、-COOR₄、CR₄R₄である式(I)の化合物も開示される。

【0118】

もう一つの観点において、本発明は、式(II)：

【化17】



30

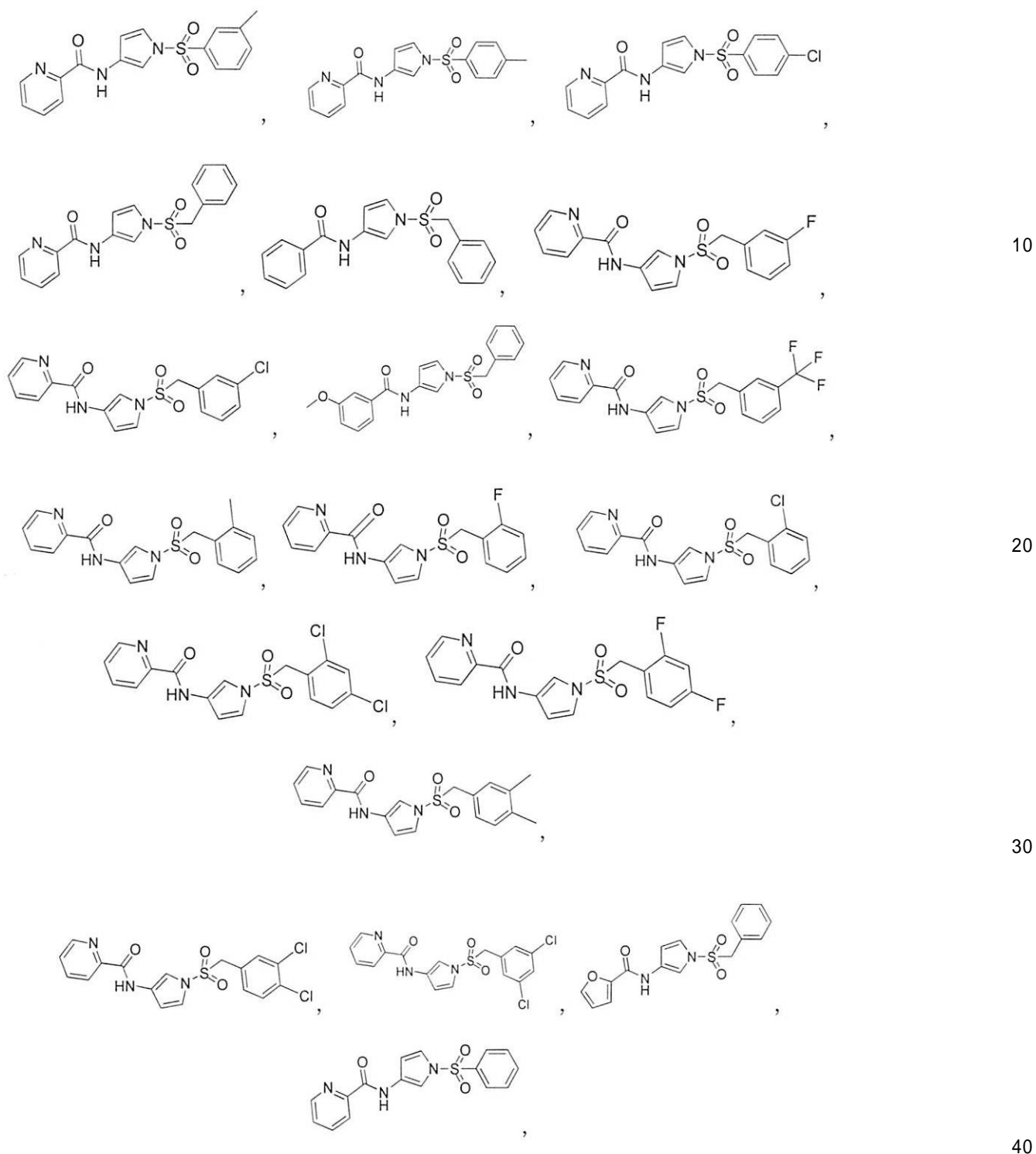
(式中、R、R₁、R₄およびX₄は前で定義されている)
で表される構造を有する化合物に関する。

【0119】

次の式(I)の化合物も開示される：

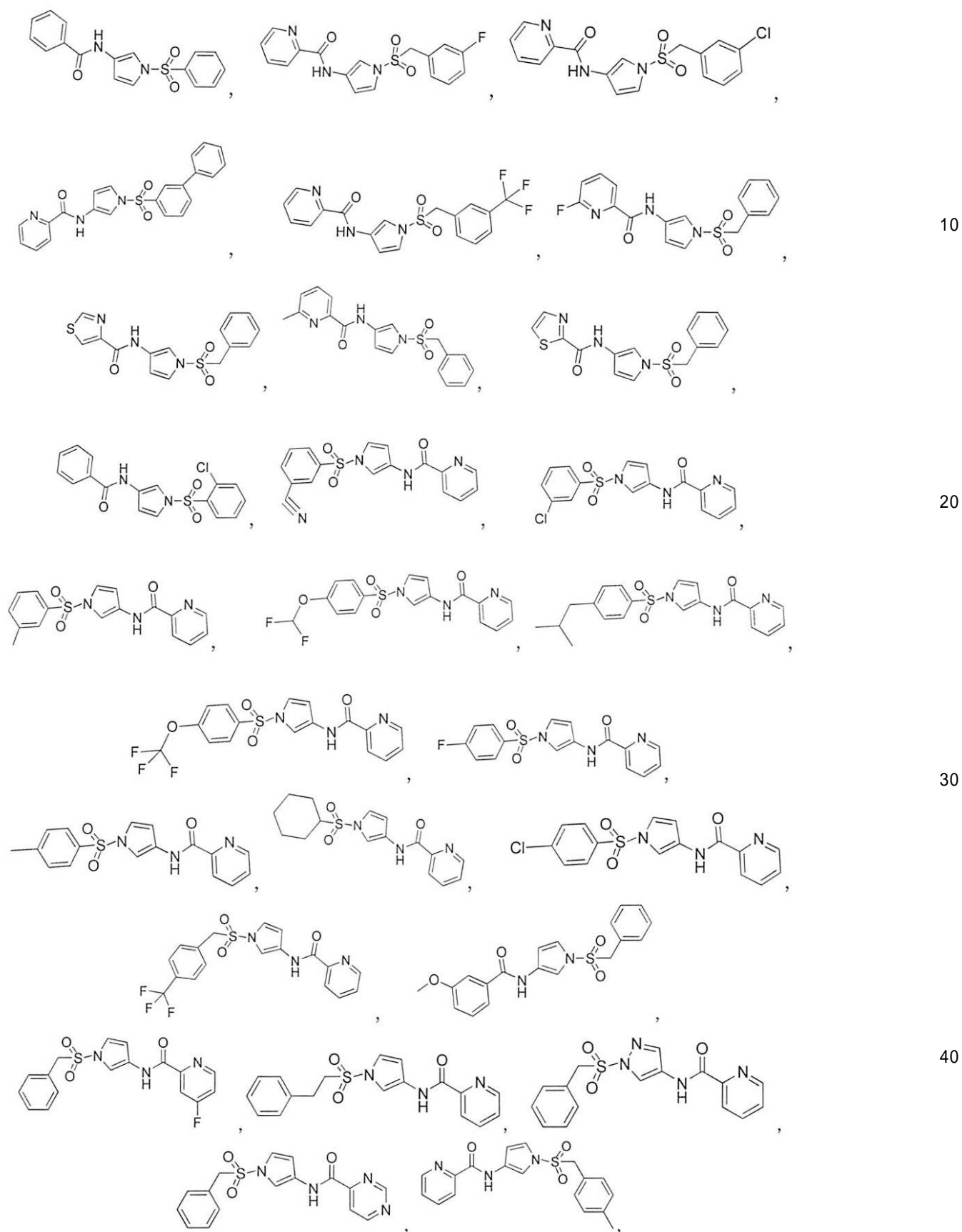
40

【化 18 - 1】

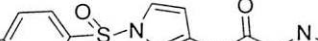
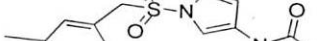



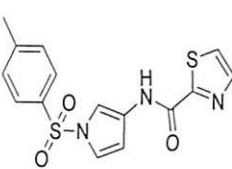
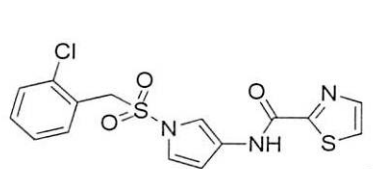
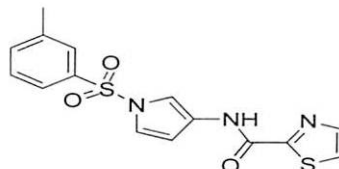
【 0 1 2 0 】

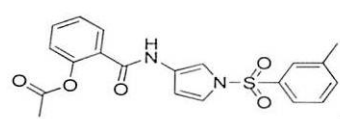
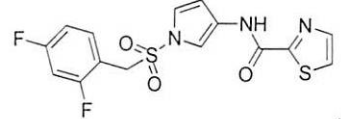
【化 18 - 2】

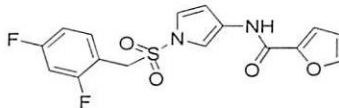


【 0 1 2 1 】

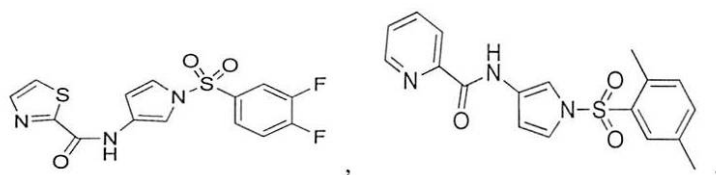
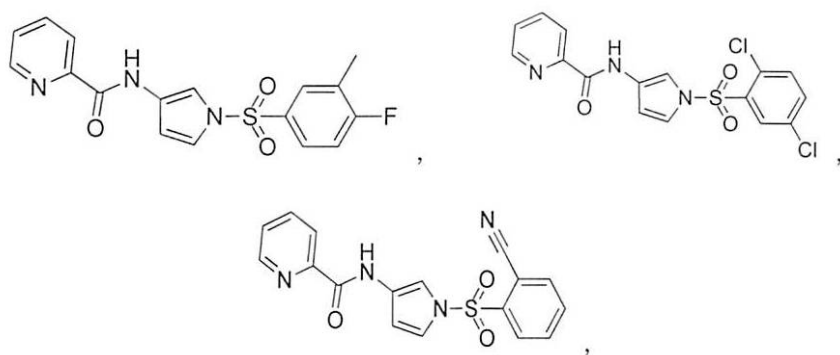
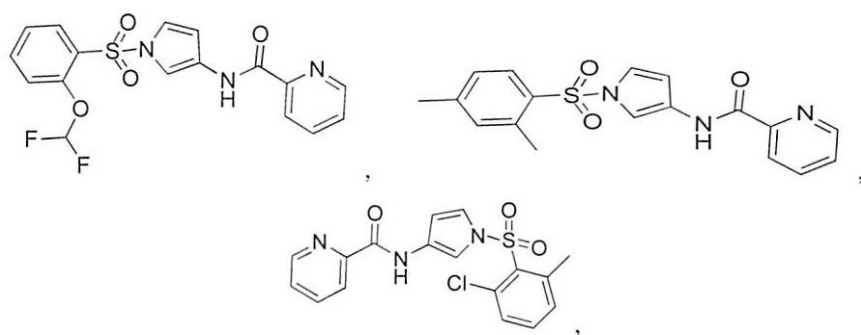
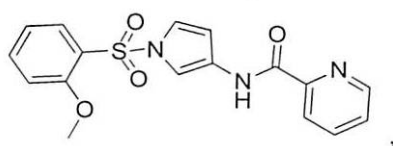
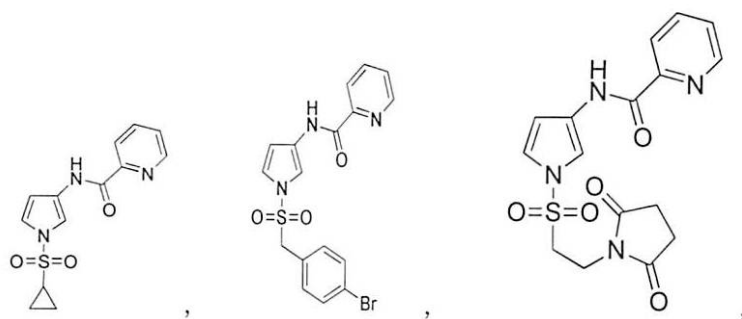
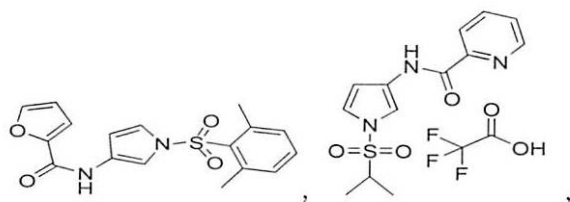


[illegible]

The figure displays eight chemical structures of sulfonamide derivatives, arranged in two rows of four. Each structure consists of a central pyrazole ring substituted at the 4-position with a sulfonamide group (-SO₂NH-). The substituents on the nitrogen atom vary across the structures:
1. Top-left: A benzene ring with a fluorine atom at the para position and a chlorine atom at the meta position.
2. Top-right: A furan ring.
3. Middle-left: A thiazole ring.
4. Middle-right: A phenyl ring.
5. Bottom-left: A benzimidazole ring system.
6. Bottom-middle: A trifluoromethyl group (-CF₃) attached to a carboxylic acid group (-COOH).
7. Bottom-right: A 1,2,4-triazole ring.
8. Far bottom-right: A trifluoromethyl group (-CF₃).
Commas are placed between the first three structures of each row and after the last structure of each row.

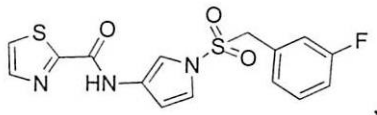
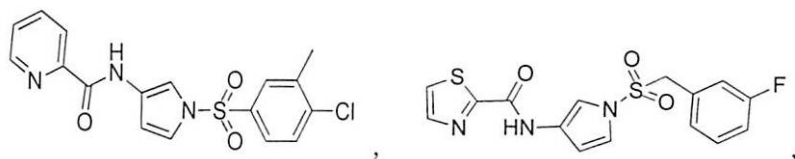
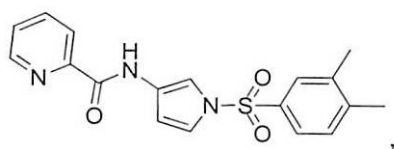
【 0 1 2 2 】

【化 18 - 4】

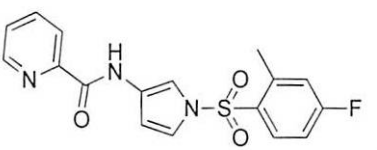
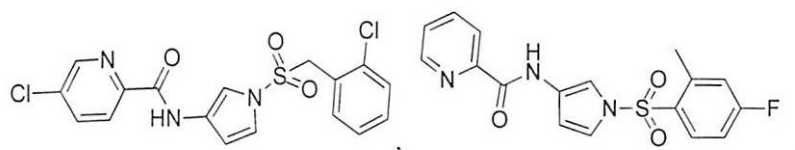
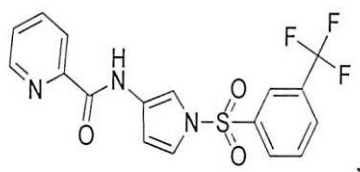


【 0 1 2 3 】

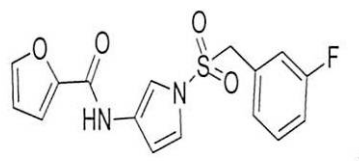
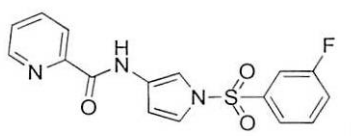
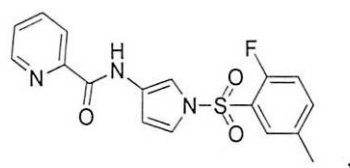
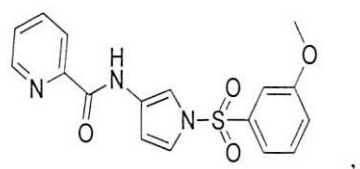
【化 18 - 5】



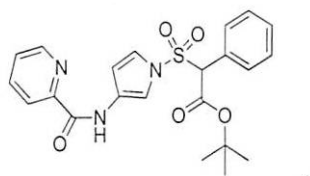
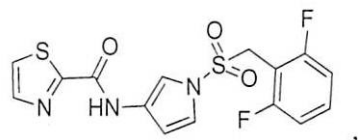
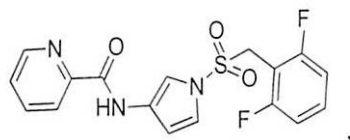
10



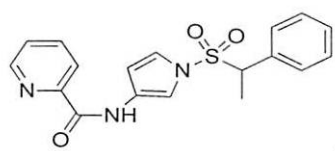
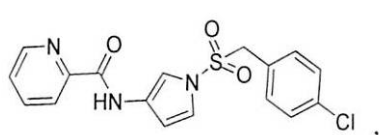
20



30

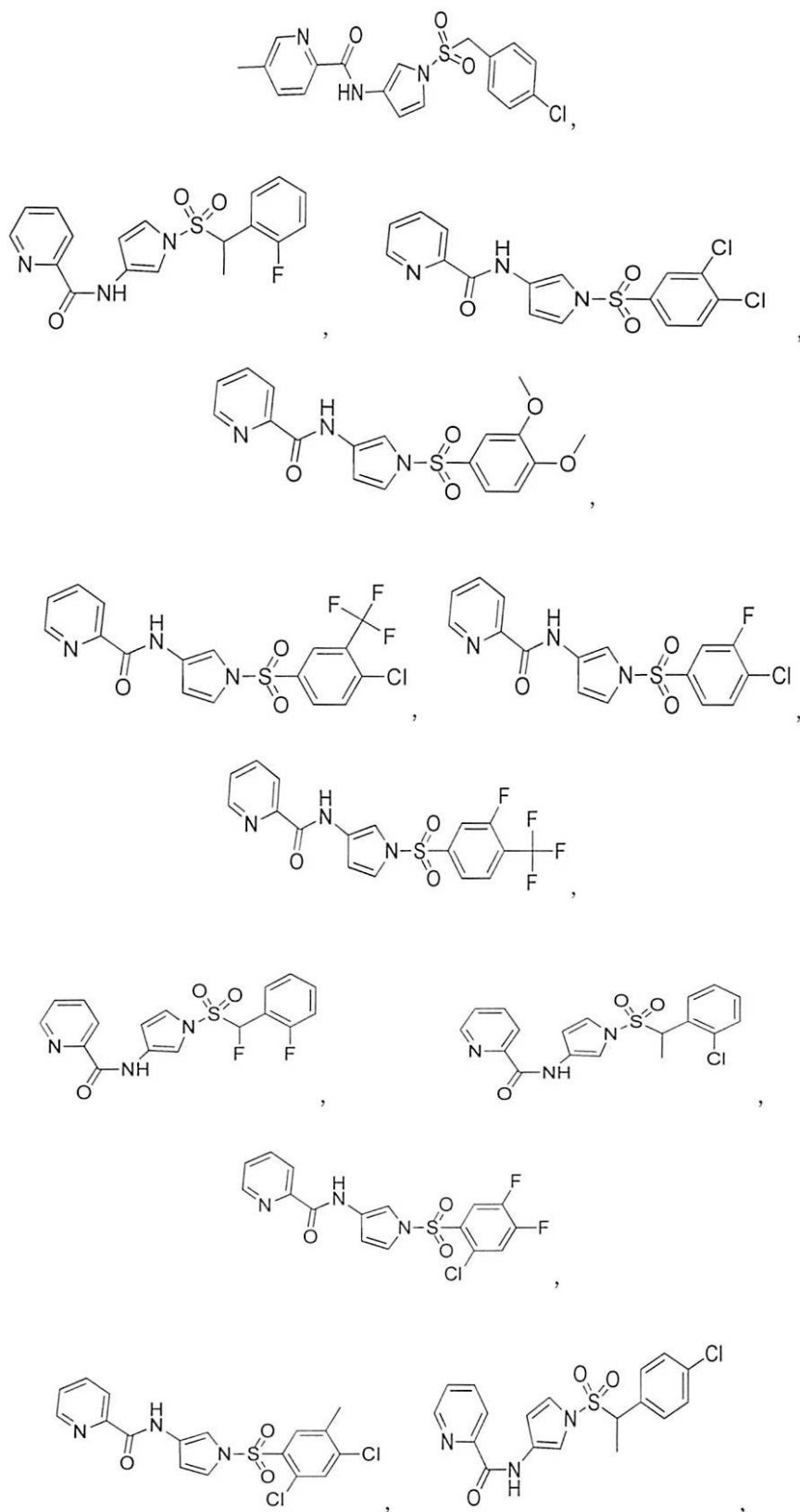


40



【 0 1 2 4 】

【化 1 8 - 6】



10

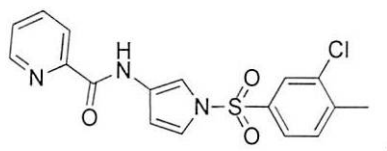
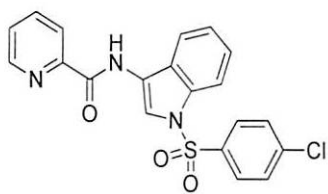
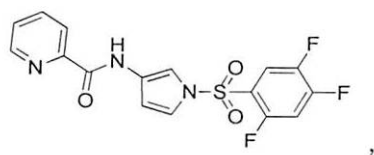
20

30

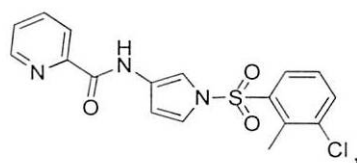
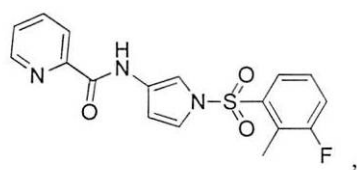
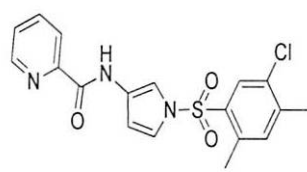
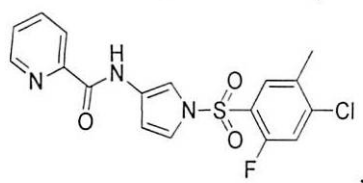
40

【 0 1 2 5】

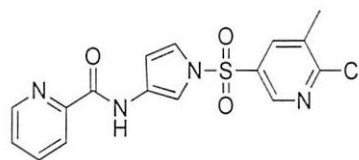
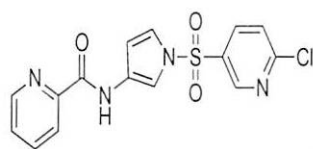
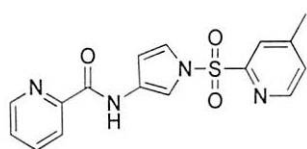
【化 18 - 7】



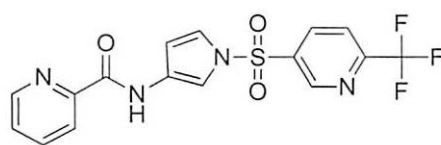
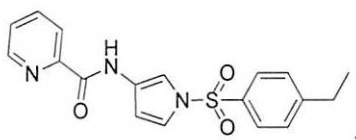
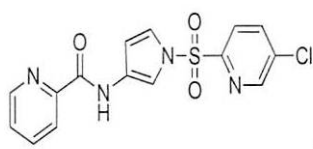
10



20



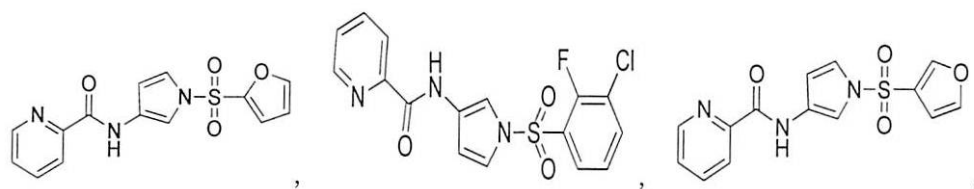
30



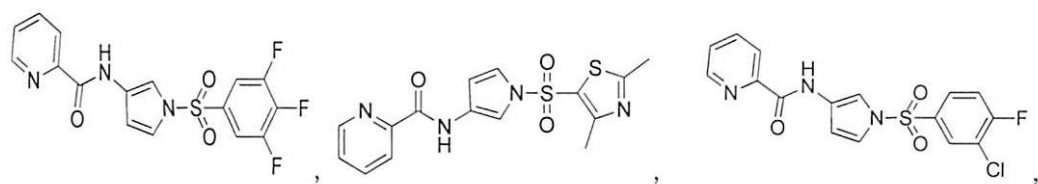
40

【 0 1 2 6 】

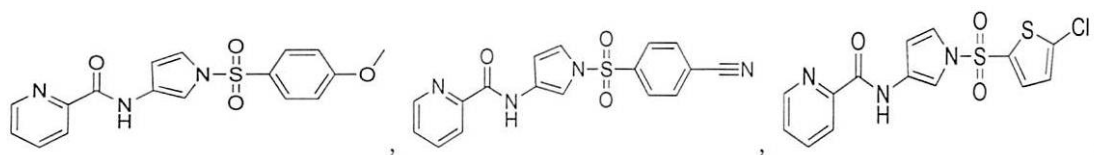
【化 18 - 8】



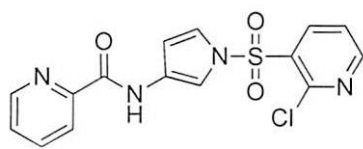
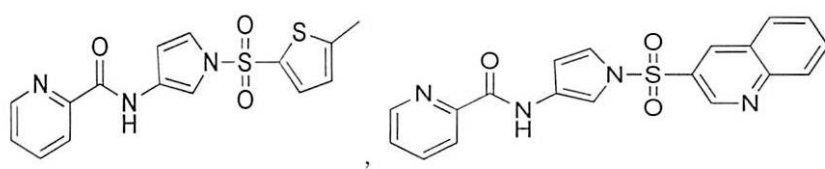
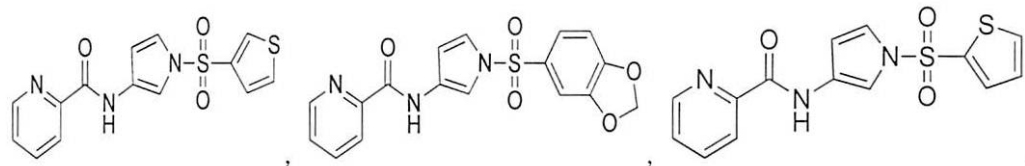
10



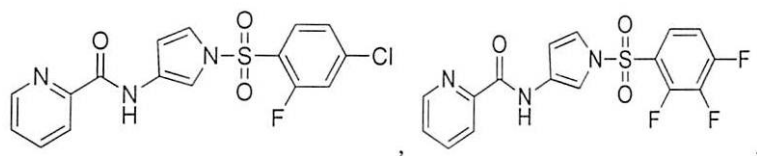
20



30

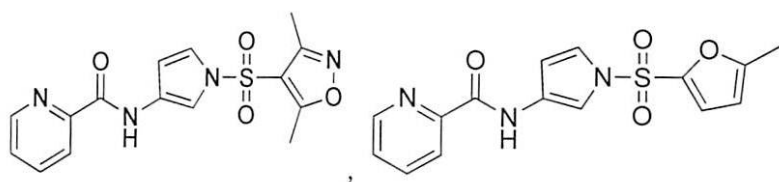
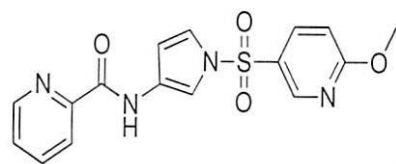


40

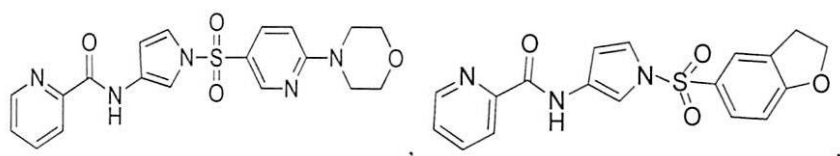
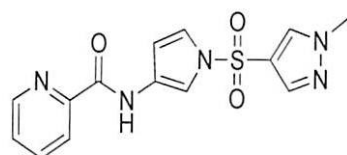


【 0 1 2 7】

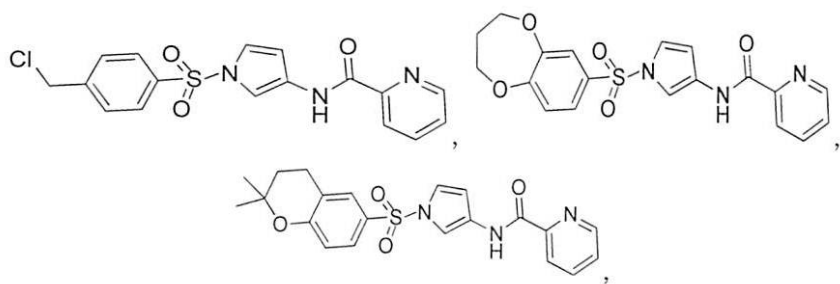
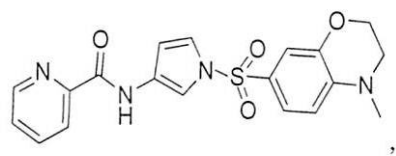
【化 1 8 - 9】



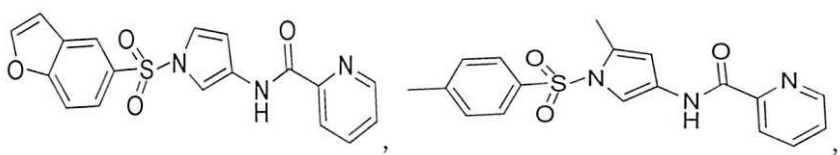
10



20



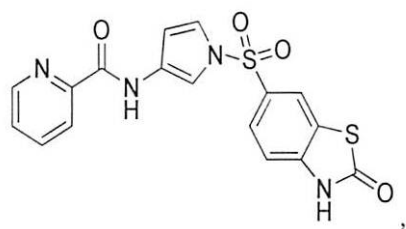
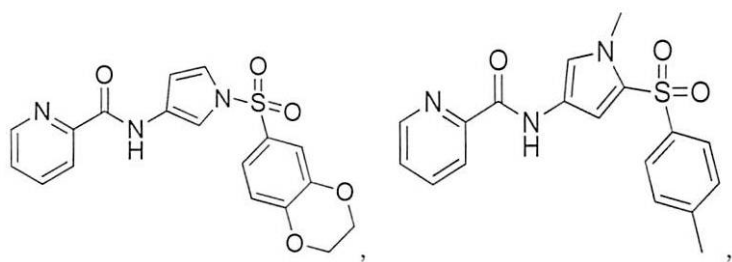
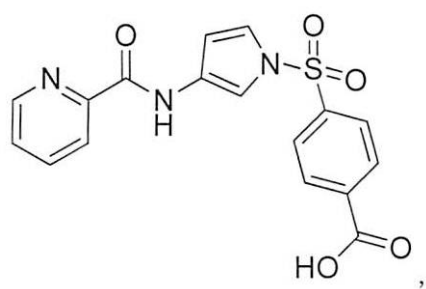
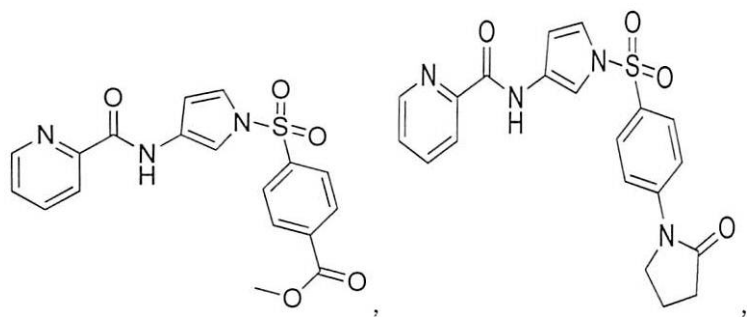
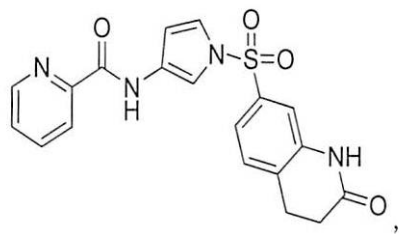
30



40

【 0 1 2 8】

【化 1 8 - 1 0】



【 0 1 2 9】

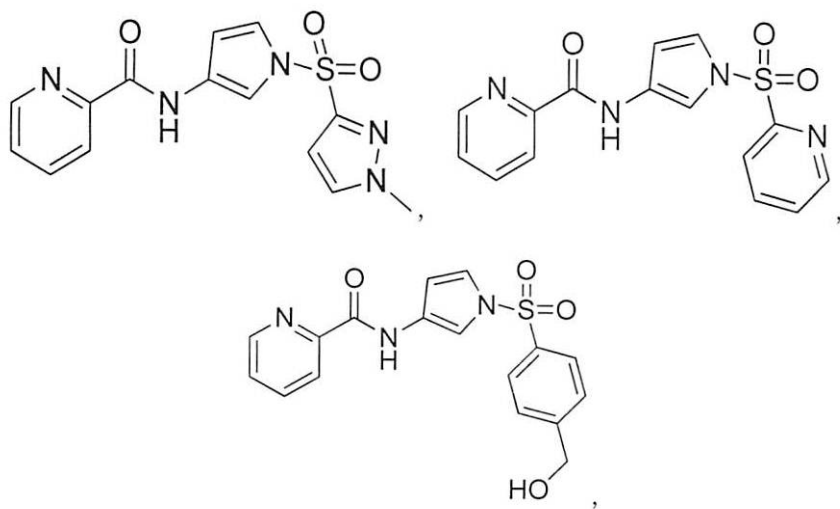
10

20

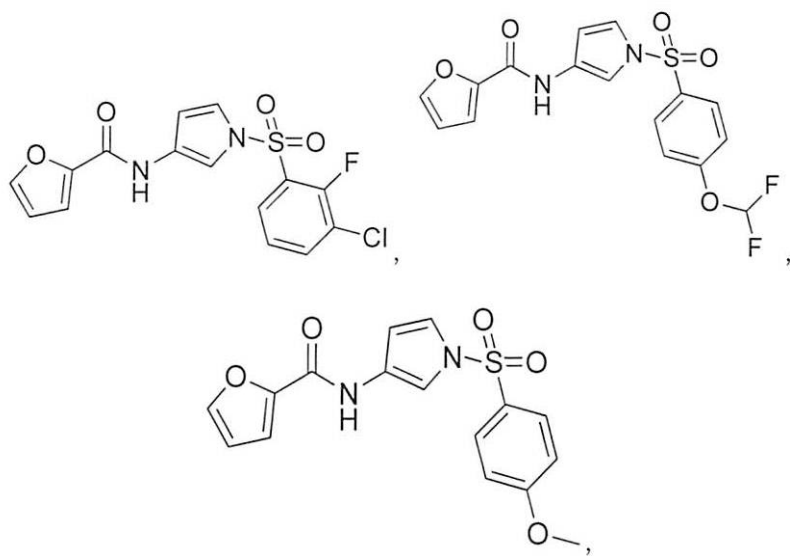
30

40

【化 1 8 - 1 1】

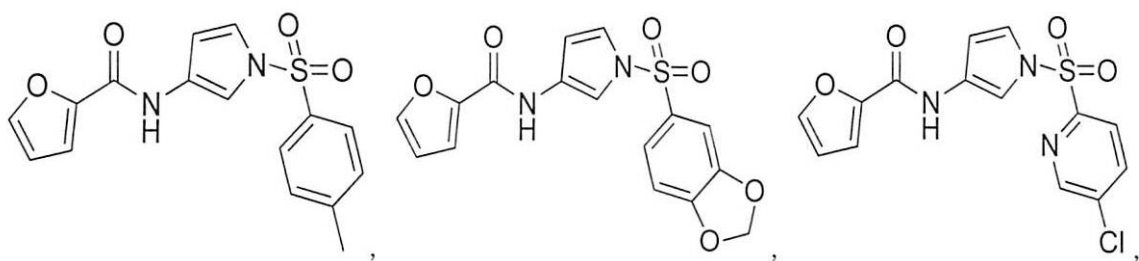


10



20

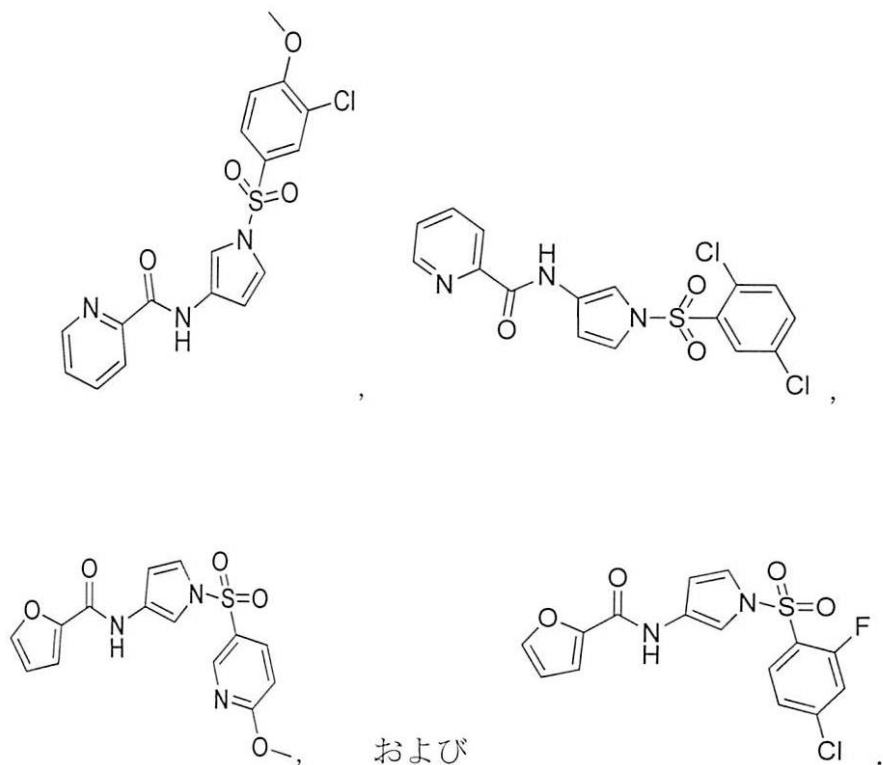
30



40

【 0 1 3 0】

【化 18 - 12】



10

20

【0131】

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

30

【0132】

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

【0133】

C. 医薬組成物

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

40

【0134】

ある観点において、開示される医薬組成物は、活性成分として開示される化合物（その医薬的に許容な塩を含む）、医薬的に許容な担体、任意に、他の治療成分またはアジュバントを含む。本組成物は、経口投与、直腸投与、局所投与、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に好適なものを含むが、任意の所定の場合において最適な経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与される疾病の性質および重篤度に依存するであろう。医薬組成物は、単位剤形で都合よく提示され、薬学分野で公知のいずれかの方法

50

により製造され得る。

【0135】

本明細書に使用される「医薬的に許容な塩」の用語は、医薬的に許容な非毒性塩基または酸から製造される塩を意味する。本発明の化合物が酸性である場合、その相当する塩は、無機塩基または有機塩基を含む、医薬的に許容な非毒性塩基から都合よく製造され得る。そのような無機塩基から生じる塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二銅および第一銅）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二マンガンおよび第一マンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩を含む。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウム塩である。医薬的に許容な有機非毒性塩基から生じる塩は、第1級、第2級、および第3級アミン、ならびに、自然発生置換アミンおよび合成置換アミンのような環状アミンおよび置換アミンの塩を含む。塩が形成され得る他の医薬的に許容な有機非毒性塩基としては、例えば、アルギニン、ペタイン、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、トロメタミン等のようなイオン交換樹脂を含む。

10

【0136】

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

20

【0137】

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

30

40

【0138】

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

【0139】

50

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

【0140】

本発明の組成物を含有する錠剤は、任意に、1つ以上の補助成分またはアジュバントと共に、圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠剤は、任意に、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤、または分散剤と混合された粉末または顆粒のような易流動形態の活性成分を、好適な機械で圧縮することにより製造することができる。成形された錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤された粉末化合物の混合物を、好適な機械で成形することにより作製することができる。

10

【0141】

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

20

【0142】

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

【0143】

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

30

【0144】

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

40

【0145】

本発明の医薬組成物は、担体が、固体である、直腸内投与に適する形態であることもできる。混合物は、単位用量の坐剤を形成することが好ましい。好適な担体は、カカオ脂、および当技術分野で一般に使用される他の材料を含む。坐剤は、軟化または溶融した担体

50

と本組成物をまず混合し、次いで、型の中で冷却し、成形することにより都合よく形成され得る。

【0146】

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

【0147】

開示される化合物の有効量と組み合わせで投与されるmGluRアゴニストの増強量は、1日につき体重1キログラム当たり約0.1ミリグラム (mg/kg/day) ~ 約100 mg/kg/dayで変化することが予測され、開示される化合物の有効量を伴わずに投与されるときに同じ効果を与えるのに必要とされる量より少ないことが予測される。併用投与されるmGluRアゴニストの好ましい量は、当業者により決定され得る。

【0148】

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

【0149】

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

【0150】

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

【0151】

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

【0152】

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

【0153】

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

【0154】

上記の組み合わせは、開示される化合物と1つの他の活性な化合物ばかりでなく、2つ以上の他の活性な化合物との組み合わせも含む。同様に、開示される化合物は、開示される化合物が役立つ疾患または症状の予防、治療、制御、改善、または危険性の減少に用いられる他の薬剤と組み合わせで用いられ得る。そのような他の薬剤は、そのために一般的に

10

20

30

40

50

用いられる経路および量で、本発明の化合物と一緒に、同時または連続して投与され得る。本発明の化合物が、1以上の他の薬剤と同時に用いられるとき、本発明の化合物に加えてそのような他の薬剤を含む医薬組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて1以上の他の活性な成分も有するものを含む。

【0155】

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

10

【0156】

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

【0157】

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

20

【0158】

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

30

40

50

ブロン、ジブラシドン、ゾラゼパム、ゾルピデム、およびそれらの塩、ならびにそれらの併用等と組み合わせて用いられ得るか、または、本主題化合物は、光線療法または電気刺激のような物理的方法の使用と組み合わせて投与され得る。

【0159】

さらなる観点において、本化合物は、レボドーパ（カルビドーパまたはベンセラジドのような選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤と共にか共にではなく）、ピペリデン（任意に、その塩酸塩または乳酸塩として）およびトリヘキシフェニジル（ベンズヘキソール）塩酸塩のような抗コリン剤、エンタカポンのようなCOMT阻害剤、MOA-B阻害剤、抗酸化剤、A2aアデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニストならびにアレンテモール、プロモクリプチン、フェノルドパム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリドおよびブラミペキソールのようなドーパミン受容体アゴニストと組み合わせて用いられ得る。ドーパミンアゴニストは、医薬的に許容な塩、例えば、アレンテモール臭化水素酸塩、プロモクリプチンメシル酸塩、フェノルドパムメシル酸塩、ナキサゴリド塩酸塩およびペルゴリドメシル酸塩の形態であり得ることが理解されるであろう。リスリドおよびブラミペキソールは、一般的に非塩の形態で用いられる。

10

【0160】

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

20

30

40

【0161】

一つの観点において、本化合物は、ノルエピネフリン再取込阻害剤（第3級アミン三環系および第2級アミン三環系を含む）、選択的セロトニン再取込阻害剤(SSRI)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)、モノアミンオキシダーゼの可逆阻害剤(RIMA)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取込阻害剤(SNRI)、コルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、非定型抗うつ剤、ベンゾジアゼピン類、5-HT_{1A}アゴニストもしくはアンタゴニスト、特に、5-HT_{1A}パーシャルアゴニスト、およびコルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニストを含む、抗うつ剤もしくは抗不安剤と組み合わせて用いられ得る。具体的な剤は

50

、アミトリプチリン、クロミブラミン、ドキセピン、イミブラミンおよびトリミブラミン；アモキサピン、デシブラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリン；フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン；イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレギリン；モクロベミド；ベンラファキシン；ドゥロキセチン；アプレピタント；ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびピロキサジン；アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパム；ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイブサピロン、ならびにそれらの医薬的に許容な塩を含む。

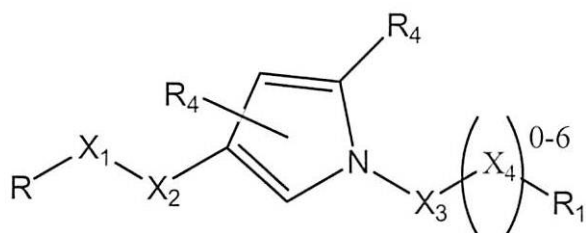
【0162】

mGluR4活性の増強を必要とする症状の治療において、適切な投薬量レベルは、一般に、1日につき患者の体重1kg当たり約0.01~500mgであり、単一投与または複数回投与において投与され得る。好ましくは、投薬量レベルは、1日につき約0.1~約250mg/kg、さらに好ましくは、1日につき約0.5~約100mg/kgであり得る。好適な投薬量レベルは、1日につき約0.01~250mg/kg、1日につき約0.05~100mg/kg、または1日につき約0.1~50mg/kgであり得る。この範囲内で、投薬量は、1日につき0.05~0.5、0.5~5または5~50mg/kgであり得る。経口投与のために、本組成物は、活性成分を1.0~1000ミリグラム、特に、治療される患者の投薬量の症候性適合に対して活性成分の1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900および1000ミリグラムを含有する錠剤の形態で提供されるのが好ましい。本化合物は、1日につき1~4回、好ましくは、1日につき1回または2回の投与計画において、投与され得る。この投与計画は、最適な治療応答を提供するために調整され得る。しかしながら、あらゆる特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投薬の回数は、変化し得るし、用いられる具体的な化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用の長さ、患者の年齢、体重、一般健康、性別、食事、投与の様式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の症状の重篤度、ならびに治療を受ける宿主を含む種々の要因に依存することが理解されるであろう。

【0163】

一つの観点において、本発明は、式(I)：

【化19】



(I)

【0164】

(式中、X₁は、カルボニル、チオカルボニル、CH₂、CR₂R₃、NH、NR₄、S、SO、SO₂から選択され；X₂は、カルボニル、チオカルボニル、NH、NR₄、CH₂またはCR₂R₃、S、SO、SO₂から選択され；X₃は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、SO₂、CH₂、CR₂R₃から選択され；X₄は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、SO₂、CH₂、CR₂R₃、CR₂R₂、COOR₄、CR₄R₄、R₄で任意に置換されたアリール、R₄で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上のR₄で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；R₁は、1個以上のR₄で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；R₂は、H、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃

C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)で表される構造を有する化合物；またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体；および医薬的に許容な担体を含む医薬組成物に関する。

10

【0165】

D．化合物および組成物を用いる方法

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

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

20

【0166】

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

30

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

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

40

の調節に重要な役割を果たす。

【0167】

開示される化合物は、代謝型グルタメート受容体活性(mGluR4)の増強剤として作用することができる。それゆえ、一つの観点において、開示される化合物は、哺乳類において機

50

能不全を引き起こす 1 以上の mGluR4 関連障害を治療するために用いることができる。

【0168】

開示される化合物は、単剤として、または式 I の化合物または他の薬剤が役立つ前記の疾患、障害および症状の治療、予防、制御、改善、または危険性の減少に 1 以上の他の薬剤と組み合わせて用いることができる。ここで、薬剤と一緒に組み合わせは、どちらの薬剤単独より安全またはより効果的である。それゆえ、他の薬剤は、一般的に用いられる経路および量で、開示される化合物と同時または連続して投与され得る。開示される化合物が、1 以上の他の薬剤と同時に用いられるとき、そのような薬剤と開示される化合物を含む単位投薬形態での医薬組成物が好ましい。しかしながら、組み合わせ治療は、重複スケジュールで投与もされ得る。1 以上の活性成分と開示される化合物の組み合わせは、単剤としてのどちらより効果的であることが、想定もされる。

10

【0169】

1. 治療方法

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

【0170】

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

20

【0171】

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

30

40

【0172】

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

【0173】

したがって、開示される方法のいくつかの観点において、障害は、認知症、譫妄、健忘

50

障害、加齢関連認知低下、統合失調症、統合失調症を含む精神病、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期(brief)精神障害、物質関連障害、運動障害、てんかん、舞蹈病、疼痛、偏頭痛、糖尿病、筋失調症、肥満、摂食障害、脳浮腫、睡眠障害、ナルコレプシー、不安神経症、情動障害、パニック発作、単極性うつ病、双極性障害、心因性うつ病である。

【0174】

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

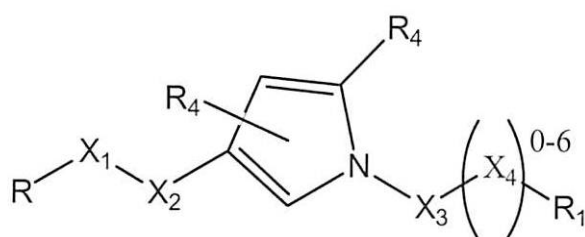
10

【0175】

一つの観点において、本発明は、哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、少なくとも一つの化合物を哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類における神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態の治療方法に関し、ここで、前記化合物は、式(I)：

20

【化20】



(I)

30

【0176】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)

40

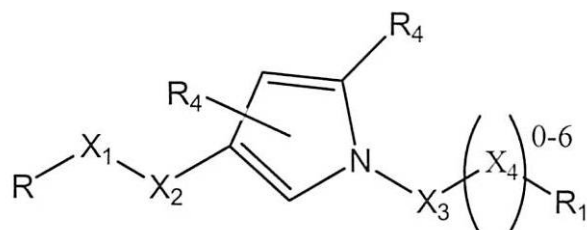
50

で表される構造を有する化合物；またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体である。

【0177】

一つの観点において、本発明は、対象物のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な投薬量および量で、式(I)：

【化21】



(I)

10

【0178】

(式中、X₁は、カルボニル、チオカルボニル、CH₂、CR₂R₃、NH、NR₄、S、SO、SO₂から選択され；X₂は、カルボニル、チオカルボニル、NH、NR₄、CH₂またはCR₂R₃、S、SO、SO₂から選択され；X₃は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、SO₂、CH₂、CR₂R₃から選択され；X₄は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、SO₂、CH₂、CR₂R₃、CR₂R₂、COOR₄、CR₄R₄、R₄で任意に置換されたアリール、R₄で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上のR₄で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；R₁は、1個以上のR₄で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上のR₄で任意に置換されたアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され；R₂は、H、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され、R₂およびR₃は環化し、1個以上のR₈で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環を形成してもよく；R₃は、H、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、1個以上のR₄で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環から選択され、R₂およびR₃は環化し、1個以上のR₈で任意に置換された、C、O、SまたはNを含むC₃₋₈員環を形成してもよく；R₄は、H、OH、NR₁R₂、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、CN、CONR₁R₂、SO₂NR₁R₂、OC₁₋₆アルキル、CF₃、OCF₃、OCOCH₃、CO、-COO-、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)

20

30

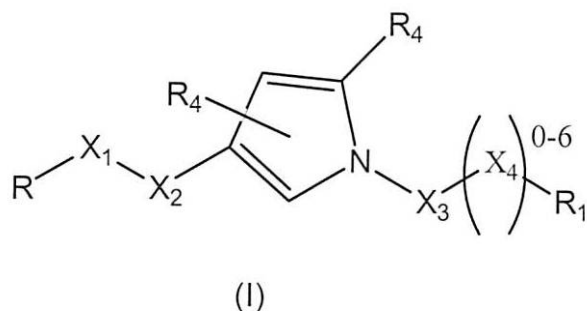
で表される構造を有する化合物；またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つの化合物を対象物に投与する工程を含む、対象物のmGluR4活性を増強する方法に関する。

【0179】

一つの観点において、本発明は、少なくとも一つの細胞のmGluR4受容体活性を増強するのに有効な量で、少なくとも一つの化合物と少なくとも一つの細胞とを接触させる工程を含む、少なくとも一つの細胞のmGluR4活性を増強する方法に関し、ここで、前記の少なくとも一つの化合物は、式(I)：

40

【化 2 2】



10

【0180】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)

で表される構造を有する化合物；またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体である。

20

30

【0181】

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

40

【0182】

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

【0183】

一つの観点において、本発明は、対象物の $mGluR4$ 受容体活性を増強するのに有効な投薬量および量における、少なくとも一つの開示される化合物の治療的有效量を対象物に投与

50

する工程を含む、対象物のmGluR4活性を増強する方法に関する。

【0184】

一つの観点において、本発明は、哺乳類のmGluR4神経伝達機能不全または他の疾患状態に関する障害を治療するのに有効な投薬量および量で、少なくとも一つの開示される化合物を哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類の前記障害を治療する方法に関する。

【0185】

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

【0186】

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

【0187】

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

【0188】

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

【0189】

さらなる観点において、開示される化合物は、統合失調症または精神病を治療する方法

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

【0190】

10

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

【0191】

2. 併用投与方法

開示される化合物は、単剤として、または式Iの化合物または他の薬剤が役立つ前記の疾患、障害および症状の治療、予防、制御、改善、または危険性の減少に1以上の他の薬剤と組み合わせて用いられ得る。薬剤と一緒に組み合わせは、どちらの薬剤単独より安全またはより効果的である。それゆえ、他の薬剤は、一般的に用いられる経路および量で、開示される化合物と同時または連続して投与され得る。開示される化合物が、1以上の他の薬剤と同時に用いられるとき、そのような薬剤と前記化合物を含む単位投薬形態での医薬組成物が好ましい。しかしながら、組み合わせ治療は、重複スケジュールで投与もされ得る。1以上の活性成分と開示される化合物の組み合わせは、単剤としてのどちらより効果的であり得ることが、想定もされる。

20

【0192】

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

30

【0193】

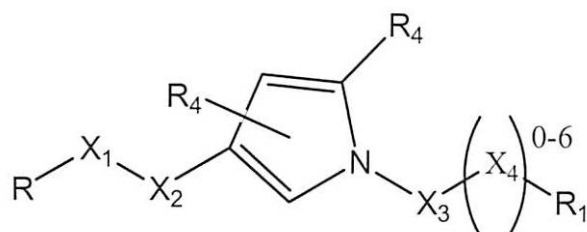
さらなる観点において、本主題化合物は、レボドーパ(選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤と共にか共にではなく)、ピペリデンのような抗コリン剤、エンタカポンのようなCOMT阻害剤、A_{2a}アデノシン アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、ドーパミン アゴニストと組み合わせて用いられ得る。

【0194】

一つの観点において、本発明は、哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式(I)：

40

【化23】



(I)

50

【 0 1 9 5 】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)

10

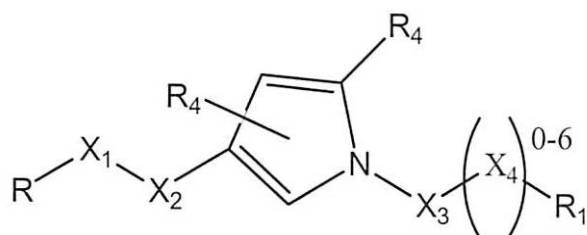
20

で表される構造を有する化合物；またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つの化合物を、代謝型グルタメート受容体活性を増大することが公知の副作用を有する薬物と共に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全および $mGluR4$ 活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法に関する。

【 0 1 9 6 】

一つの観点において、本発明は、哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式(I)：

【化 2 4】



(I)

30

【 0 1 9 7 】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S ま

40

50

たはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)

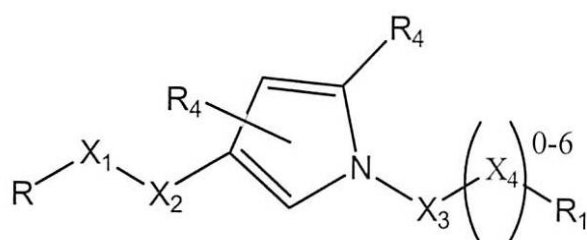
で表される構造を有する化合物；またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の少なくとも一つの化合物を、代謝型グルタメート受容体活性を増大することに関連する障害を治療することが知られている薬物と共に哺乳類に併用投与する工程を含む、哺乳類の神経伝達機能不全およびmGluR4活性に関連する他の疾患状態を治療するための方法に関する。

10

【0198】

一つの観点において、本発明は、哺乳類の神経伝達機能不全を治療するのに有効な投薬量および量で、式(I)：

【化25】



20

(I)

【0199】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、NH、 NR_4 、S、SO、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、NH、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、S、SO、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され；Rは、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、C、O、SまたはNを含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、H、OH、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、CN、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、CO、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸t-ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、およびCOOHから選択されるを含む)

30

40

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

【0200】

50

E．代謝型グルタメート受容体活性

開示される化合物および組成物は、代謝型グルタメート受容体活性、特にmGluR4活性の増強剤として作用するそれらの能力に対して、当該技術分野で公知のいずれか適切な公知の方法論により評価され得る。例えば、ヒトmGluR4でトランスフェクトされたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞またはラットmGluR4およびG-タンパク質調節内向き整流カリウムチャンネル(Inwardly Rectifying Potassium channel)(GIRK)でコトランスフェクトされたHEK細胞を、Hamamatsu FDSS 蛍光プレートリーダー(Fluorometric Plate Reader)でのアッセイのために、透明ボトムのアッセイプレートに播種した。細胞を、Ca²⁺高感度蛍光染料またはタリウム応答染料のいずれかで負荷し、プレートを洗浄し、適当なキネティック(suitable kinetic)プレートリーダー中に置いた。ヒトmGluR4アッセイのために、3~5秒間で蛍光ベースラインを確立し、次いで、開示される化合物を細胞に加え、細胞中の反応を測定した。約2分半後、最大アゴニスト反応の約20%(EC₂₀)を誘発するmGluR4オルトステリックアゴニスト(例えば、グルタメートまたはL-AP4)の濃度を、細胞に加え、反応を測定した。2分後、最大アゴニスト反応の80%(EC₈₀)を誘発するmGluR4アゴニスト(例えば、グルタメートまたはL-AP4)の濃度を、細胞に加え、反応を測定した。ラットmGluR4/GIRK実験のために、約5秒間でベースラインを確立し、開示される化合物を加え、アゴニストのEC₂₀またはEC₈₀のいずれかの濃度を、約2分半後に加えた。開示される化合物によるmGluR4のアゴニスト反応の増強を、化合物の不存在下でのアゴニストへの反応と比較した、化合物の存在下でのアゴニストのEC₂₀濃度への反応の増加として観察した。同様に、開示される化合物によるmGluR4のアゴニスト反応のアンタゴニズムを、化合物の不存在下でのアゴニストへの反応と比較した、化合物の存在下でのアゴニストのEC₈₀濃度への反応の減少として観察した。

【0201】

上記のアッセイは、2つのモードで実施された。第1のモードにおいて、開示される化合物の様々な濃度を細胞に加え、続いて、アゴニストの単一固定濃度を加える。化合物が、増強剤として作用するなら、増強に対するEC₅₀値およびアゴニストのこの濃度で、化合物による増強の最大限度を、非線形曲線適合により決定する。化合物が非競合的アンタゴニストとして作用するなら、IC₅₀値を非線形曲線適合により決定する。第2のモードにおいて、開示される化合物のいくつかの固定濃度を、プレート上の種々のウェルに加え、続いて、開示される化合物の各濃度に対して、様々な濃度のアゴニストを加える。化合物の各濃度における、アゴニストに対するEC₅₀値を、非線形曲線適合により決定する。試料化合物の増加する濃度に伴うアゴニストのEC₅₀値の減少(アゴニスト濃度反応曲線の左方シフト)は、試料化合物の所定の濃度における、mGluR4増強度の指標である。試料化合物の増加する濃度に伴う、アゴニスト効力の右方シフトを伴うか、伴わないアゴニストの最大反応の減少は、mGluR4での非競合的アンタゴニズムの度合いの指標である。第2のモードは、試料化合物もアゴニストに対するmGluR4への最大反応に影響を及ぼすかどうかを示す。

【0202】

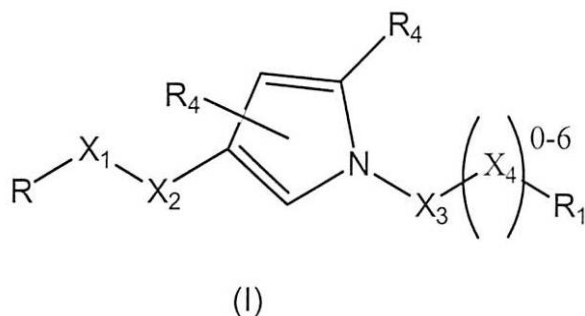
特に、以下の実施例の化合物は、前述のアッセイにて、mGluR4受容体の増強において活性を有し、一般的に、増強に対するEC₅₀は約10 μM未満であることが判った。開示される化合物の一つの観点、増強に対して約500 nM未満のEC₅₀を有して、ラットおよびヒトmGluR4受容体を増強する活性を有する。これらの化合物は、3倍を超えるアゴニストEC₅₀の左方シフトをさらにもたらした。これらの化合物は、ヒトおよびラットmGluR4の正のアロステリック調節剤(増強剤)であり得、他の7つのサブタイプの代謝型グルタメート受容体と比較して、mGluR4に対して選択的であった。

【0203】

F．医薬の製造

一つの観点において、本発明は、式(I)：

【化 2 6】



10

【 0 2 0 4】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)

20

30

で表される構造を有する化合物；またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体と医薬的に許容な担体とを組み合わせることを含む、哺乳類のGluR4受容体活性を増強するための医薬の製造方法に関する。

【 0 2 0 5】

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

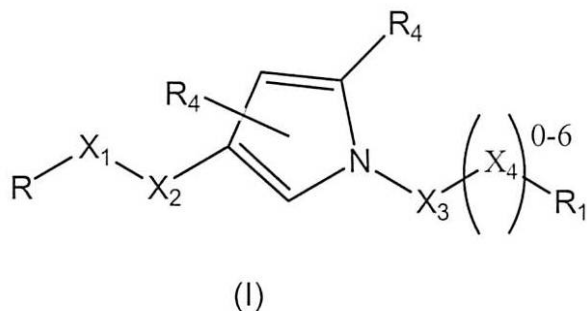
【 0 2 0 6】

G. 化合物の使用

一つの観点において、本発明は、哺乳類におけるmGluR4受容体活性を増強するための、式(I)：

40

【化 2 7】



10

【 0 2 0 7】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)で表される構造を有する化合物；またはその医薬的に許容な塩もしくは医薬的に許容な誘導体の使用に関する。

20

30

【 0 2 0 8】

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

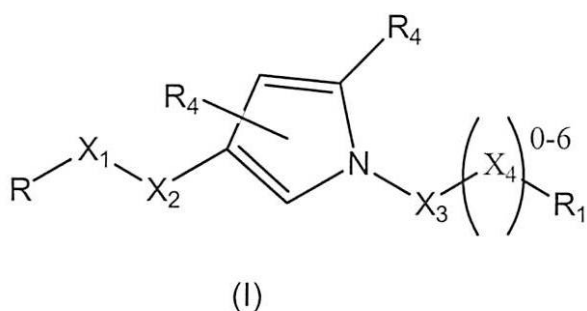
【 0 2 0 9】

H. キット

一つの観点において、本発明は、式(I)：

40

【化 2 8】



50

【0210】

(式中、 X_1 は、カルボニル、チオカルボニル、 CH_2 、 CR_2R_3 、 NH 、 NR_4 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_2 は、カルボニル、チオカルボニル、 NH 、 NR_4 、 CH_2 または CR_2R_3 、 S 、 SO 、 SO_2 から選択され； X_3 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 から選択され； X_4 は、カルボニル、チオカルボニル、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 CR_2R_3 、 CR_2R_2 、 $COOR_4$ 、 CR_4R_4 、 R_4 で任意に置換されたアリール、 R_4 で任意に置換されたヘテロアリールから選択され； R は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_1 は、1個以上の R_4 で任意に置換されたヘテロアリール、1個以上の R_4 で任意に置換されたアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され； R_2 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_3 は、 H 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、1個以上の R_4 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環から選択され、 R_2 および R_3 は環化し、1個以上の R_8 で任意に置換された、 C 、 O 、 S または N を含む C_{3-8} 員環を形成してもよく； R_4 は、 H 、 OH 、 NR_1R_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 CN 、 $CONR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCOCH_3$ 、 CO 、 $-COO-$ 、酢酸誘導体(具体的には、酢酸 t -ブチルエステルおよび酢酸メチルエステルを含む)、および $COOH$ から選択されるを含む)

10

20

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

【0211】

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

30

【0212】

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

40

【実施例】

【0213】

I. 実験

以下の実施例は、本明細書で請求される化合物、組成物、物品、デバイスおよび/または方法をどのように製造し、評価するかについての完全な開示および記載を当業者に提供するために提出され、本発明の単に例であることが意図され、本発明者が発明と見なすものの範囲を限定することが意図されない。数字(例えば、量、温度等)に関する正確さを

50

確保するために努力がなされたが、いくつかの誤差および逸脱は考慮されるべきである。別に指示がなければ、部は重量部、温度は または周囲温度であり、圧力は大気圧または大気圧の近くである。

【0214】

本発明の化合物を製造するいくつかの方法が、以下の実施例で説明される。出発物質および必要な中間体は、ある場合には、商業的に入手可能であるか、または文献の方法によるか、もしくは本明細書で説明されるようにして製造され得る。全てのNMRスペクトルは、Varian Inova 400 (400 MHz)またはVarian Inova 500 (500 MHz)のいずれかの分光光度計で記録された。¹H ケミカルシフトは、CDCl₃中、内部基準としてのMe₄Siからの低磁場のppmでの値で示される。データは、次のように示される：ケミカルシフト、多重度 (s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、br = ブロード、m = マルチプレット)、積分、カップリング定数(Hz)。¹³C ケミカルシフトは、77.23 ppmに設定された、CDCl₃炭素ピークを用いて、ppmでの値で示される。低分解能マスマスペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を用いてのHP1100 MSD で得られた。高分解能マスマスペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を用いてのBruker Daltonics 3T フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計(FT/ICR)で得られた。分析薄層クロマトグラフィーは、EM Reagent 0.25 mm シリカゲル 60-F プレートで行われた。分析HPLCは、ELSD 検出とともに214および254でのUV検出、LC/MS (J-Sphere80-C18, 3.0 × 50 mm, 4.1分勾配, 5%[0.05%TFA/CH₃CN] : 95%[0.05%TFA/H₂O] ~ 100% [0.05%TFA/CH₃CN])を用いてのHP1100で行われた。分取精製は、マス検出によって引き起こされる収集を有する、注文の(custom)HP1100精製システム(参照16)で行った。抽出、洗浄およびクロマトグラフィー用の溶媒は、HPLC等級であった。N-Boc-p-フェニレンジアミンはFlukaから購入し、1,2-ベンゼンジスルホニル ジクロライドはTCI Americaから購入した。他の全ての試薬は、Aldrich Chemical Co.から購入し、精製なしに用いられた。

10

20

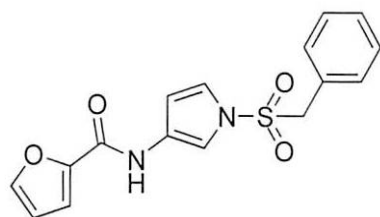
【0215】

実施例

実施例 1

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)フラン-2-カルボキサミド

【化29】



30

【0216】

工程 1

手順 A :

ジクロロメタン(DCM) (50 mL)中の3-ニトロ-1H-ピロール (2.0 g; 17.8 mmol)および1,8 ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (DBU) (3.6 g; 22.5 mmol)の攪拌溶液を、氷浴で冷却し、フェニルメタンスルホニル クロライド (4.1 g; 21.4 mmol)で処理した。混合を18時間の間続け、次いで、氷が解けるままにした。次いで、溶液を1 N HCl (20 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL)、食塩水 (20 mL)で逐次抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗残渣を熱いメタノールから再結晶し、1-(ベンジルスルホニル)-3-ニトロ-1H-ピロール (2.4 g, 50%)を得た。

40

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.0 (t, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.4 (m, 3 H), 7.2 (m, 2 H), 7.1 (m, 1 H), 6.9 (m, 1 H), 5.3 (s, 2 H)

【0217】

工程 2

50

手順 B:

1-(ベンジルスルホニル)-3-ニトロ-1H-ピロール (0.27 g; 0.1 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、ラネーニッケル (0.1 g) の存在下、40 PSI 水素で2時間の間、水素化した。触媒を濾過により除き、溶媒を減圧下に除去し、濃い黒色の油状物として粗1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.2 g; 定量的) を得た。本化合物は更なる精製または特徴付けをせずに用いられた。

【0218】

工程 3

手順 C:

DCM (2 mL) 中の粗1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.06 g; 0.28 mmol) およびトリエチルアミン (0.3 mL; 2.1 mmol) の溶液に、フラン-2-カルボニル クロライド (27 L; 0.28 mmol) を一回で加えた。混合物を周囲温度で18時間攪拌して放置した。混合物をDCM (3 mL) で希釈し、水 (1 mL) で抽出した。溶媒を減圧下に除去し、粗生成物を、移動相としてヘキサン/酢酸エチルを用いるフラッシュ クロマトグラフィー (シリカゲル) により精製した。所望のフラクションを合わせ、溶媒を減圧下に除去し、N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)フラン-2-カルボキサミド (5.8 mg; 6%) を得た。

LCMS: 99% @ 254 nm, $R_T = 2.8$ 分, $m/z = 331$ $[M + H]^+$

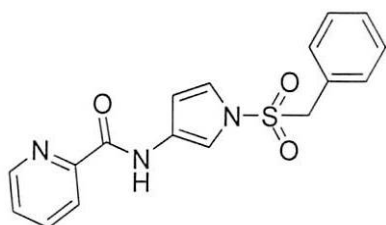
1H NMR (DMSO- d_6) 10.4 (s, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 7.4 (s, 1 H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 6.8 (m, 1 H), 6.6 (m, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 4.9 (s, 2 H)

【0219】

実施例 2

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド

【化30】



30

【0220】

一般手順 Cに従って、1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.06 g; 0.28 mmol)、トリエチルアミン (0.3 mL, 2.1 mmol) およびピコリノイル クロライド塩酸塩 (0.05 g; 0.28 mmol) から、N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド (10.6 mg, 11%) を得た。

LCMS: 99% @ 254 nm, $R_T = 2.9$ 分, $m/z = 341$ $[M + H]^+$

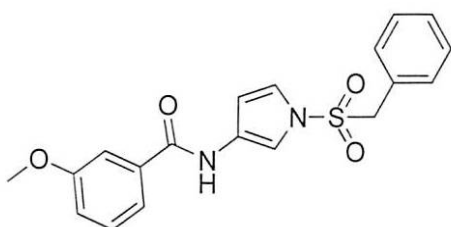
1H NMR (DMSO- d_6) 10.9 (s, 1 H), 8.7 (m, 1 H), 8.1 (m, 1 H), 8.0 (m, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.3 (m, 3 H), 7.1 (m, 1 H), 6.8 (m, 1 H), 6.6 (m, 1H), 4.9 (s, 1 H)

【0221】

実施例 3

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-3-メトキシベンズアミド

【化31】



50

【 0 2 2 2 】

一般手順 Cに従って、1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.06 g; 0.28 mmol)、トリエチルアミン (0.3 mL, 2.1 mmol)および3-メトキシベンゾイル クロライド (41 L, 0.28 mmol)から、N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-3-メトキシベンズアミド (4.4mg, 4%)を得た。

LCMS: 99% @ 254 nm, $R_T = 3.0$ 分, $m/z = 370$ [M + H]⁺

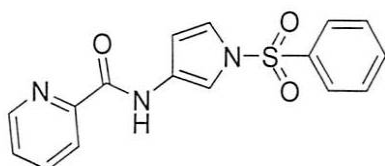
¹H NMR (DMSO-d₆) 10.4 (s, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.3 (m, 3 H), 7.1 (m, 3 H), 6.8 (m, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 4.9 (s, 2 H), 3.8 (s, 3 H)

【 0 2 2 3 】

実施例 4

N-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド

【化 3 2】



【 0 2 2 4 】

工程 1

一般手順 Aに従って、3-ニトロ-1H-ピロール (0.5 g; 4.5 mmol)、ジ-イソプロピル エチル アミン (1.17 mL; 6.7 mmol)、ジクロロエタン (25 mL)およびベンゼンスルホニル クロライド (0.62 mL, 4.9 mmol)から3-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール (0.32g, 28%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.6 (t, 1 H, J = 2 Hz), 8.2 (m, 2 H), 7.8 (m, 1 H), 7.7 (t, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.6 (t, 1 H, J = 3 Hz), 6.9 (m, 1 H)

【 0 2 2 5 】

工程 2

一般手順 Bに従って、3-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール、メタノール (20 mL)およびRaNi (0.1 g)から1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.26 g; 95%)を得、さらに精製せずに用いた。

【 0 2 2 6 】

工程 3

一般手順 Cに従って、1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.08 g, 0.36 mmol)、ジ-イソプロピル エチル アミン (0.16 mL, 0.9 mmol)およびピコリノイル クロライド 塩酸塩 (0.08 g; 0.39 mmol)からN-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド (18.0 mg, 15%)を得た。

LCMS: 99% @ 254 nm, $R_T = 2.0$ 分, $m/z = 341$ [M + H]⁺

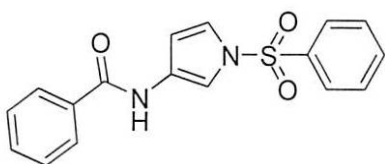
¹H NMR (DMSO-d₆) 11.0 (s, 1 H), 8.7 (d, 1 H, J = 4.4 Hz), 8.1 (m, 2 H), 8.0 (m, 2 H), 7.8 (m, 2 H), 7.7 (m, 3 H), 7.3 (m, 1 H), 6.7 (m, 1 H)

【 0 2 2 7 】

実施例 5

N-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ベンズアミド

【化 3 3】



10

20

30

40

50

【 0 2 2 8 】

手順 D

攪拌棒とテフロン（登録商標）シールキャップを備えた20 mLガラスびん中で、3-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール (0.1 g; 0.39 mmol)、粗粒(course granular)スズ (0.22 g; 1.85 mmol)、無水安息香酸 (0.5 g; 2.2 mmol)、ジクロロエタン (6 mL) および酢酸 (4 mL)を2時間の間、60 に加熱した。スズを濾過により除き、溶媒を減圧下に除去した。残渣をDCMに溶解し、1N HCl (2 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (2 mL)、食塩水 (2 mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をメタノールから再結晶し、N-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ベンズアミド (4.8 mg, 4 %)を得た。

10

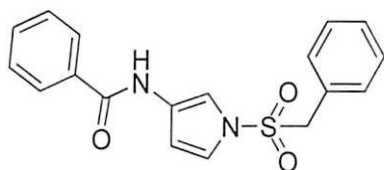
LCMS: 95% @ 254 nm, R_T =1.3分, m/z = 327 [M + H]⁺

【 0 2 2 9 】

実施例 6

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ベンズアミド

【 化 3 4 】



20

【 0 2 3 0 】

一般手順 Dに従って、1-(ベンジルスルホニル)-3-ニトロ-1H-ピロール (0.10 g; 0.37 mmol)、無水安息香酸 (0.5 g; 2.2 mmol)、スズ (0.2 g)、ジクロロエタン (6 mL)および酢酸 (4 mL)からN-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ベンズアミド (4.1mg, 3%)を得た。

LCMS: 90% @ 254 nm, R_T =1.2分, m/z =341 [M + H]⁺

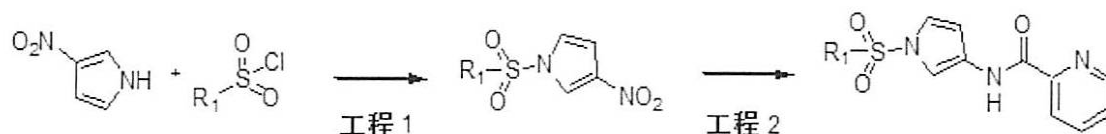
¹H NMR (DMSO-d₆) 10.5 (s, 1 H), 7.9 (m, 2 H), 7.6 (m, 4 H), 7.3 (m, 3 H), 7.2 (m, 2 H), 6.8 (m, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 4.9 (s, 2 H)

30

【 0 2 3 1 】

実施例 7-23

【 化 3 5 】



【 0 2 3 2 】

手順 E

工程 1 :

3-ニトロピロール (2.45 g; 21.9 mmol)、1,8 ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (DBU) (5.2 mL; 35 mmol)および1,2-ジクロロエタン(DCE) (112 mL)をN₂下で0 に冷却した。攪拌棒とテフロンシールキャップを備えた20 mL ガラスびん中に、所望のスルホニルハライド (0.6 mmol)、続いて前記のニトロピロール/DBU溶液 (3.5 mL)を加えた。反応混合物を、氷浴中で攪拌し、反応温度が周囲温度に達するままにした。攪拌を72時間の間続けた。反応混合物をジクロロメタン(DCM) (4 mL)で希釈し、1 N HCl (2 mL)および飽和NaHCO₃水溶液 (2 mL)で抽出した。各抽出で、イソリュートSPE相セパレータ(isolate SPE Phase Separator)を用いた。遅い気流のN₂を用いて溶媒を除去した。次いで、残渣を1 mL DCMに溶解し、Bond Elute Mega BE SAX (4 g)が詰まったフリットの(fritted)漏斗に加えた。漏斗をDCM (5 mL)、30% 酢酸エチル/ヘキサン (5 mL)および40% 酢酸エチル/ヘキ

40

50

サン (5 mL) で洗浄した。最後の二つの洗浄液を合わせ、溶媒を減圧下に除去した。残渣をメタノール (1 mL) で処理し、18時間の間放置した。溶媒をデカント(decanted)して除き、残渣を再度メタノール (0.5 mL) で処理し、再度デカントした。残渣を減圧下で18時間乾燥し、そのまま工程 2で用いた。

【 0 2 3 3 】

工程 2 :

工程 1の残渣をDCE (4 mL) に溶解し、酢酸 (2 mL)、スズ (200 mg 粗粒) および無水ピコリン酸 (DCE中の1.178 M溶液 2 mL) (Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81(1), 148-159) で処理した。混合物を攪拌下に18時間の間60 に加熱した。過剰のスズを除くために、冷却した溶液をデカントし、溶媒を減圧下に除去した。反応混合物をジクロロメタン(DCM) (5 mL) で希釈し、水 (2 mL) および飽和NaHCO₃水溶液 (2 mL) で抽出した。各抽出で、イソリユートSPE相セパレータを用いた。溶媒を減圧下に除去し、残渣を再度DCM (2 mL) に溶解した。残渣をBond Elute HF Mega BE SCX (2 g) が詰まったフリットの漏斗に入れ、次いで、漏斗をDCM (10 mL)、30% 酢酸エチル/ヘキサン (10 mL)、40% 酢酸エチル/ヘキサン (5 mL)、1% メタノール/DCM (5 mL)、2% メタノール/DCM (10 mL) および4% メタノール/DCM (10 mL) で洗浄した。生成物を含む洗浄液を合わせ、溶媒を減圧下に除去した。残渣をDCM (1 mL) に溶解し、洗浄溶媒として40% 酢酸エチルを用いてシリカゲル (2 g) により濾過した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をメタノールからの再結晶により精製するか、またはフラッシュ クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製した。

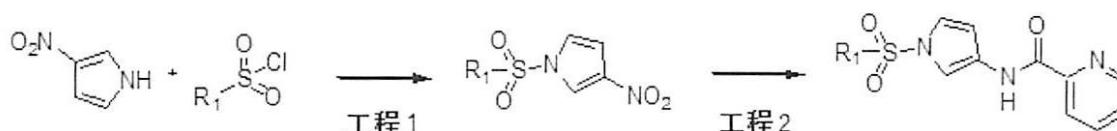
10

20

【 0 2 3 4 】

実施例 24-38

【 化 3 6 】



【 0 2 3 5 】

一般手順 E、工程 1に従って、3-ニトロピロール (2.17 g; 19.4 mmol)、1,8 ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (DBU) (4.34 mL, 29.0 mmol) およびジクロロエタン(DCE) (100 mL)。この溶液3.5 mLを所望のスルホニル ハライド (0.70 mmol) と反応した。残渣を、DCE (4 mL)、酢酸 (2 mL)、スズ (200mg 粗粒) および無水ピコリン酸 (DCE中の1.178 M溶液 2 mL) を用いて、手順 Eに記載したのと同様の方法で反応した。

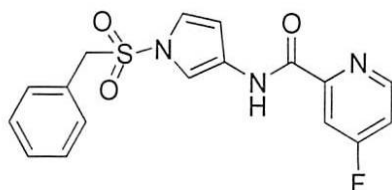
30

【 0 2 3 6 】

実施例 39

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-4-フルオロピコリンアミド

【 化 3 7 】



40

【 0 2 3 7 】

手順 F

DCE (4 mL) 中の4-フルオロピコリン酸 (0.18g; 0.70 mmol)、1-(クロロ-1-ピロリジニルメチレン)ピロリジニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.25 g; 0.76 mmol) およびジ-イソプロピル エチル アミン (0.17 mL; 0.98 mmol) を10分間の間60 に加熱した。混合物に、1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.07 g; 0.49 mmol) を加え、反応混合物を熱源から取り去り、周囲温度で18時間攪拌して放置した。混合物をDCMで希釈

50

し、1 N HCl、飽和NaHCO₃水溶液、食塩水で抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。標記化合物を、ヘキサン/酢酸エチルを用いるフラッシュカラム(シリカゲル)で精製した (9.0 mg, 5%)。

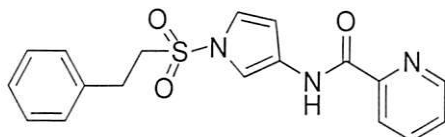
LCMS: 92% @ 254 nm, R_T = 1.2分, m/z = 360 [M + H]⁺

【0238】

実施例 40

N-(1-(フェネチルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド

【化38】



10

【0239】

工程 1

一般手順 Aに従って、3-ニトロ-1H-ピロール (0.16 g; 1.4 mmol)、DBU (0.29 mL, 1.9 mmol)、DCM (5 mL)および2-フェニルエタンスルホニル クロライド(0.35, 1.7 mmol)から3-ニトロ-1-(フェネチルスルホニル)-1H-ピロール (0.12g, 30%)を得た。

【0240】

工程 2

一般手順 Dに従って、3-ニトロ-1-(フェネチルスルホニル)-1H-ピロール (0.12 g; 0.42 mmol)、無水ピコリン酸 (DCE中の1.178 M溶液 2 mL)、スズ (0.2 g)、ジクロロエタン (6 mL)および酢酸 (2 mL)からN-(1-(フェネチルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド (12 mg, 8%)を得た。

LCMS: 98% @ 254 nm, R_T = 1.2分, m/z = 343 [M + H]⁺

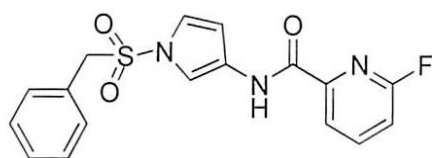
¹H NMR (DMSO-d₆) 11.0 (s, 1 H), 8.7 (m, 1 H), 8.1 (m, 1 H), 8.0 (m, 1 H), 7.8 (s, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.2 (m, 6 H), 6.7 (m, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 2.8 (m, 2 H)

【0241】

実施例 41

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-6-フルオロピコリンアミド

【化39】



30

【0242】

一般手順 Fに従って、6-フルオロピコリン酸 (0.06 g; 0.25 mmol)、1-(クロロ-1-ピロリジニルメチレン)ピロリジニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.10 g; 0.31mmol)、ジ-イソプロピル エチル アミン (0.13 mL; 0.75 mmol)、DCE (6 mL)および1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.04 g; 0.30 mmol)からN-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-6-フルオロピコリンアミド (5.5 mg; 5%)を得た。

40

LCMS: 98% @ 254 nm, R_T = 1.4分, m/z = 360 [M + H]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 10.8 (s, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 8.0 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7.6 (s, 1 H), 7.5 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.3 (m, 3 H), 7.1 (m, 2 H), 6.8 (s, 1 H), 6.6 (m, 1 H), 4.9 (s, 2 H)

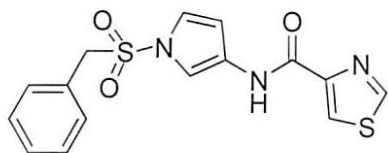
【0243】

実施例 42

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

50

【化 4 0】



【 0 2 4 4】

一般手順 Fに従って、チアゾール-4-カルボン酸 (0.04 g; 0.30 mmol)、1-(クロロ-1-ピロリジニルメチレン)ピロリジニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.10 g; 0.31mmol)、ジ-イソプロピル エチル アミン (0.13 mL; 0.75 mmol)、DCE (4 mL)および1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.06 g; 0.25 mmol)から標記化合物 (5.1 mg, 5%)を得た。

10

LC =98% 254 nm, R_T =1.3分, m/z =348($m+1$)

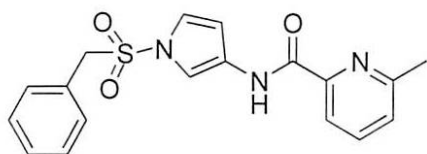
^1H NMR (DMSO- d_6) 10.7 (d, 1H, $J=8$ Hz), 9.2 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 6.6 (m, 1H), 4.9 (d, 2H, $J=8.2$ Hz)

【 0 2 4 5】

実施例 43

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-6-メチルピコリンアミド

【化 4 1】



20

【 0 2 4 6】

一般手順 Fに従って、6-メチルピコリン酸 (0.04g 0.25 mmol)、1-(クロロ-1-ピロリジニルメチレン)ピロリジニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.10g, 0.31mmol)、ジ-イソプロピル エチル アミン (0.13 mL, 0.75 mmol)、DCE (4ml)および1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.06g, 0.30 mmol)から標記化合物 (10.0 mg, 11%)を得た。

30

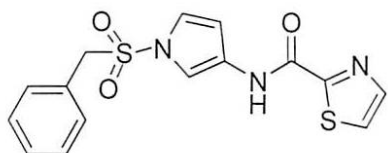
LC =98% 254 nm, R_T =1.4分, m/z =356($m+1$)

【 0 2 4 7】

実施例 44

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

【化 4 2】



40

【 0 2 4 8】

一般手順 Fに従って、チアゾール-4-カルボン酸 (0.04g 0.30 mmol)、1-(クロロ-1-ピロリジニルメチレン)ピロリジニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.10 g, 0.31 mmol)、ジ-イソプロピル エチル アミン (0.13 mL, 0.75 mmol)、DCE (4 mL)および1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.06 g, 0.30 mmol)からN-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (3.4 mg, 4%)を得た。

LCMS: 98% @ 254 nm, R_T =1.3分, m/z =348 [$M + H$] $^+$

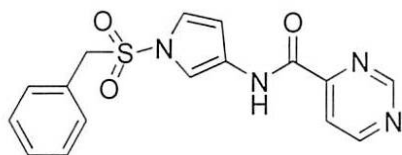
【 0 2 4 9】

実施例 45

N-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

50

【化 4 3】



【 0 2 5 0 】

一般手順 Fに従って、ピリミジン-4-カルボン酸 (0.02 g; 0.18 mmol)、1-(クロロ-1-ピロリジニルメチレン)ピロリジニウム ヘキサフルオロホスフェート (0.05 g; 0.19 mmol)、ジ-イソプロピル エチル アミン (0.08 mL; 0.45 mmol)、DCE (4 mL)および1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-アミン (0.05 g; 0.18 mmol)からN-(1-(ベンジルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド (3.3 mg; 1%)を得た。

10

LCMS: 98% @ 254 nm, $R_T = 1.1$ 分, $m/z = 359$ $[M + H]^+$

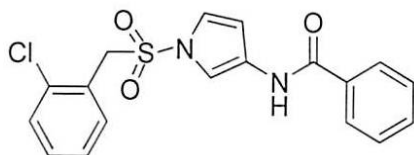
1H NMR (DMSO- d_6) 11.2 (s, 1 H), 9.4 (s, 1 H), 9.1 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz)

【 0 2 5 1 】

実施例 46

N-(1-(2-クロロフェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ベンズアミド

【化 4 4】



20

【 0 2 5 2 】

一般手順 Dに従って、1-(2-クロロベンジルスルホニル)-3-ニトロ-1H-ピロール (0.10 g; 0.30 mmol)、無水安息香酸 (0.39 g; 1.7 mmol)、スズ (0.2 g)、ジクロロエタン (6 mL)および酢酸 (2 mL)からN-(1-(2-クロロフェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ベンズアミド (17 mg, 16%)を得た。

30

LCMS: 98% @ 254 nm, $R_T = 1.3$ 分, $m/z = 361$ $[M + H]^+$

【 0 2 5 3 】

【表 1 - 1】

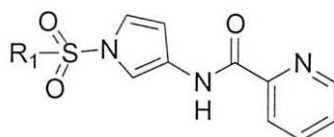
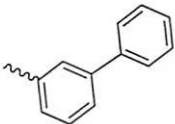
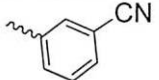
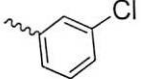
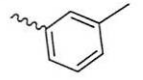
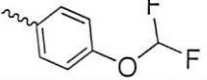
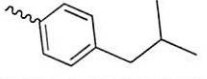
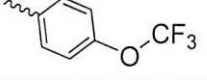
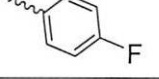
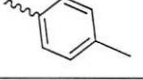
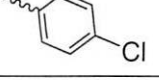
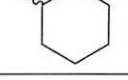
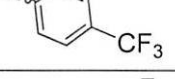
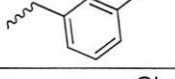
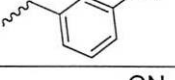
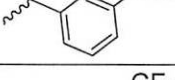
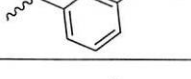
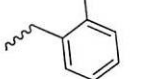


表 I
実施例 1 - 47

実施例 #	R ₁	式	LC* 純度 (%) 254 nm	R _T * (分)	MS(m+1)	EC ₅₀ (nM)	% Glu Max
1	実験の部参照	C16H14N2O4S	実験の部参照			6410	227
2		C17H15N3O3S				562	275
3		C19H18N2O4S				>20000	39
4		C16H13N3O3S				280	59
5		C17H14N2O3S				8170	93
6		C18H16N2O3S				951	55
7		C17H12F3N3O4S	98	1.3	361	203	90
8		C16H12FN3O3S	98	1.2	346	174	116
9		C17H15N3O3S	98	1.2	342	198	67
10		C17H12F3N3O3S	98	1.2	396	526	101
11		C16H12ClN3O3S	95	1.2	362	222	91

【 0 2 5 4 】

【表 1 - 2】

12		C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	98	1.3	404	3310	122
13		C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	95	1.2	353	282	104
14		C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	98	1.3	362	106	139
15		C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	98	1.2	342	90	175
16		C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₄ S	98	1.4	394	162	151
17		C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	98	1.3	384	258	30
18		C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄ S	98	1.3	412	546	93
19		C ₁₆ H ₁₂ FN ₃ O ₃ S	98	1.2	346	280	137
20		C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	98	1.2	342	57	188
21		C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	98	1.2	362	655	215
22		C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	98	1.4	334	1940	189
23		C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S	98	1.3	396	413	85
24		C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S	93	1.2	360	587	140
25		C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	93	1.2	376	839	132
26		C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	95	1.3	367	5080	141
27		C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃ S	85	1.3	410	1730	117
28		C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	91	1.2	356	1130	164

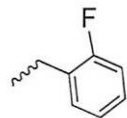
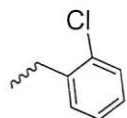
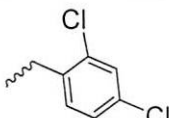
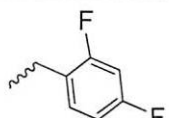
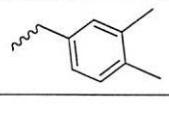
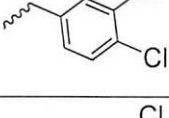
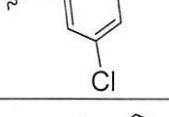
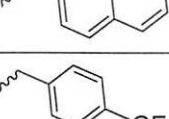
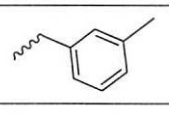

10

20

30

40

【表 1 - 3】

29		C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S	82	1.2	360	473	161
30		C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	89	1.2	376	83	163
31		C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	93	1.3	411	445	206
32		C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S	92	1.2	378	188	159
33		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	92	1.4	370	215	178
34		C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	90	1.3	411	828	159
35		C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	95	1.3	411	3830	156
36		C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	88	1.5	378	>10000	58
37		C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S	98	1.3	410	154	158
38		C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	90	1.2	356	1450	289
39	実験の部参照	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S	実験の部参照			369	35
40		C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S				483	152
41		C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S				574	76
42		C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂				4620	129
43		C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S				9540	90
44		C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂				4380	175
45		C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S				>20000	57
46		C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S				4890	85

* 純度分析は、Agilent 6120四重極質量分析計(Quadrupole Mass Spectrometer)を用いるAgilentシリーズ 1200 LC システムで行った。分析のために、Restek Ultra Aqueous C18 3 μm- 30 × 3.2 mm) カラムを用いた。移動相 0.1% TFA 水/0.1% TFA ME CN。保持時間 (R_T)

【 0 2 5 6 】

当該技術で公知の合成方法を用いて、次の化合物が製造され、それらが本発明のさらなる実施例である：

【 0 2 5 7 】

【表 2 - 1】

実施例	名前	式	hEC ₅₀	MW	LCMS
47	N-(1-((4-メチルベンジル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	2.80E-07	355.411	
48	N-(1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S	4.13E-07	395.356	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 396 [M + H]
49	N-(1-((3-メチルベンジル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	1.45E-06	355.411	LCMS: 90% @ 220 およ び 254 nm, m/z = 356 [M + H]
50	N-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ S ₂	2.68E-06	333.385	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 334 [M + H]
51	N-(1-トシル-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂	3.48E-07	347.412	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 348 [M + H]
52	N-(1-((2-クロロベンジル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S ₂	7.67E-07	381.857	LCMS: Rt = 1.42 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 382 [M + H]
53	N-(1-(m-トリルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂	7.67E-07	347.412	LCMS: Rt = 0.85 分, >98% @ 220

【 0 2 5 8 】

【表 2 - 2】

	ルボキサミド				および 254 nm, m/z = 370 [M + Na]
54	2-((1-(m-トリルスルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)カルバモイル)フ ェニル アセテート	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	1.72E-06	398.432	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 399 [M + H]
55	N-(1-((2,4-ジフルオロ ベンジル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)チアゾール-2-カル ボキサミド	C ₁₅ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₃ S ₂	1.91E-06	383.393	LCMS: Rt = 0.83 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 384 [M + H]
56	N-(1-((2,4-ジフルオロ ベンジル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)フラン-2-カルボキ サミド	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₄ S	3.69E-06	366.339	LCMS: Rt = 0.81 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 367 [M + H]
57	N-(1-((2-クロロ-4-フル オロベンジル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)ピコリンアミド	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₃ O ₃ S	1.25E-07	393.82	LCMS: Rt = 0.84 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 394 [M + H]
58	N-(1-((4-(tert-ブチル)フ ェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	1.68E-05	383.464	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 384.2 [M + H]
59	N-(1-((3,4-ジフルオロ フェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ	C ₁₆ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₃ S	3.79E-07	363.339	LCMS: >98% @ 220 および 254

10

20

30

40

【表 2 - 3】

	ル)ピコリンアミド				nm, m/z = 364.0 [M + H]
60	N-(1-((2-クロロ-4-フル オロベンジル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)チアゾール-2-カ ルボキサミド	$C_{15}H_{11}ClFN_3O_3S_2$	1.32E-07	399.848	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 400 [M + H]
61	N-(1-((2-クロロ-4-フル オロベンジル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)フラン-2-カルボ キサミド	$C_{16}H_{12}ClFN_2O_4S$	3.20E-07	382.794	LCMS: Rt = 0.82 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 383 [M + H]
62	N-(1-((2-クロロベンジ ル)スルホニル)-1H-ピ ロール-3-イル)チアゾ ール-4-カルボキサミド	$C_{15}H_{12}ClN_3O_3S_2$	4.92E-07	381.857	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 382.0 [M + H]
63	N-(1-(ベンジルスルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)チアゾール-2-カ ルボキサミド	$C_{15}H_{13}N_3O_3S_2$	2.76E-06	347.412	>98% @ 220 および 254 nm, m/z = 348.0 [M + H]
64	N-(1-((3-クロロ-4-メト キシフェニル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}ClN_3O_4S$	6.64E-07	391.829	LCMS: Rt = 1.42 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 392 [M + H]
65	N-(1-((2-クロロベンジ ル)スルホニル)-1H-ピ ロール-3-イル)-3-フル オロピコリンアミド	$C_{19}H_{14}ClF_4N_3O_5S$	6.97E-06	507.843	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 394.0 [M +

10

20

30

40

【表 2 - 4】

					H]
66	N-(1-((2-クロロベンジ ル)スルホニル)-1H-ピ ロール-3-イル)-1,2,3-チ アジアゾール-4-カルボ キサミド	$C_{16}H_{12}ClF_3N_4O_5S_2$	3.07E-07	496.868	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 383.0 [M + H]
67	N-(1-((2,6-ジメチルフ ェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)フラン-2-カルボキ サミド	$C_{17}H_{16}N_2O_4S$	6.13E-06	344.385	LCMS: Rt = 1.36 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 345 [M + H]
68	N-(1-(イソプロピルス ルホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド	$C_{15}H_{16}F_3N_3O_5S$		407.365	LCMS: RT = 2.15 分, >98% @ 214 および 254 nm, m/z = 294.1 [M + H]
69	N-(1-(シクロプロピル スルホニル)-1H-ピロー ル-3-イル)ピコリンア ミド	$C_{13}H_{13}N_3O_3S$		291.326	LCMS: RT = 2.35 分, >98% @ 214 および 254 nm, m/z = 292.1 [M + H]
70	N-(1-((4-ブロモベンジ ル)スルホニル)-1H-ピ ロール-3-イル)ピコリ ンアミド	$C_{17}H_{14}BrN_3O_3S$	1.44E-07	420.28	LCMS: RT = 2.86 分, >98% @ 214 および 254 nm, m/z = 420.0 [M + H]

10

20

30

40

【表 2 - 5】

71	N-(1-((2-(2,5-ジオキソ ピロリジン-1-イル)エ チル)スルホニル)-1H- ピロール-3-イル)ピコ リンアミド	$C_{16}H_{16}N_4O_5S$		376.387	LCMS: RT = 1.86 分, >90% @ 214 および 254 nm, m/z = 377.0 [M + H]
72	N-(1-((2-メトキシフェ ニル)スルホニル)-1H- ピロール-3-イル)ピコ リンアミド	$C_{17}H_{15}N_3O_4S$	2.06E-06	357.384	LCMS: Rt = 1.32 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 358 [M + H]
73	N-(1-((2-(ジフルオロメ トキシ)フェニル)スル ホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド	$C_{17}H_{13}F_2N_3O_4S$	5.70E-07	393.365	LCMS: Rt = 1.39 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 394 [M + H]
74	N-(1-((2,4-ジメチルフ ェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{17}N_3O_3S$	8.80E-07	355.411	LCMS: Rt = 1.45 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 356 [M + H]
75	N-(1-((3-フルオロ-4-メ チルフェニル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}FN_3O_3S$	1.04E-07	359.375	LCMS: Rt = 1.42 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 360 [M + H]
76	N-(1-((2-クロロ-6-メチ ルフェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}ClN_3O_3S$	9.88E-07	375.829	LCMS: Rt = 1.44 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z =

10

20

30

40

【表 2 - 6】

					376 [M + 1]
77	N-(1-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}FN_3O_3S$	3.96E-07	359.375	LCMS: Rt = 1.42 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 360 [M + H]
78	N-(1-((2,5-ジクロロフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S$	5.76E-08	396.248	LCMS: Rt = 1.47 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 396 [M]
79	N-(1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{12}N_4O_3S$	4.89E-07	352.367	LCMS: Rt = 1.29 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 353 [M + H]
80	N-(1-((3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド	$C_{14}H_9F_2N_3O_3S_2$	1.27E-06	369.366	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 370.0 (M + H]
81	N-(1-((2,5-ジメチルフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{17}N_3O_3S$	2.28E-07	355.411	LCMS: Rt = 1.45 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 356 [M + H]
82	N-(1-((3,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{17}N_3O_3S$	1.39E-07	355.411	LCMS: Rt = 1.44 分, >98% @ 220 および 254

10

20

30

40

【表 2 - 7】

					nm, m/z = 356 [M + H]
83	N-(1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}ClN_3O_3S$	4.47E-07	375.829	LCMS: Rt = 1.49 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 376 [M + H]
84	N-(1-((3-フルオロベンジル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド	$C_{15}H_{12}FN_3O_3S_2$	4.80E-06	365.402	LCMS: Rt = 1.31 分., >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 366 [M + H]
85	N-(1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{12}F_3N_3O_3S$	1.62E-06	395.356	LCMS: Rt = 1.43 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 396 [M + H]
86	5-クロロ-N-(1-((2-クロロベンジル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{13}Cl_2N_3O_3S$	7.22E-06	410.274	LCMS: Rt = 1.36 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 412 [M + H]
87	N-(1-((4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}FN_3O_3S$	1.11E-07	359.375	LCMS: Rt = 1.41 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 360 [M + H]
88	N-(1-((3-メトキシフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{15}N_3O_4S$	2.30E-07	357.384	LCMS: Rt = 1.36 分, >98% @ 220 および 254

10

20

30

40

【表 2 - 8】

					nm, m/z = 358 [M + H]
89	N-(1-((2-フルオロ-5-メ チルフェニル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}FN_3O_3S$	2.81E-07	359.375	LCMS: Rt = 1.41 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 360 [M + H]
90	N-(1-((3-フルオロフェ ニル)スルホニル)-1H- ピロール-3-イル)ピコ リンアミド	$C_{16}H_{12}FN_3O_3S$	1.78E-07	345.348	LCMS: Rt = 1.36 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 346 [M + H]
91	N-(1-((3-フルオロベン ジル)スルホニル)-1H- ピロール-3-イル)フラ ン-2-カルボキサミド	$C_{16}H_{13}FN_2O_4S$	6.76E-06	348.349	LCMS: Rt = 1.26 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 349 [M + H]
92	N-(1-((2,6-ジフルオロ ベンジル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{13}F_2N_3O_3S$	1.53E-07	377.365	LCMS: Rt = 1.33 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 378 [M + H]
93	N-(1-((2,6-ジフルオロ ベンジル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)チアゾール-2-カル ボキサミド	$C_{15}H_{11}F_2N_3O_3S_2$	3.43E-07	383.393	LCMS: Rt = 1.33 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 384 [M + H]
94	tert-ブチル 2-フェニル -2-((3-(ピコリンアミ ド)-1H-ピロール-1-イ ル)スルホニル)アセテ	$C_{22}H_{23}N_3O_5S$	1.45E-05	441.5	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z =

10

20

30

40

【表 2 - 9】

	ーロ				442.2 [M + H]
95	N-(1-((4-クロロベンジル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}ClN_3O_3S$	3.36E-07	375.829	LCMS: Rt = 1.39 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 376 [M + H]
96	N-(1-((1-フェニルエチル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{17}N_3O_3S$	2.30E-06	355.411	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 356.2 [M + H]
97	N-(1-((4-クロロベンジル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-5-メチルピコリンアミド	$C_{18}H_{16}ClN_3O_3S$	4.31E-07	389.856	LCMS: Rt = 1.44 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 390 [M + H]
98	N-(1-((2,6-ジクロロベンジル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{13}Cl_2N_3O_3S$	1.19E-07	410.274	LCMS: Rt = 1.42 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 412 [M + H]
99	N-(1-((1-(2-フルオロフェニル)エチル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{16}FN_3O_3S$	3.96E-07	373.401	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 374.2 [M + H]
100	N-(1-((3,4-ジクロロフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S$	4.66E-07	396.248	LCMS: 1.51 分, >98% @ 220 および 254

10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

					nm, m/z = 396 [M + H]
101	N-(1-((3,4-ジメトキシ フェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{17}N_3O_5S$	5.73E-06	387.41	LCMS: Rt = 1.31 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 388 [M + H]
102	N-(1-((4-クロロ-3-(トリ フルオロメチル)フェ ニル)スルホニル)-1H- ピロール-3-イル)ピコ リンアミド	$C_{17}H_{11}ClF_3N_3O_3S$	5.12E-06	429.801	LCMS: Rt = 1.51 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 430 [M + H]
103	N-(1-((4-クロロ-3-フル オロフェニル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{11}ClFN_3O_3S$	3.89E-07	379.793	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 380 [M + H]
104	N-(1-((3-フルオロ-4-(ト リフルオロメチル)フ ェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{11}F_4N_3O_3S$	4.02E-06	413.346	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 414 [M + H]
105	N-(1-((フルオロ(2-フル オロフェニル)メチル) スルホニル)-1H-ピロー ル-3-イル)ピコリンア ミド	$C_{17}H_{13}F_2N_3O_3S$	4.26E-07	377.365	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 378 [M + H]
106	N-(1-((1-(2-クロロフェ ニル)エチル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{16}ClN_3O_3S$	1.05E-06	389.856	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 390 [M + H]
107	N-(1-((2-クロロ-4,5-ジ フルオロフェニル)ス	$C_{16}H_{10}ClF_2N_3O_3S$	1.58E-07	397.784	LCMS: Rt = 1.43 分,

【表 2 - 1 1】

	ルホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド				>98% @ 220 および 254 nm, m/z = 398 [M + H]
108	N-(1-((2,4-ジクロロ-5- メチルフェニル)スル ホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド	$C_{17}H_{13}Cl_2N_3O_3S$	2.11E-05	410.274	LCMS: Rt = 1.55 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 412 [M + H]
109	N-(1-((1-(4-クロロフェ ニル)エチル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{16}ClN_3O_3S$	1.89E-06	389.856	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 326.2 [M (-SO ₂) + H]
110	N-(1-((2,4,5-トリフルオ ロフェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{10}F_3N_3O_3S$	2.26E-07	381.329	LCMS: Rt = 1.39 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 382 [M + H]
111	N-(1-((4-クロロフェニ ル)スルホニル)-1H-イ ンドール-3-イル)ピコ リンアミド	$C_{20}H_{14}ClN_3O_3S$	1.22E-05	411.861	LCMS: RT = 3.07 分, >98% @ 214 および 254 nm, m/z = 412.0 [M + H]
112	N-(1-((3-クロロ-4-メチ ルフェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}ClN_3O_3S$	1.29E-07	375.829	LCMS: Rt = 1.48 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 376 [M + H]

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

113	N-(1-((4-クロロ-2-フル オロ-5-メチルフェニ ル)スルホニル)-1H-ピ ロール-3-イル)ピコリ ンアミド	$C_{17}H_{13}ClFN_3O_3S$	3.46E-07	393.82	LCMS: Rt = 1.50 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 394 [M + H]
114	N-(1-((5-クロロ-2,4-ジ メチルフェニル)スル ホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド	$C_{18}H_{16}ClN_3O_3S$	2.29E-05	389.856	LCMS: Rt = 1.55 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 390 [M + H]
115	N-(1-((3-フルオロ-2-メ チルフェニル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}FN_3O_3S$	3.93E-07	359.375	LCMS: Rt = 1.43 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 360 [M + H]
116	N-(1-((3-クロロ-2-メチ ルフェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}ClN_3O_3S$	2.86E-07	375.829	LCMS: Rt = 1.50 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 376 [M + H]
117	N-(1-((4-メチルピリジ ン-2-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{14}N_4O_3S$	1.29E-06	342.372	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 343 [M + H]
118	N-(1-((6-クロロピリジ ン-3-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{15}H_{11}ClN_4O_3S$	2.17E-07	362.791	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 363 [M + H]
119	N-(1-((6-クロロ-5-メチ ルピリジン-3-イル)ス ルホニル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{13}ClN_4O_3S$	2.49E-07	376.817	LCMS: >98% @ 220

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

	ルホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド				および 254 nm, m/z = 377 [M + H]
120	N-(1-((6-(トリフルオロ メチル)ピリジン-3-イ ル)スルホニル)-1H-ピ ロール-3-イル)ピコリ ンアミド	$C_{16}H_{11}F_3N_4O_3S$	6.66E-07	396.344	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 397 [M + H]
121	N-(1-((5-クロロピリジ ン-2-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{15}H_{11}ClN_4O_3S$	1.62E-07	362.791	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 363 [M + H]
122	N-(1-((4-エチルフェニ ル)スルホニル)-1H-ピ ロール-3-イル)ピコリ ンアミド	$C_{18}H_{17}N_3O_3S$	1.33E-07	355.411	LCMS: Rt = 1.26 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 356 [M + H]
123	N-(1-(フラン-2-イルス ルホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド	$C_{14}H_{11}N_3O_4S$	6.86E-07	317.32	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 318 [M + H]
124	N-(1-((3-クロロ-2-フル オロフェニル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{11}ClFN_3O_3S$	8.40E-08	379.793	LCMS: Rt = 1.23 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 380 [M + H]
125	N-(1-(フラン-3-イルス ルホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド	$C_{14}H_{11}N_3O_4S$	1.49E-06	317.32	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 318 [M + H]

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

126	N-(1-((3,4,5-トリフルオロフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{10}F_3N_3O_3S$	2.76E-07	381.329	LCMS: Rt = 1.23 分, >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 382 [M + H]
127	N-(1-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{15}H_{14}N_4O_3S_2$	2.95E-06	362.427	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 363 [M + H]
128	N-(1-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{11}ClFN_3O_3S$	6.40E-07	379.793	LCMS: Rt = 1.24 分., >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 380 [M + H]
129	N-(1-((4-メトキシフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{15}N_3O_4S$	1.07E-07	357.384	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 358 [M + H]
130	N-(1-((4-シアノフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{12}N_4O_3S$	2.20E-07	352.367	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 353 [M + H]
131	N-(1-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{14}H_{10}ClN_3O_3S_2$	1.04E-06	367.83	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 368 [M + H]
132	N-(1-(チオフェン-3-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{14}H_{11}N_3O_3S_2$	4.13E-07	333.385	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z =

10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

					334 [M + H]
133	N-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジ オキソール-5-イルスル ホニル)-1H-ピロール -3-イル)ピコリンアミ ド	$C_{17}H_{13}N_3O_5S$	1.10E-07	371.367	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 372 [M + H]
134	N-(1-(チオフェン-2-イ ルスルホニル)-1H-ピロ ール-3-イル)ピコリン アミド	$C_{14}H_{11}N_3O_3S_2$	8.00E-08	333.385	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 334 [M + H]
135	N-(1-((5-メチルチオフ ェン-2-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{15}H_{13}N_3O_3S_2$	8.87E-08	347.412	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 348 [M + H]
136	N-(1-(キノリン-3-イル スルホニル)-1H-ピロー ル-3-イル)ピコリンア ミド	$C_{19}H_{14}N_4O_3S$	2.53E-07	378.404	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 379 [M + H]
137	N-(1-((2-クロロピリジ ン-3-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{15}H_{11}ClN_4O_3S$	3.79E-06	362.791	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 363 [M + H]
138	N-(1-((4-クロロ-2-フル オロフェニル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3- イル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{11}ClFN_3O_3S$	2.43E-07	379.793	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 380 [M + H]
139	N-(1-((2,3,4-トリフルオ ロフェニル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{16}H_{10}F_3N_3O_3S$	3.01E-07	381.329	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z =

10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

					382 [M + H]
140	N-(1-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	1.16E-07	358.372	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 359 [M + H]
141	N-(1-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	8.32E-06	346.361	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 347 [M + H]
142	N-(1-((5-メチルフラン-2-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	2.56E-07	331.346	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 332 [M + H]
143	N-(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	4.79E-06	331.35	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 332 [M + H]
144	N-(1-((6-モルホリノピリジン-3-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	1.07E-06	413.45	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 414 [M + H]
145	N-(1-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	7.84E-08	369.39	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 370.2 [M + H]
146	N-(1-((4-メチル-3,4-ジシクロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	1.44E-07	399.83	LCMS: >98% @ 220 および 254

10

20

30

40

【表 2 - 17】

	ル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド				nm, m/z = 400.2 [M + H]
147	N-(1-((4-(クロロメチル)フェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{14}ClN_3O_3S$	2.25E-07	375.83	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 376 [M + H]
148	N-(1-((3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{19}H_{17}N_3O_5S$	4.11E-08	399.42	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 400.2 [M + H]
149	N-(1-((2,2-ジメチルクロマン-6-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{21}H_{21}N_3O_4S$	3.51E-07	411.47	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 412.2 [M + H]
150	N-(1-(ベンゾフラン-5-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{13}N_3O_4S$	8.43E-08	367.38	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 368.2 [M + H]
151	N-(5-メチル-1-トシル-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{17}N_3O_3S$	3.81E-06	355.41	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, Rt = 1.23 分, m/z = 356 [M + H]
152	N-(1-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{19}H_{16}N_4O_4S$	9.17E-07	396.42	LCMS: >98% @ 220 および 254

【表 2 - 1 8】

	ル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド				nm, m/z = 397.2 [M + H]
153	メチル 4-((3-(ピコリン アミド)-1H-ピロール -1-イル)スルホニル)ベ ンゾエート	$C_{18}H_{15}N_3O_5S$	2.85E-07	385.39	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 386.0 [M + H]
154	N-(1-((4-(2-オキソピロ リジン-1-イル)フェニ ル)スルホニル)-1H-ピ ロール-3-イル)ピコリ ンアミド	$C_{20}H_{18}N_4O_4S$	5.43E-07	410.45	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 411.2 [M + H]
155	4-((3-(ピコリンアミ ド)-1H-ピロール-1-イ ル)スルホニル)安息香 酸	$C_{17}H_{13}N_3O_5S$	6.38E-06	371.37	LCMS: >95% @ 220 および 254 nm, m/z = 372.2 [M + H]
156	N-(1-((2,3-ジヒドロベ ンゾ[b][1,4]ジオキシ ン-6-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)ピコリンアミド	$C_{18}H_{15}N_3O_5S$	4.53E-08	385.39	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 386.2 [M + H]
157	N-(1-メチル-5-トシル -1H-ピロール-3-イル) ピコリンアミド	$C_{18}H_{17}N_3O_3S$	3.68E-06	355.41	LCMS: >95% @ 220 および 254 nm, m/z = 356 [M + H]
158	N-(1-((2-オキソ-2,3-ジ ヒドロベンゾ[d]チアゾ ール-6-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ	$C_{17}H_{12}N_4O_4S_2$	5.50E-07	400.43	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z =

10

20

30

40

【表 2 - 19】

	ル)ピコリンアミド				401.0 [M + H]
159	N-(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{14}H_{13}N_5O_3S$	9.31E-07	331.35	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 332.2 [M + H]
160	N-(1-(ピリジン-2-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{15}H_{12}N_4O_3S$	1.49E-06	328.35	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 329.2 [M + H]
161	N-(1-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)ピコリンアミド	$C_{17}H_{15}N_3O_4S$	1.21E-06	357.38	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, m/z = 358.2 [M + H]
162	N-(1-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)フラン-2-カルボキサミド	$C_{15}H_{10}ClFN_2O_4S$	2.54E-06	368.77	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, Rt = 1.15 分, m/z = 369 [M + H]
163	N-(1-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)フラン-2-カルボキサミド	$C_{16}H_{12}F_2N_2O_5S$	3.24E-06	382.34	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, Rt = 1.12 分, m/z = 383 [M + H]
164	N-(1-((4-メトキシフェニル)スルホニル)-1H-	$C_{16}H_{14}N_2O_5S$	7.01E-07	346.35	LCMS: >98% @ 220

【表 2 - 2 0】

	ピロール-3-イル)フラン ン-2-カルボキサミド				および 254 nm, Rt = 1.07 分, m/z = 346 [M + H]
165	N-(1-トシル-1H-ピロー ル-3-イル)フラン-2-カ ルボキサミド	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	8.54E-07	330.36	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, Rt = 1.11 分, m/z = 331 [M + H]
166	N-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジ オキソール-5-イルスル ホニル)-1H-ピロール -3-イル)フラン-2-カル ボキサミド	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₆ S	1.94E-06	360.34	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, Rt = 1.05 分, m/z = 361 [M + H]
167	N-(1-((5-クロロピリジ ン-2-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)フラン-2-カルボキ サミド	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ S	2.86E-06	351.77	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, Rt = 1.02 分, m/z = 352 [M + H]
168	N-(1-((6-メトキシピリ ジン-3-イル)スルホニ ル)-1H-ピロール-3-イ ル)フラン-2-カルボキ サミド	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	2.12E-06	347.35	LCMS: >98% @ 220 および 254 nm, Rt = 1.04 分, m/z = 348 [M + H]
169	N-(1-((4-クロロ-2-フル オロフェニル)スルホ ニル)-1H-ピロール-3-	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₂ O ₄ S	4.13E-06	368.77	LCMS: >98% @ 220 および 254

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

	イル)フラン-2-カルボ キサミド				nm, Rt = 1.15 分, m/z = 369 [M + H]
--	----------------------	--	--	--	---------------------------------------------

【 0 2 7 8 】

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

10

【 0 2 7 9 】

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

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/53837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 41/10 (2010.01) USPC - 514/709 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/709		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/709, 563, 623, 630, 618, 548/485		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPA) Pyrrole, Pyrroles, potentiators, potentiator, modulators, modulator, metabotropic glutamate receptor subtype 4, mGluR4, glutamate, disease, neurotransmission, administering, administer, administered, dosage, dose, amount, mammal, animal, human, Parkinson's,		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/0154027 A1 (WAGONEN et al.) 14 July 2005 (14.07.2005) para [0024]-[0028], [0037], [0039], [0128]	1-98
Y	US 2006/0281803 A1 (LINDSLEY et al.) 14 December 2006 (14.12.2006) para [0006], [0074]-[0101]	1-98
Y	US 2006/0166972 A1 (CONN et al.) 27 July 2006 (27.07.2006) abstract, para [0012]-[0019], [0021], [0024], [0027], [0029]-[0030], [0032], [0036]-[0038], [0041], [0045], [0057], [0066]-[0071], [0073]	1-24, 42-46, 61-98
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 December 2010 (18.12.2010)		Date of mailing of the international search report 28 DEC 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100163407

弁理士 金子 裕輔

(74)代理人 100166936

弁理士 稲本 潔

(74)代理人 100174883

弁理士 富田 雅己

(72)発明者 コン, ピー. ジェフリー

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 0 2 7、ブレントウッド、グレイ ポイント コート 9 0 1 2

(72)発明者 リンズリー, クレイグ ダブリュ.

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 0 2 7、ブレントウッド、ブリアリー コート 4 0 1

(72)発明者 ホブキンス, コーリー アール.

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 1 3 5、ノレンズビル、ロッジ ホール ロード 1 5 1

(72)発明者 ニスウェンダー, コリーン エム.

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 0 2 7、ブレントウッド、ブランズウィック ドライブ 9 6 3
4

(72)発明者 ゴグリオッティ, ロッコ ディー.

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 0 8 2、キングストン スプリングス、ドッグ クリーク ロー
ド 1 1 1 6 ビー

(72)発明者 サロヴィッチ, ジェームス エム.

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 1 1、ナッシュビル、ツイン オークス ドライブ 1 1 9

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC12 CC14 CC29 CC54 CC62 CC75
CC76 CC79 CC81 CC92 DD04 DD06 EE01
4C069 AC10 BC28
4C086 AA01 AA03 BC05 BC10 BC17 BC28 BC42 BC73 BC74 BC82
BC84 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 GA12 NA14 ZA02 ZA05
ZA06 ZA12 ZA15 ZA18 ZA22 ZA70 ZB11 ZB26 ZC35