



No. 12-144970- -00000-0000

Fecha: 2012-08-27 14:41:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 234

**DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES****SOLICITUD****FASE NACIONAL PCT****21. EXPEDIENTE No.** _____

54. TITULO COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIDINA,
PIRAZOLOPIRAZINA, PIRAZOLOPIRIMIDINA, PIRAZOLOTIOPENA Y
PIRAZOLOTIAZOL COMO COMPUESTOS, POTENCIADORES
ALOSTÉRICOS DEL RECEPTOR METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO
SUBTIPO 4 (MGLUR4, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) Y MÉTODOS DE
TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN
NEUROLÓGICA _____

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____**71. SOLICITANTE VAN-DERBILT UNIVERSITY****DOMICILIO TENNESSEE, EESTADOS UNIDOS DE
AMERICA****74. APODERADO HELENA CAMARGO WILLIAMSON****22. BOGOTÁ D.C., AGOSTO 27 DE 2012.**



No. 12-144970- -00000-0000

Fecha: 2012-08-27 14:41:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

Act. 411 PRESENTACION

Folios 234

ación

1/234



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/024618	Fecha 11/02/2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/100607	Fecha 18/08/2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIDINA, PIRAZOLOPIRAZINA, PIRAZOLOPIRIMIDINA, PIRAZOLOTIOPENA Y PIRAZOLOTIAZOL COMO COMPUESTOS, POTENCIADORES ALOSTÉRICOS DEL RECEPTOR METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO SUBTIPO 4 (MGLUR4, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☒ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1 VAN-DERBILT UNIVERSITY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		305 Kirkland Hall, Nashville, Tennessee	No. TELÉFONO
CIUDAD		37240 Nashville	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		Tennessee	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	Estados Unidos de America
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1	1) CONN, P., 2) LINDSLEY, 3) HOPKINS, 4) NISWENDER, 5) GOGLIOTTI, 6) SALOVICH, 7) ENGERS, 8) CHEUNG	Jeffrey Craig, W. Corey, R. Colleen, M. Rocco, D. James, M. Darren, W. Yiu-Yin	Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.Estados Unidos de América	Tennessee	Brentwood	9012 Grey Point Court, Brentwood, Tennessee 37027
2.Estados Unidos de América	Tennessee	Brentwood	401 Briery Court, Brentwood, Tennessee 37027
3.Estados Unidos de América	Tennessee	Brentwood	151 Lodge Hall Road, Nolensville, Tennessee 37135
4.Estados Unidos de América	Tennessee	Brentwood	9634 Brunswick Drive, Brentwood, Tennessee 37027
5.Estados Unidos de América	Tennessee	Brentwood	1116B Dog Creek Road, Kingston Springs, Tennessee 37082
6.Estados Unidos de América	Tennessee	Brentwood	119 Twin Oaks Drive, Nashville, Tennessee 37211
7.Estados Unidos de América	Tennessee	Brentwood	4809 Redcastle Ridge, Nashville, Tennessee 37211
8.Estados Unidos de América	Tennessee	Brentwood	497 Essex Park Circle, Franklin, Tennessee 37069
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CAMARGO WILLIAMSON		HELENA	C.C. 35.455.268 Bogotá T.P. 76985
DIRECCIÓN		CARRERA 7 N° 71 – 52, TORRE A, PISO 5	No. TELÉFONO 3257300
CIUDAD		BOGOTÁ	CORREO ELECTRÓNICO helenacamargo@phrlegal.com
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA			61/303,481	11/02/2010
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA			61/430,521	06/01/2011
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
HELENA CAMARGO WILLIAMSON				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 82		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 August 2011 (18.08.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/100607 A1

- (51) International Patent Classification:
A01N 43/56 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/024618

(22) International Filing Date:
11 February 2011 (11.02.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/303,481 11 February 2010 (11.02.2010) US
61/430,521 6 January 2011 (06.01.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): VAN-
DERBILT UNIVERSITY [US/US]; 305 Kirkland Hall,
Nashville, Tennessee 37240 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CONN, P., Jeffrey
[US/US]; 9012 Grey Point Court, Brentwood, Tennessee
37027 (US). LINDSLEY, Craig, W. [US/US]; 401
Brierly Court, Brentwood, Tennessee 37027 (US). HOP-
KINS, Corey, R. [US/US]; 151 Lodge Hall Road,
Nolensville, Tennessee 37135 (US). NISWENDER,
Colleen, M. [US/US]; 9634 Brunswick Drive, Brent-
wood, Tennessee 37027 (US). GOGLIOTTI, Rocco, D.
[US/US]; 1116B Dog Creek Road, Kingston Springs,
Tennessee 37082 (US). SALOVICH, James, M.
[US/US]; 119 Twin Oaks Drive, Nashville, Tennessee
37211 (US). ENGERS, Darren, W. [US/US]; 4809 Red-
- castle Ridge, Nashville, Tennessee 37211 (US). CHE-
UNG, Yiu-Yin [GB/US]; 497 Essex Park Circle,
Franklin, Tennessee 37069 (US).

(74) Agents: MYERS, Richard, S., Jr. et al.; Suite 800, 401
Commerce Street, Nashville, Tennessee 37219 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, ID, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/100607 A1

(54) Title: PYRAZOLOPYRIDINE, PYRAZOLOPYRAZINE, PYRAZOLOPYRIMIDINE, PYRAZOLOTHIOPHENE AND PYRAZOLOTHIAZOLE COMPOUNDS AS MGLUR4 ALLOSTERIC POTENTIATORS, COMPOUNDS, AND METHODS OF TREATING NEUROLOGICAL DYSFUNCTION

(57) Abstract: Pyrazolopyridine, pyrazolopyrazine, pyrazolopyrimidine, pyrazolothiophene and pyrazolothiazole compounds which are useful as allosteric potentiators/positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor subtype 4 (mGluR4); synthetic methods for making the compounds; pharmaceutical compositions comprising the compounds; and methods of using the compounds, for example, in treating neurological and psychiatric disorders or other disease state associated with glutamate dysfunction.

**PYRAZOLOPYRIDINE, PYRAZOLOPYRAZINE, PYRAZOLOPYRIMIDINE,
PYRAZOLOTHIOPHENE AND PYRAZOLOTHIAZOLE COMPOUNDS AS MGLUR4
ALLOSTERIC POTENTIATORS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF TREATING
NEUROLOGICAL DYSFUNCTION**

PRIOR APPLICATIONS

[0001] This application claims benefit to US Patent Application Number 61/430,521, filed January 6, 2011 and US Patent Application Number 61/303,481, filed February 11, 2010. The contents of both applications are incorporated herein by reference in their entirety.

BACKGROUND

[0002] The amino acid L-glutamate (referred to herein simply as glutamate) is the principal excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system (CNS). Within the CNS, glutamate plays a key role in synaptic plasticity (e.g., long term potentiation (the basis of learning and memory)), motor control and sensory perception. It is now well understood that a variety of neurological and psychiatric disorders, including, but not limited to, schizophrenia, general psychosis and cognitive deficits, are associated with dysfunctions in the glutamatergic system. Thus, modulation of the glutamatergic system is an important therapeutic goal. Glutamate acts through two distinct receptors: ionotropic and metabotropic glutamate receptors. The first class, the ionotropic glutamate receptors, is comprised of multi-subunit ligand-gated ion channels that mediate excitatory post-synaptic currents. Three subtypes of ionotropic glutamate receptors have been identified, and despite glutamate serving as agonist for all three receptor subtypes, selective ligands have been discovered that activate each subtype. The ionotropic glutamate receptors are named after their respective selective ligands: kainate receptors, AMPA receptors and NMDA receptors.

[0003] The second class of glutamate receptor, termed metabotropic glutamate receptors, (mGluRs), are G-protein coupled receptors (GPCRs) that modulate neurotransmitter release or the strength of synaptic transmission, based on their location (pre-or post-synaptic). The mGluRs are family C GPCR, characterized by a large (~560 amino acid) "venus fly trap" agonist binding domain in the amino-terminal domain of the receptor. This unique agonist binding domain distinguishes family C GPCRs from family A and B GPCRs wherein the agonist binding domains are located within the 7-strand transmembrane spanning (7TM) region or within the

extracellular loops that connect the strands to this region. To date, eight distinct mGluRs have been identified, cloned and sequenced. Based on structural similarity, primary coupling to intracellular signaling pathways and pharmacology, the mGluRs have been assigned to three groups: Group I (mGluR1 and mGluR5), Group II (mGluR2 and mGluR3) and Group III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 and mGluR8). Group I mGluRs are coupled through G α q/11 to increase inositol phosphate and metabolism and resultant increases in intracellular calcium. Group I mGluRs are primarily located post-synaptically and have a modulatory effect on ion channel activity and neuronal excitability. Group II (mGluR2 and mGluR3) and Group III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 and mGluR8) mGluRs are primarily located pre-synaptically where they regulate the release of neurotransmitters, such as glutamate. Group II and Group III mGluRs are coupled to G α i and its associated effectors such as adenylate cyclase.

[0004] mGluR4 belongs to the group III mGluR subfamily and is located in predominantly presynaptic locations in the central nervous system (Benitez et al., 2000; Bradley et al., 1996; Bradley et al., 1999; Mateos et al., 1998; Phillips et al., 1997) where it functions as an auto- and heteroreceptor to regulate the release of both GABA and glutamate. mGluR4 has also been shown to be expressed at a low level in some postsynaptic locations (Benitez et al., 2000). Numerous reports indicate that mGluR4 is expressed in most brain regions, particularly in neurons known to play key roles in functions of the basal ganglia (Bradley et al., 1999; Corti et al., 2002; Kuramoto et al., 2007; Marino et al., 2003a), learning and memory (Bradley et al., 1996), vision (Akazawa et al., 1994; Koulen et al., 1996; Quraishi et al., 2007), cerebellar functions (Makoff et al., 1996), feeding and the regulation of hypothalamic hormones (Flor et al., 1995), sleep and wakefulness (Noriega et al., 2007) as well as many others. There are now a number of literature reports describing a role for mGluR4 modulation in Parkinson's disease (Battaglia et al., 2006; Lopez et al., 2007; Marino et al., 2005; Marino et al., 2003b; Ossowska et al., 2007; Valenti et al., 2003), anxiety (Stachowicz et al., 2006; Stachowicz et al., 2004), motor effects after alcohol consumption (Blednov et al., 2004), neurogenic fate commitment and neuronal survival (Saxe et al., 2007), epilepsy (Chapman et al., 2001; Pitsch et al., 2007; Snead et al., 2000; Wang et al., 2005) and cancer, particularly medulloblastoma (Iacovelli et al., 2004).

[0005] In addition, there is evidence that activation of mGluR4 receptors (expressed in islets of Langerhans) would inhibit glucagon secretion (Uehara et al., 2004). Thus, activation of

mGluR4 may be an effective treatment for disorders involving defects in glucose metabolism such as hypoglycemia, Type 2 diabetes, and obesity.

[0006] Also, there are reports that activation of Group III mGluRs, specifically mGluR4, may be an effective treatment for neuroinflammatory diseases, such as multiple sclerosis and related disorders (Besong et al., 2002).

[0007] There are two variants of the mGluR4 receptor which are expressed in taste tissues; and thus activation of mGluR4 may be used as taste enhancers, blockade of certain tastes, or taste agents, flavoring agents or other food additives (Kurihara, 2009; Chaudhari et al, 2009).

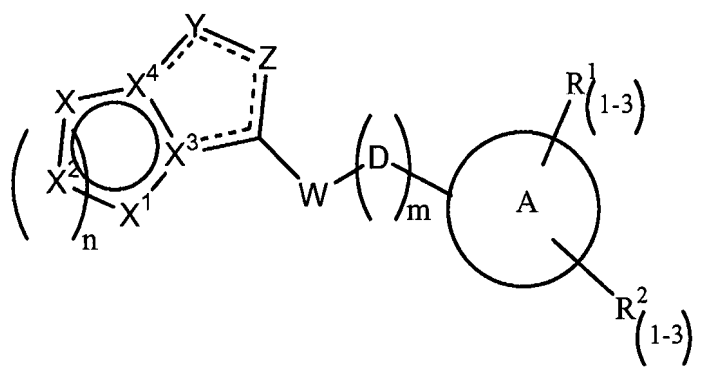
[0008] Despite advances in mGluR4 research, there is still a scarcity of compounds that effectively potentiate mGluR4 which are also effective in the treatment of neurological and psychiatric disorders associated with glutamatergic neurotransmission dysfunction and diseases, As well as inflammatory central nervous system disorders, medulloblastomas, metabolic disorders and taste enhancing associated with glutamatergic dysfunction and diseases in which mGluR4 receptor is involved. Further, conventional mGluR4 receptor modulators typically lack satisfactory aqueous solubility and exhibit poor oral bioavailability. These needs and other needs are satisfied by the present invention.

SUMMARY

[0009] In accordance with the purpose(s) of the invention, as embodied and broadly described herein, the invention, in one aspect, relates to compounds useful as allosteric modulators of mGluR4 receptor activity, methods of making same, pharmaceutical compositions comprising same, and methods of treating neurological and psychiatric disorders associated with glutamate dysfunction, for example Parkinson's disease, using same. Further disclosed are methods and pharmaceutical compositions useful for treating a disease related to mGluR4 activity. In one aspect, the disclosed compounds can affect the sensitivity of mGluR4 receptors to agonists without binding to the orthosteric agonist binding site or acting as orthosteric agonists themselves. A "receptor allosteric agonist", as used herein, is generally defined as a ligand that functions as both an allosteric modulator and as an agonist on its own (though the latter is usually only at higher concentrations). The presence of a the receptor allosteric agonist (Ago-

PAM) activity may offer advantages in various CNS and neurological disorders where the basal glutamatergic tone is low in given brain regions.

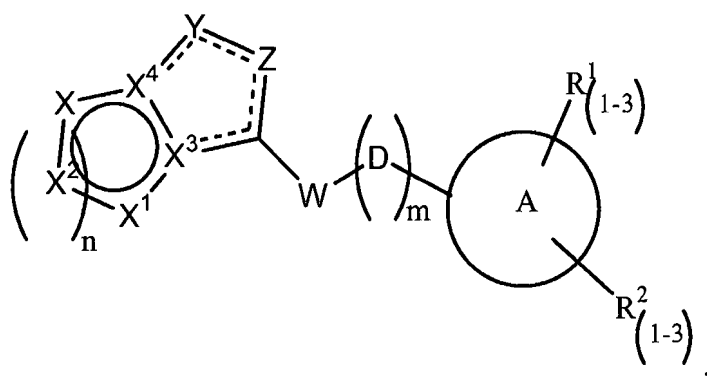
[0010] Disclosed are methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction or other disease state associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R²

can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

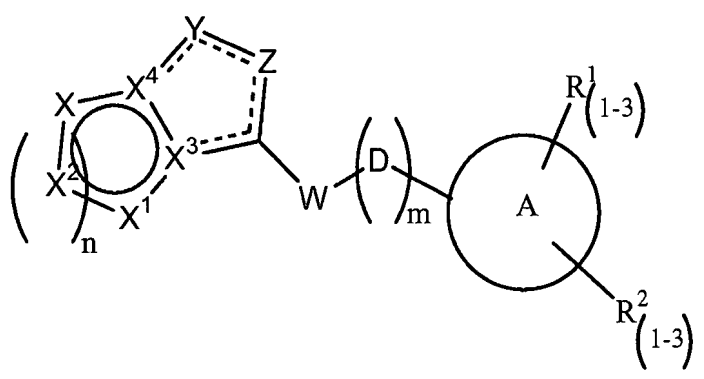
[0011] Also disclosed are methods for potentiating mGluR4 activity in a subject comprising the step of administering to the subject at least one compound at least one compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted

with one or more R^4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R_4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in a dosage and amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the subject.

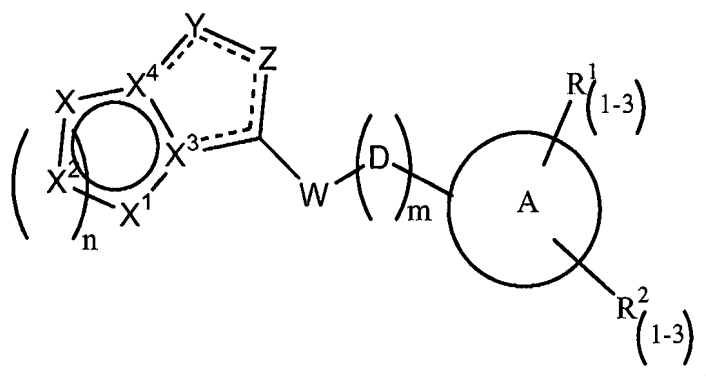
[0012] Also disclosed are methods of potentiating mGluR4 activity in at least one cell comprising the step of contacting at least one cell with at least one compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8

membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the at least one cell.

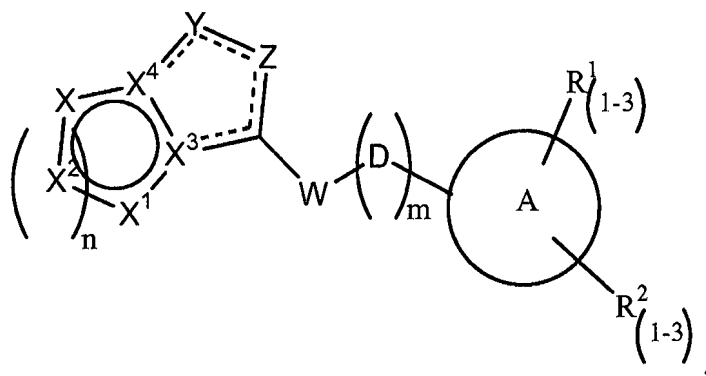
[0013] Also disclosed are compounds having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^1 is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^2 is independently selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^3 is C or N; X^4 is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH_2 , CR^3R^4 , CONH, or $CONR^3$; Y is selected from N, NH or NR^5 ; Z is N, NR^5 , CR^5 ; W is selected from S, O, NH, or NR^5 ; A is selected from C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or C_3 - C_{12} heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R^4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R^4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl

(optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

[0014] Also disclosed pharmaceutical compositions comprising a compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^1 is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^2 is independently selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^3 is C or N; X^4 is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH_2 , CR^3R^4 , CONH, or $CONR^3$; Y is selected from N, NH or NR^5 ; Z is N, NR^5 , CR^5 ; W is selected from S, O, NH, or NR^5 ; A is selected from C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or C_3 - C_{12} heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted

with one or more R^4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R_4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3-C_{12} cycloalkyl or C_3-C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3-C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3-C_{12} cycloalkyl or C_3-C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3-C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier.

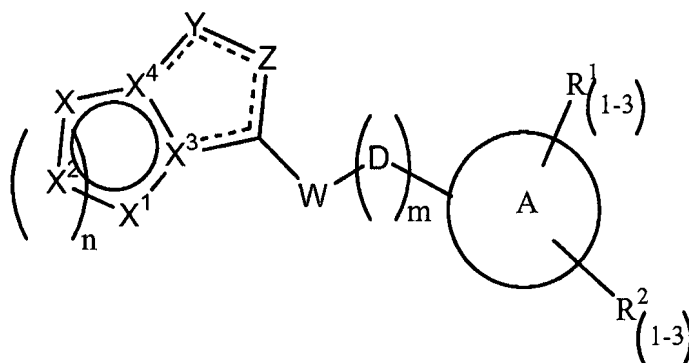
[0015] Also disclosed are methods for potentiating mGluR4 activity in at least one cell comprising the step of contacting at least one cell with at least one disclosed compound in an amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in at least one cell.

[0016] Also disclosed are methods for potentiating mGluR4 activity in a subject comprising the step of administering to the subject a therapeutically effective amount of at least one disclosed compound in a dosage and amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the subject.

[0017] Also disclosed are methods for the treatment of a disorder associated with mGluR4 neurotransmission dysfunction or other mGluR4 mediated disease states in a mammal

comprising the step of administering to the mammal at least one disclosed compound in a dosage and amount effective to treat the disorder in the mammal.

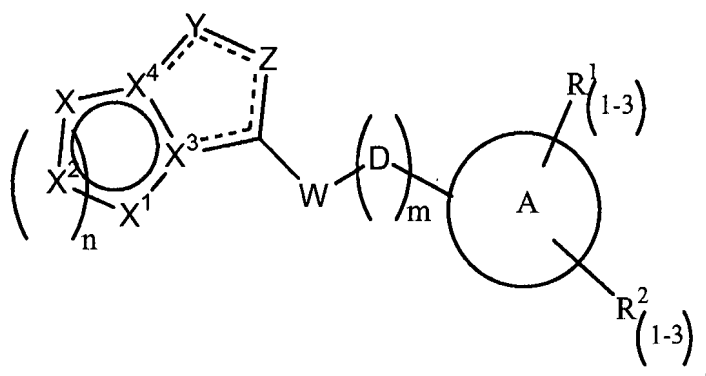
[0018] Also disclosed are methods for making a compound comprising the steps of providing an amine compound having a structure represented by formula (I):



as shown in the Examples below, wherein the variables are defined herein.

[0019] Also disclosed are the products of the disclosed methods of making.

[0020] Also disclosed are methods for the manufacture of a medicament for potentiating mGluR4 receptor activity in a mammal comprising combining a compound having a structure represented by formula (I):

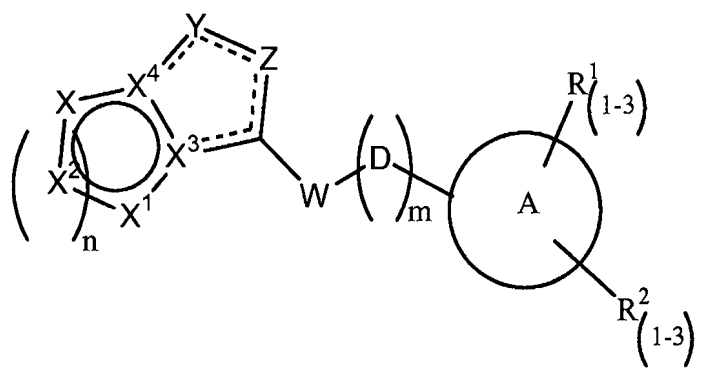


including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently

selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a pharmaceutically acceptable carrier.

[0021] Also disclosed are the products of the disclosed methods for the manufacture of a medicament.

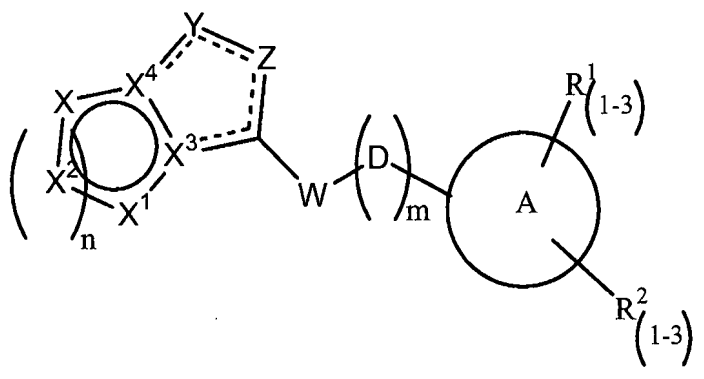
[0022] Also disclosed are uses of a compound for potentiating mGluR4 receptor activity in a mammal, wherein the compound has a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8

membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

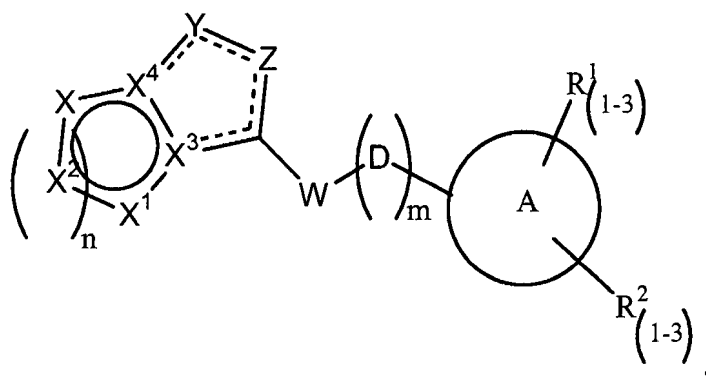
[0023] Also disclosed are methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^1 is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^2 is independently selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^3 is C or N; X^4 is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH_2 , CR^3R^4 , CONH, or $CONR^3$; Y is selected from N, NH or NR^5 ; Z is N, NR^5 , CR^5 ; W is selected from S, O, NH, or NR^5 ; A is selected from C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or C_3 - C_{12} heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R^4), $OAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $OHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $COHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R^4), $OAryl$ (optionally

substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug having a known side-effect of increasing metabotropic glutamate receptor activity.

[0024] Also disclosed are methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):

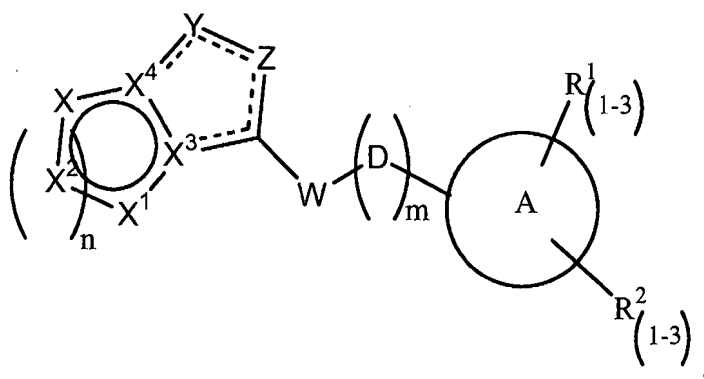


including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵;

Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug known to treat a disorder associated with increasing metabotropic glutamate receptor activity.

[0025] Also disclosed are methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by a Also disclosed are

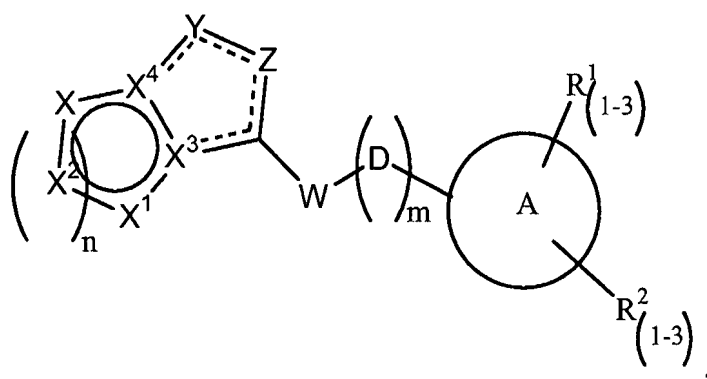
methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N,

optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug known to treat the neurotransmission dysfunction or other disease states.

[0026] Also disclosed are kits comprising a compound having a structure represented by Also disclosed are methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^1 is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^2 is independently selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^3 is C or N; X^4 is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D , when present, is CH_2 , CR^3R^4 , $CONH$, or $CONR^3$; Y is selected from N, NH or NR^5 ; Z is N, NR^5 , CR^5 ; W is selected from S, O, NH, or NR^5 ; A is selected from C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or C_3 - C_{12} heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl

(which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAr_{yl} (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAr_{yl} (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAr_{yl} (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAr_{yl} (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and one or more of a drug having a known side-effect of increasing metabotropic glutamate receptor activity, a drug known to treat a disorder associated with increasing metabotropic glutamate receptor activity, and/or a drug known to treat the neurotransmission dysfunction.

[0027] Additional advantages of the invention will be set forth in part in the description which follows, and in part will be obvious from the description, or can be learned by practice of the invention. The advantages of the invention will be realized and attained by means of the elements and combinations particularly pointed out in the appended claims. It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention, as claimed.

DESCRIPTION

[0028] The present invention can be understood more readily by reference to the following detailed description of the invention and the Examples included therein.

[0029] Before the present compounds, compositions, articles, systems, devices, and/or methods are disclosed and described, it is to be understood that they are not limited to specific synthetic methods unless otherwise specified, or to particular reagents unless otherwise specified, as such may, of course, vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular aspects only and is not intended to be limiting. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, example methods and materials are now described.

[0030] All publications mentioned herein are incorporated herein by reference to disclose and describe the methods and/or materials in connection with which the publications are cited. The publications discussed herein are provided solely for their disclosure prior to the filing date of the present application. Nothing herein is to be construed as an admission that the present invention is not entitled to antedate such publication by virtue of prior invention. Further, the dates of publication provided herein can be different from the actual publication dates, which need to be independently confirmed.

A. Definitions

[0031] As used in the specification and the appended claims, the singular forms “a,” “an” and “the” include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to “a functional group,” “an alkyl,” or “a residue” includes mixtures of two or more such functional groups, alkyls, or residues, and the like.

[0032] Ranges can be expressed herein as from “about” one particular value, and/or to “about” another particular value. When such a range is expressed, a further aspect includes from the one particular value and/or to the other particular value. Similarly, when values are expressed as approximations, by use of the antecedent “about,” it will be understood that the particular value forms a further aspect. It will be further understood that the endpoints of each of

the ranges are significant both in relation to the other endpoint, and independently of the other endpoint. It is also understood that there are a number of values disclosed herein, and that each value is also herein disclosed as "about" that particular value in addition to the value itself. For example, if the value "10" is disclosed, then "about 10" is also disclosed. It is also understood that each unit between two particular units are also disclosed. For example, if 10 and 15 are disclosed, then 11, 12, 13, and 14 are also disclosed.

[0033] As used herein, the terms "optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstance can or can not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances where it does not.

[0034] As used herein, the term "receptor positive allosteric modulator" refers to any exogenously administered compound or agent that directly or indirectly augments the activity of the receptor in the presence or in the absence of the endogenous ligand (such as glutamate, L-serine O-phosphate (L-SOP), other endogenous ligands, other neurotransmitters, etc.) in an animal, in particular a mammal, for example a human. The term "receptor positive allosteric modulator" includes a compound that is a "receptor allosteric potentiator" or a "receptor allosteric agonist," as well as a compound that has mixed activity as both a "receptor allosteric potentiator" and an "mGluR receptor allosteric agonist."

[0035] As used herein, the term "receptor allosteric potentiator" refers to any exogenously administered compound or agent that directly or indirectly augments the response produced by the endogenous ligand (such as glutamate, L-serine O-phosphate (L-SOP), other endogenous ligands, other neurotransmitters, etc.) when it binds to an allosteric site of the receptor in an animal, in particular a mammal, for example a human. The receptor allosteric potentiator binds to a site other than the orthosteric site (an allosteric site) and positively augments the response of the receptor to an agonist. Because it does not induce desensitization of the receptor, activity of a compound as a receptor allosteric potentiator provides advantages over the use of a pure receptor allosteric agonist. Such advantages can include, for example, increased safety margin, higher tolerability, diminished potential for abuse, and reduced toxicity.

[0036] As used herein, the term "receptor allosteric agonist" refers to any exogenously administered compound or agent that directly augments the activity of the receptor in the absence of the endogenous ligand (such as glutamate, L-serine O-phosphate (L-SOP), other endogenous

ligands, other neurotransmitters, etc.) in an animal, in particular a mammal, for example a human. The receptor allosteric agonist binds to the allosteric glutamate site of the receptor and directly influences the orthosteric site of the receptor.

[0037] As used herein, the term “subject” refers to a target of administration. The subject of the herein disclosed methods can be a vertebrate, such as a mammal, a fish, a bird, a reptile, or an amphibian. Thus, the subject of the herein disclosed methods can be a human, non-human primate, horse, pig, rabbit, dog, sheep, goat, cow, cat, guinea pig or rodent. The term does not denote a particular age or sex. Thus, adult and newborn subjects, as well as fetuses, whether male or female, are intended to be covered. A patient refers to a subject afflicted with a disease or disorder. The term “patient” includes human and veterinary subjects.

[0038] In some aspects of the disclosed methods, the subject has been diagnosed with a need for treatment of one or more neurological and/or psychiatric disorder and/or any other disease state associated with glutamate dysfunction prior to the administering step. In some aspects of the disclosed method, the subject has been diagnosed with a need for potentiation of metabotropic glutamate receptor activity prior to the administering step. In some aspects of the disclosed method, the subject has been diagnosed with a need for partial agonism of metabotropic glutamate receptor activity prior to the administering step. In some aspects, the disclosed methods can further comprise a step of identifying a subject having a need for treatment of a disclosed disorder.

[0039] As used herein, the term “treatment” refers to the medical management of a patient with the intent to cure, ameliorate, stabilize, or prevent a disease, pathological condition, or disorder. This term includes active treatment, that is, treatment directed specifically toward the improvement of a disease, pathological condition, or disorder, and also includes causal treatment, that is, treatment directed toward removal of the cause of the associated disease, pathological condition, or disorder. In addition, this term includes palliative treatment, that is, treatment designed for the relief of symptoms rather than the curing of the disease, pathological condition, or disorder; preventative treatment, that is, treatment directed to minimizing or partially or completely inhibiting the development of the associated disease, pathological condition, or disorder; and supportive treatment, that is, treatment employed to supplement another specific

therapy directed toward the improvement of the associated disease, pathological condition, or disorder.

[0040] As used herein, the term “prevent” or “preventing” refers to precluding, averting, obviating, forestalling, stopping, or hindering something from happening, especially by advance action. It is understood that where reduce, inhibit or prevent are used herein, unless specifically indicated otherwise, the use of the other two words is also expressly disclosed.

[0041] As used herein, the term “diagnosed” means having been subjected to a physical examination by a person of skill, for example, a physician, and found to have a condition that can be diagnosed or treated by the compounds, compositions, or methods disclosed herein. For example, “diagnosed with a disorder treatable by potentiation of mGluR4 activity” means having been subjected to a physical examination by a person of skill, for example, a physician, and found to have a condition that can be diagnosed or treated by a compound or composition that can favorably potentiate mGluR4 activity. As a further example, “diagnosed with a need for potentiation of mGluR4 activity” refers to having been subjected to a physical examination by a person of skill, for example, a physician, and found to have a condition characterized by abnormal mGluR4 activity. Such a diagnosis can be in reference to a disorder, such as Parkinson’s disease, and the like, as discussed herein.

[0042] As used herein, the phrase “identified to be in need of treatment for a disorder,” or the like, refers to selection of a subject based upon need for treatment of the disorder. For example, a subject can be identified as having a need for treatment of a disorder (e.g., a disorder related to mGluR4 activity) based upon an earlier diagnosis by a person of skill and thereafter subjected to treatment for the disorder. It is contemplated that the identification can, in one aspect, be performed by a person different from the person making the diagnosis. It is also contemplated, in a further aspect, that the administration can be performed by one who subsequently performed the administration.

[0043] As used herein, the term “receptor allosteric agonist”, as used herein, is generally defined as a ligand that functions as both an allosteric modulator and as an agonist on its own (though the latter is usually only at higher concentrations).

[0044] As used herein, the term “diagnosed with a need for potentiation of metabotropic glutamate receptor activity” refers to having been subjected to a physical examination by a

person of skill, for example, a physician, and found to have a condition that can be diagnosed or treated by potentiation of metabotropic glutamate receptor activity.

[0045] As used herein, “diagnosed with a need for partial agonism of metabotropic glutamate receptor activity” means having been subjected to a physical examination by a person of skill, for example, a physician, and found to have a condition that can be diagnosed or treated by partial agonism of metabotropic glutamate receptor activity.

[0046] As used herein, “diagnosed with a need for treatment of one or more neurological and/or psychiatric disorder or any disease state associated with glutamate dysfunction” means having been subjected to a physical examination by a person of skill, for example, a physician, and found to have one or more neurological and/or psychiatric disorder associated with glutamate dysfunction.

[0047] As used herein, the terms “administering” and “administration” refer to any method of providing a pharmaceutical preparation to a subject. Such methods are well known to those skilled in the art and include, but are not limited to, oral administration, transdermal administration, administration by inhalation, nasal administration, topical administration, intravaginal administration, ophthalmic administration, intraaural administration, intracerebral administration, rectal administration, and parenteral administration, including injectable such as intravenous administration, intra-arterial administration, intramuscular administration, and subcutaneous administration. Administration can be continuous or intermittent. In various aspects, a preparation can be administered therapeutically; that is, administered to treat an existing disease or condition. In further various aspects, a preparation can be administered prophylactically; that is, administered for prevention of a disease or condition.

[0048] As used herein, the term “effective amount” refers to an amount that is sufficient to achieve the desired result or to have an effect on an undesired condition. For example, a “therapeutically effective amount” refers to an amount that is sufficient to achieve the desired therapeutic result or to have an effect on undesired symptoms, but is generally insufficient to cause adverse side effects. The specific therapeutically effective dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration; the route of administration; the rate of excretion of

the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or coincidental with the specific compound employed and like factors well known in the medical arts. For example, it is well within the skill of the art to start doses of a compound at levels lower than those required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the dosage until the desired effect is achieved. If desired, the effective daily dose can be divided into multiple doses for purposes of administration. Consequently, single dose compositions can contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose. The dosage can be adjusted by the individual physician in the event of any contraindications. Dosage can vary, and can be administered in one or more dose administrations daily, for one or several days.

Guidance can be found in the literature for appropriate dosages for given classes of pharmaceutical products. In further various aspects, a preparation can be administered in a "prophylactically effective amount"; that is, an amount effective for prevention of a disease or condition.

[0049] As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" refers to sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions, as well as sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol and the like), carboxymethylcellulose and suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions and by the use of surfactants. These compositions can also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents such as paraben, chlorobutanol, phenol, sorbic acid and the like. It can also be desirable to include isotonic agents such as sugars, sodium chloride and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the inclusion of agents, such as aluminum monostearate and gelatin, which delay absorption. Injectable depot forms are made by forming microcapsule matrices of the drug in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide, poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depending upon the ratio of drug to polymer and the nature of the particular

polymer employed, the rate of drug release can be controlled. Depot injectable formulations are also prepared by entrapping the drug in liposomes or microemulsions which are compatible with body tissues. The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable media just prior to use. Suitable inert carriers can include sugars such as lactose. Desirably, at least 95% by weight of the particles of the active ingredient have an effective particle size in the range of 0.01 to 10 micrometers.

[0050] A residue of a chemical species, as used in the specification and concluding claims, refers to the moiety that is the resulting product of the chemical species in a particular reaction scheme or subsequent formulation or chemical product, regardless of whether the moiety is actually obtained from the chemical species. Thus, an ethylene glycol residue in a polyester refers to one or more $-OCH_2CH_2O-$ units in the polyester, regardless of whether ethylene glycol was used to prepare the polyester. Similarly, a sebacic acid residue in a polyester refers to one or more $-CO(CH_2)_8CO-$ moieties in the polyester, regardless of whether the residue is obtained by reacting sebacic acid or an ester thereof to obtain the polyester.

[0051] As used herein, the term "substituted" is contemplated to include all permissible substituents of organic compounds. In a broad aspect, the permissible substituents include acyclic and cyclic, branched and unbranched, carbocyclic and heterocyclic, and aromatic and nonaromatic substituents of organic compounds. Illustrative substituents include, for example, those described below. The permissible substituents can be one or more and the same or different for appropriate organic compounds. For purposes of this disclosure, the heteroatoms, such as nitrogen, can have hydrogen substituents and/or any permissible substituents of organic compounds described herein which satisfy the valences of the heteroatoms. This disclosure is not intended to be limited in any manner by the permissible substituents of organic compounds. Also, the terms "substitution" or "substituted with" include the implicit proviso that such substitution is in accordance with permitted valence of the substituted atom and the substituent, and that the substitution results in a stable compound, *e.g.*, a compound that does not spontaneously undergo transformation such as by rearrangement, cyclization, elimination, etc.

[0052] In defining various terms, “A¹,” “A²,” “A³,” and “A⁴” are used herein as generic symbols to represent various specific substituents. These symbols can be any substituent, not limited to those disclosed herein, and when they are defined to be certain substituents in one instance, they can, in another instance, be defined as some other substituents.

[0053] The term “alkyl” as used herein is a branched or unbranched saturated hydrocarbon group of 1 to 24 carbon atoms, such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, *s*-pentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, dodecyl, tetradecyl, hexadecyl, eicosyl, tetracosyl, and the like. The alkyl group can be cyclic or acyclic. The alkyl group can be branched or unbranched. The alkyl group can also be substituted or unsubstituted. For example, the alkyl group can be substituted with one or more groups including, but not limited to, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkoxy, amino, ether, halide, hydroxy, nitro, silyl, sulfo-oxo, or thiol, as described herein. A “lower alkyl” group is an alkyl group containing from one to six (e.g., from one to four) carbon atoms.

[0054] Throughout the specification “alkyl” is generally used to refer to both unsubstituted alkyl groups and substituted alkyl groups; however, substituted alkyl groups are also specifically referred to herein by identifying the specific substituent(s) on the alkyl group. For example, the term “halogenated alkyl” specifically refers to an alkyl group that is substituted with one or more halide, e.g., fluorine, chlorine, bromine, or iodine. The term “alkoxyalkyl” specifically refers to an alkyl group that is substituted with one or more alkoxy groups, as described below. The term “alkylamino” specifically refers to an alkyl group that is substituted with one or more amino groups, as described below, and the like. When “alkyl” is used in one instance and a specific term such as “alkylalcohol” is used in another, it is not meant to imply that the term “alkyl” does not also refer to specific terms such as “alkylalcohol” and the like.

[0055] This practice is also used for other groups described herein. That is, while a term such as “cycloalkyl” refers to both unsubstituted and substituted cycloalkyl moieties, the substituted moieties can, in addition, be specifically identified herein; for example, a particular substituted cycloalkyl can be referred to as, e.g., an “alkylcycloalkyl.” Similarly, a substituted alkoxy can be specifically referred to as, e.g., a “halogenated alkoxy,” a particular substituted alkenyl can be, e.g., an “alkenylalcohol,” and the like. Again, the practice of using a general

term, such as “cycloalkyl,” and a specific term, such as “alkylcycloalkyl,” is not meant to imply that the general term does not also include the specific term.

[0056] The term “cycloalkyl” as used herein is a non-aromatic carbon-based ring composed of at least three carbon atoms. Examples of cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, norbornyl, and the like. The term “heterocycloalkyl” is a type of cycloalkyl group as defined above, and is included within the meaning of the term “cycloalkyl,” where at least one of the carbon atoms of the ring is replaced with a heteroatom such as, but not limited to, nitrogen, oxygen, sulfur, or phosphorus. The cycloalkyl group and heterocycloalkyl group can be substituted or unsubstituted. The cycloalkyl group and heterocycloalkyl group can be substituted with one or more groups including, but not limited to, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkoxy, amino, ether, halide, hydroxy, nitro, silyl, sulfo-oxo, or thiol as described herein.

[0057] The term “polyalkylene group” as used herein is a group having two or more CH_2 groups linked to one another. The polyalkylene group can be represented by a formula $\text{—(CH}_2\text{)}_a\text{—}$, where “a” is an integer of from 2 to 500.

[0058] The terms “alkoxy” and “alkoxyl” as used herein to refer to an alkyl or cycloalkyl group bonded through an ether linkage; that is, an “alkoxy” group can be defined as —OA^1 where A^1 is alkyl or cycloalkyl as defined above. “Alkoxy” also includes polymers of alkoxy groups as just described; that is, an alkoxy can be a polyether such as $\text{—OA}^1\text{—OA}^2$ or $\text{—OA}^1\text{—(OA}^2\text{)}_a\text{—OA}^3$, where “a” is an integer of from 1 to 200 and A^1 , A^2 , and A^3 are alkyl and/or cycloalkyl groups.

[0059] The term “alkenyl” as used herein is a hydrocarbon group of from 2 to 24 carbon atoms with a structural formula containing at least one carbon-carbon double bond. Asymmetric structures such as $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ are intended to include both the *E* and *Z* isomers. This can be presumed in structural formulae herein wherein an asymmetric alkene is present, or it can be explicitly indicated by the bond symbol $\text{C}=\text{C}$. The alkenyl group can be substituted with one or more groups including, but not limited to, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyde, amino, carboxylic acid, ester, ether, halide, hydroxy, ketone, azide, nitro, silyl, sulfo-oxo, or thiol, as described herein.

[0060] The term “cycloalkenyl” as used herein is a non-aromatic carbon-based ring composed of at least three carbon atoms and containing at least one carbon-carbon double bond, *i.e.*, C=C. Examples of cycloalkenyl groups include, but are not limited to, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornenyl, and the like. The term “heterocycloalkenyl” is a type of cycloalkenyl group as defined above, and is included within the meaning of the term “cycloalkenyl,” where at least one of the carbon atoms of the ring is replaced with a heteroatom such as, but not limited to, nitrogen, oxygen, sulfur, or phosphorus. The cycloalkenyl group and heterocycloalkenyl group can be substituted or unsubstituted. The cycloalkenyl group and heterocycloalkenyl group can be substituted with one or more groups including, but not limited to, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyde, amino, carboxylic acid, ester, ether, halide, hydroxy, ketone, azide, nitro, silyl, sulfo-oxo, or thiol as described herein.

[0061] The term “alkynyl” as used herein is a hydrocarbon group of 2 to 24 carbon atoms with a structural formula containing at least one carbon-carbon triple bond. The alkynyl group can be unsubstituted or substituted with one or more groups including, but not limited to, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyde, amino, carboxylic acid, ester, ether, halide, hydroxy, ketone, azide, nitro, silyl, sulfo-oxo, or thiol, as described herein.

[0062] The term “cycloalkynyl” as used herein is a non-aromatic carbon-based ring composed of at least seven carbon atoms and containing at least one carbon-carbon triple bond. Examples of cycloalkynyl groups include, but are not limited to, cycloheptynyl, cyclooctynyl, cyclononyl, and the like. The term “heterocycloalkynyl” is a type of cycloalkenyl group as defined above, and is included within the meaning of the term “cycloalkynyl,” where at least one of the carbon atoms of the ring is replaced with a heteroatom such as, but not limited to, nitrogen, oxygen, sulfur, or phosphorus. The cycloalkynyl group and heterocycloalkynyl group can be substituted or unsubstituted. The cycloalkynyl group and heterocycloalkynyl group can be substituted with one or more groups including, but not limited to, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyde, amino, carboxylic acid, ester, ether, halide, hydroxy, ketone, azide, nitro, silyl, sulfo-oxo, or thiol as described herein.

[0063] The term “aryl” as used herein is a group that contains any carbon-based aromatic group including, but not limited to, benzene, naphthalene, phenyl, biphenyl, phenoxybenzene, and the like. The term “aryl” also includes “heteroaryl,” which is defined as a group that contains an aromatic group that has at least one heteroatom incorporated within the ring of the aromatic group. Examples of heteroatoms include, but are not limited to, nitrogen, oxygen, sulfur, and phosphorus. Likewise, the term “non-heteroaryl,” which is also included in the term “aryl,” defines a group that contains an aromatic group that does not contain a heteroatom. The aryl group can be substituted or unsubstituted. The aryl group can be substituted with one or more groups including, but not limited to, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, heteroaryl, aldehyde, amino, carboxylic acid, ester, ether, halide, hydroxy, ketone, azide, nitro, silyl, sulfo-oxo, or thiol as described herein. The term “biaryl” is a specific type of aryl group and is included in the definition of “aryl.” Biaryl refers to two aryl groups that are bound together *via* a fused ring structure, as in naphthalene, or are attached *via* one or more carbon-carbon bonds, as in biphenyl.

[0064] The term “aldehyde” as used herein is represented by a formula —C(O)H . Throughout this specification “C(O)” is a short hand notation for a carbonyl group, *i.e.*, C=O .

[0065] The terms “amine” or “amino” as used herein are represented by a formula $\text{NA}^1\text{A}^2\text{A}^3$, where A^1 , A^2 , and A^3 can be, independently, hydrogen or optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group as described herein.

[0066] The term “carboxylic acid” as used herein is represented by a formula —C(O)OH .

[0067] The term “ester” as used herein is represented by a formula —OC(O)A^1 or —C(O)OA^1 , where A^1 can be an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group as described herein. The term “polyester” as used herein is represented by a formula $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—C(O)O)}_a\text{—}$ or $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—OC(O))}_a\text{—}$, where A^1 and A^2 can be, independently, an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group described herein and “a” is an integer from 1 to 500. “Polyester” is as the term used to describe a group that is produced by the reaction between a compound having at least two carboxylic acid groups with a compound having at least two hydroxyl groups.

[0068] The term “ether” as used herein is represented by a formula A^1OA^2 , where A^1 and A^2 can be, independently, an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group described herein. The term “polyether” as used herein is represented by a formula $-(A^1O-A^2O)_a-$, where A^1 and A^2 can be, independently, an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group described herein and “a” is an integer of from 1 to 500. Examples of polyether groups include polyethylene oxide, polypropylene oxide, and polybutylene oxide.

[0069] The term “halide” as used herein refers to the halogens fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

[0070] The term “heterocycle,” as used herein refers to single and multi-cyclic aromatic or non-aromatic ring systems in which at least one of the ring members is other than carbon. Heterocycle includes pyridine, pyrimidine, furan, thiophene, pyrrole, isoxazole, isothiazole, pyrazole, oxazole, thiazole, imidazole, oxazole, including, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole and 1,3,4-oxadiazole, thiadiazole, including, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,5-thiadiazole, and 1,3,4-thiadiazole, triazole, including, 1,2,3-triazole, 1,3,4-triazole, tetrazole, including 1,2,3,4-tetrazole and 1,2,4,5-tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, triazine, including 1,2,4-triazine and 1,3,5-triazine, tetrazine, including 1,2,4,5-tetrazine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, azetidine, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, dioxane, and the like.

[0071] The term “hydroxyl” as used herein is represented by a formula $-OH$.

[0072] The term “ketone” as used herein is represented by a formula $A^1C(O)A^2$, where A^1 and A^2 can be, independently, an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group as described herein.

[0073] The term “azide” as used herein is represented by a formula $-N_3$.

[0074] The term “nitro” as used herein is represented by a formula $-NO_2$.

[0075] The term “nitrile” as used herein is represented by a formula $-CN$.

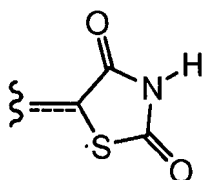
[0076] The term “silyl” as used herein is represented by a formula $-SiA^1A^2A^3$, where A^1 , A^2 , and A^3 can be, independently, hydrogen or an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkoxy, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group as described herein.

[0077] The term “sulfo-oxo” as used herein is represented by a formulas —S(O)A^1 , $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$, $\text{—OS(O)}_2\text{A}^1$, or $\text{—OS(O)}_2\text{OA}^1$, where A^1 can be hydrogen or an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group as described herein. Throughout this specification “S(O)” is a short hand notation for S=O . The term “sulfonyl” is used herein to refer to the sulfo-oxo group represented by a formula $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$, where A^1 can be hydrogen or an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group as described herein. The term “sulfone” as used herein is represented by a formula $\text{A}^1\text{S(O)}_2\text{A}^2$, where A^1 and A^2 can be, independently, an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group as described herein. The term “sulfoxide” as used herein is represented by a formula $\text{A}^1\text{S(O)A}^2$, where A^1 and A^2 can be, independently, an optionally substituted alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, cycloalkynyl, aryl, or heteroaryl group as described herein.

[0078] The term “thiol” as used herein is represented by a formula —SH .

[0079] The term “organic residue” defines a carbon containing residue, i.e., a residue comprising at least one carbon atom, and includes but is not limited to the carbon-containing groups, residues, or radicals defined hereinabove. Organic residues can contain various heteroatoms, or be bonded to another molecule through a heteroatom, including oxygen, nitrogen, sulfur, phosphorus, or the like. Examples of organic residues include but are not limited alkyl or substituted alkyls, alkoxy or substituted alkoxy, mono or di-substituted amino, amide groups, etc. Organic residues can preferably comprise 1 to 18 carbon atoms, 1 to 15, carbon atoms, 1 to 12 carbon atoms, 1 to 8 carbon atoms, 1 to 6 carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms. In a further aspect, an organic residue can comprise 2 to 18 carbon atoms, 2 to 15, carbon atoms, 2 to 12 carbon atoms, 2 to 8 carbon atoms, 2 to 4 carbon atoms, or 2 to 4 carbon atoms

[0080] A very close synonym of the term “residue” is the term “radical,” which as used in the specification and concluding claims, refers to a fragment, group, or substructure of a molecule described herein, regardless of how the molecule is prepared. For example, a 2,4-thiazolidinedione radical in a particular compound has the structure



regardless of whether thiazolidinedione is used to prepare the compound. In some aspects the radical (for example an alkyl) can be further modified (i.e., substituted alkyl) by having bonded thereto one or more “substituent radicals.” The number of atoms in a given radical is not critical to the present invention unless it is indicated to the contrary elsewhere herein.

[0081] “Organic radicals,” as the term is defined and used herein, contain one or more carbon atoms. An organic radical can have, for example, 1-26 carbon atoms, 1-18 carbon atoms, 1-12 carbon atoms, 1-8 carbon atoms, 1-6 carbon atoms, or 1-4 carbon atoms. In a further aspect, an organic radical can have 2-26 carbon atoms, 2-18 carbon atoms, 2-12 carbon atoms, 2-8 carbon atoms, 2-6 carbon atoms, or 2-4 carbon atoms. Organic radicals often have hydrogen bound to at least some of the carbon atoms of the organic radical. One example, of an organic radical that comprises no inorganic atoms is a 5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthyl radical. In some aspects, an organic radical can contain 1-10 inorganic heteroatoms bound thereto or therein, including halogens, oxygen, sulfur, nitrogen, phosphorus, and the like. Examples of organic radicals include but are not limited to an alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, mono-substituted amino, di-substituted amino, acyloxy, cyano, carboxy, carboalkoxy, alkylcarboxamide, substituted alkylcarboxamide, dialkylcarboxamide, substituted dialkylcarboxamide, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioalkyl, thiohaloalkyl, alkoxy, substituted alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, aryl, substituted aryl, heteroaryl, heterocyclic, or substituted heterocyclic radicals, wherein the terms are defined elsewhere herein. A few non-limiting examples of organic radicals that include heteroatoms include alkoxy radicals, trifluoromethoxy radicals, acetoxy radicals, dimethylamino radicals and the like.

[0082] “Inorganic radicals,” as the term is defined and used herein, contain no carbon atoms and therefore comprise only atoms other than carbon. Inorganic radicals comprise bonded combinations of atoms selected from hydrogen, nitrogen, oxygen, silicon, phosphorus, sulfur, selenium, and halogens such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine, which can be present individually or bonded together in their chemically stable combinations. Inorganic radicals have 10 or fewer, or preferably one to six or one to four inorganic atoms as listed above bonded

together. Examples of inorganic radicals include, but not limited to, amino, hydroxy, halogens, nitro, thiol, sulfate, phosphate, and like commonly known inorganic radicals. The inorganic radicals do not have bonded therein the metallic elements of the periodic table (such as the alkali metals, alkaline earth metals, transition metals, lanthanide metals, or actinide metals), although such metal ions can sometimes serve as a pharmaceutically acceptable cation for anionic inorganic radicals such as a sulfate, phosphate, or like anionic inorganic radical. Typically, inorganic radicals do not comprise metalloids elements such as boron, aluminum, gallium, germanium, arsenic, tin, lead, or tellurium, or the noble gas elements, unless otherwise specifically indicated elsewhere herein.

[0083] The term “pharmaceutically acceptable” describes a material that is not biologically or otherwise undesirable, i.e., without causing an unacceptable level of undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner.

[0084] As used herein, the term “derivative” refers to a compound having a structure derived from the structure of a parent compound (e.g., a compounds disclosed herein) and whose structure is sufficiently similar to those disclosed herein and based upon that similarity, would be expected by one skilled in the art to exhibit the same or similar activities and utilities as the claimed compounds, or to induce, as a precursor, the same or similar activities and utilities as the claimed compounds. Exemplary derivatives include salts, esters, amides, salts of esters or amides, and N-oxides of a parent compound.

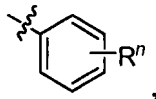
[0085] The term “hydrolysable residue” is meant to refer to a functional group capable of undergoing hydrolysis, e.g., under basic or acidic conditions. Examples of hydrolysable residues include, without limitation, residues of acid halides or activated carboxylic acids, residues of trialkylsilyl halides, residues of alkyloxymethyl halides, and various other protecting groups known in the art (see, for example, “Protective Groups in Organic Synthesis,” T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

[0086] The term “leaving group” refers to an atom (or a group of atoms) with electron withdrawing ability that can be displaced as a stable species, taking with it the bonding electrons. Examples of suitable leaving groups include sulfonate esters, including, but not limited to, triflate, mesylate, tosylate, brosylate, and halides.

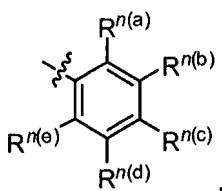
[0087] Compounds described herein can contain one or more double bonds and, thus, potentially give rise to cis/trans (E/Z) isomers, as well as other conformational isomers. Unless stated to the contrary, the invention includes all such possible isomers, as well as mixtures of such isomers.

[0088] Unless stated to the contrary, a formula with chemical bonds shown only as solid lines and not as wedges or dashed lines contemplates each possible isomer, e.g., each enantiomer and diastereomer, and a mixture of isomers, such as a racemic or scalemic mixture. Compounds described herein can contain one or more asymmetric centers and, thus, potentially give rise to diastereomers and optical isomers. Unless stated to the contrary, the present invention includes all such possible diastereomers as well as their racemic mixtures, their substantially pure resolved enantiomers, all possible geometric isomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Mixtures of stereoisomers, as well as isolated specific stereoisomers, are also included. During the course of the synthetic procedures used to prepare such compounds, or in using racemization or epimerization procedures known to those skilled in the art, the products of such procedures can be a mixture of stereoisomers.

[0089] In some aspects, a structure of a compound can be represented by a formula:



which is understood to be equivalent to a formula:



wherein n is typically an integer. That is, R^n is understood to represent five independent substituents, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$. By “independent substituents,” it is meant that each R substituent can be independently defined. For example, if in one instance $R^{n(a)}$ is halogen, then $R^{n(b)}$ is not necessarily halogen in that instance. Likewise, when a group R is defined as four substituents, R is understood to represent four independent substituents, R^a , R^b , R^c , and R^d .

Unless indicated to the contrary, the substituents are not limited to any particular order or arrangement.

[0090] The following abbreviations are used herein. DMF: dimethyl formamide. EtOAc: ethyl acetate. THF: tetrahydrofuran. DIPEA or DIEA: diisopropylethylamine. HOBt: 1-hydroxybenzotriazole. EDC: 1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimide hydrochloride. DMSO: dimethylsulfoxide. DMAP: 4-Dimethylaminopyridine. RT: Room temperature. h: Hours. Min: Minutes. DCM: Dichloromethane. MeCN: Acetonitrile. MeOH: methanol. iPrOH: 2-Propanol. n-BuOH: 1-Butanol.

[0091] Disclosed are the components to be used to prepare the compositions of the invention as well as the compositions themselves to be used within the methods disclosed herein. These and other materials are disclosed herein, and it is understood that when combinations, subsets, interactions, groups, etc. of these materials are disclosed that while specific reference of each various individual and collective combinations and permutation of these compounds can not be explicitly disclosed, each is specifically contemplated and described herein. For example, if a particular compound is disclosed and discussed and a number of modifications that can be made to a number of molecules including the compounds are discussed, specifically contemplated is each and every combination and permutation of the compound and the modifications that are possible unless specifically indicated to the contrary. Thus, if a class of molecules A, B, and C are disclosed as well as a class of molecules D, E, and F and an example of a combination molecule, A-D is disclosed, then even if each is not individually recited each is individually and collectively contemplated meaning combinations, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, and C-F are considered disclosed. Likewise, any subset or combination of these is also disclosed. Thus, for example, the sub-group of A-E, B-F, and C-E would be considered disclosed. This concept applies to all aspects of this application including, but not limited to, steps in methods of making and using the compositions of the invention. Thus, if there are a variety of additional steps that can be performed it is understood that each of these additional steps can be performed with any specific aspect or combination of aspects of the methods of the invention.

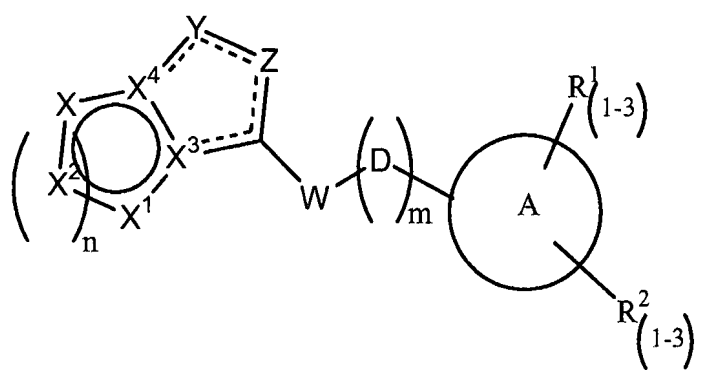
[0092] It is understood that the compositions disclosed herein have certain functions. Disclosed herein are certain structural requirements for performing the disclosed functions, and it

is understood that there are a variety of structures that can perform the same function that are related to the disclosed structures, and that these structures will typically achieve the same result.

B. COMPOUNDS

[0093] In one aspect, the invention relates to compounds, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, useful as potentiators of mGluR4 activity. In general, it is contemplated that each disclosed derivative can be optionally further substituted. It is also contemplated that any one or more derivative can be optionally omitted from the invention. It is understood that a disclosed compound can be provided by the disclosed methods. It is also understood that the disclosed compounds can be employed in the disclosed methods of using.

[0094] In one aspect, the invention relates to compounds having a structure represented by formula (I):



including wherein:

- X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵;
- X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵;
- X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵;
- X³ is C or N;
- X⁴ is C or N;
- m is 0, 1 or 2;
- n is 1 or 2;
- D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³;
- Y is selected from N, NH or NR⁵;
- Z is N, NR⁵, CR⁵;
- W is selected from S, O, NH, or NR⁵;

A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N;

R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃;

R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃;

R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄;

R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴;

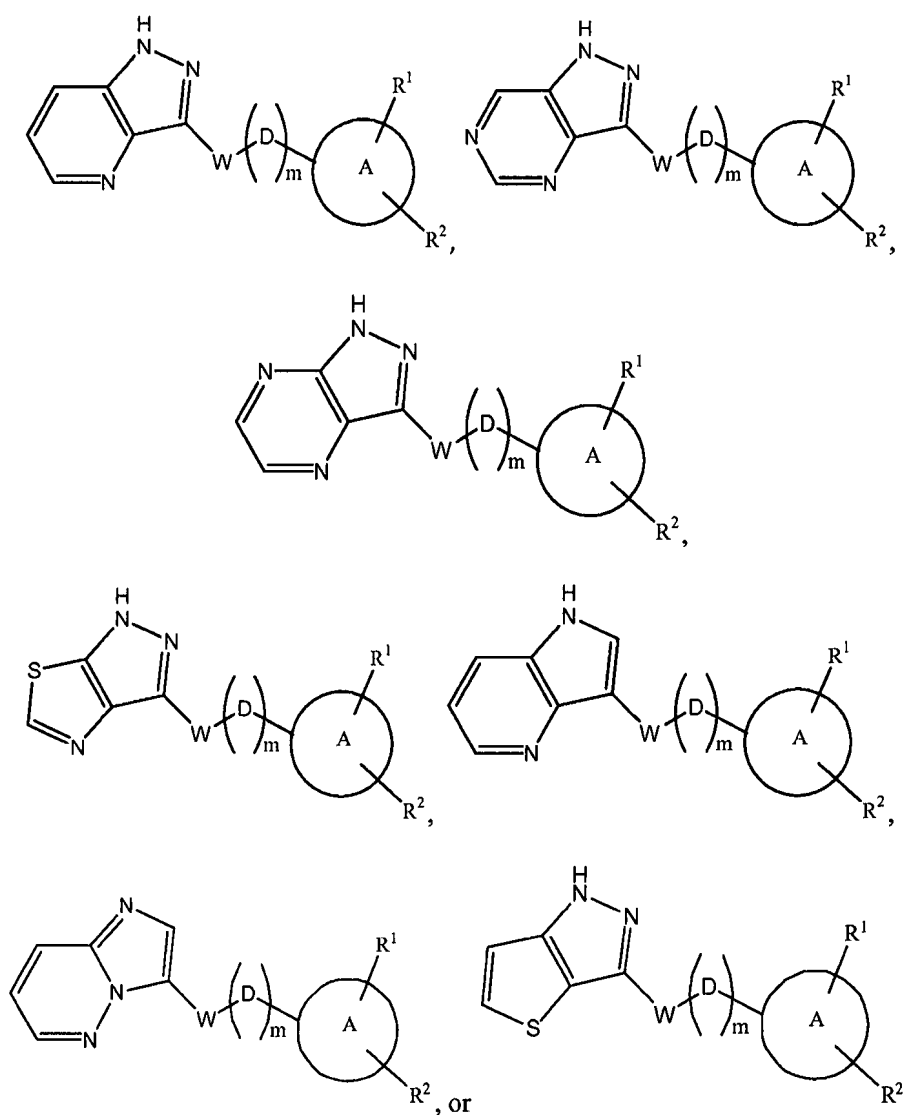
R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴;

R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵;

R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0095] Also disclosed are compounds of the follow formula:



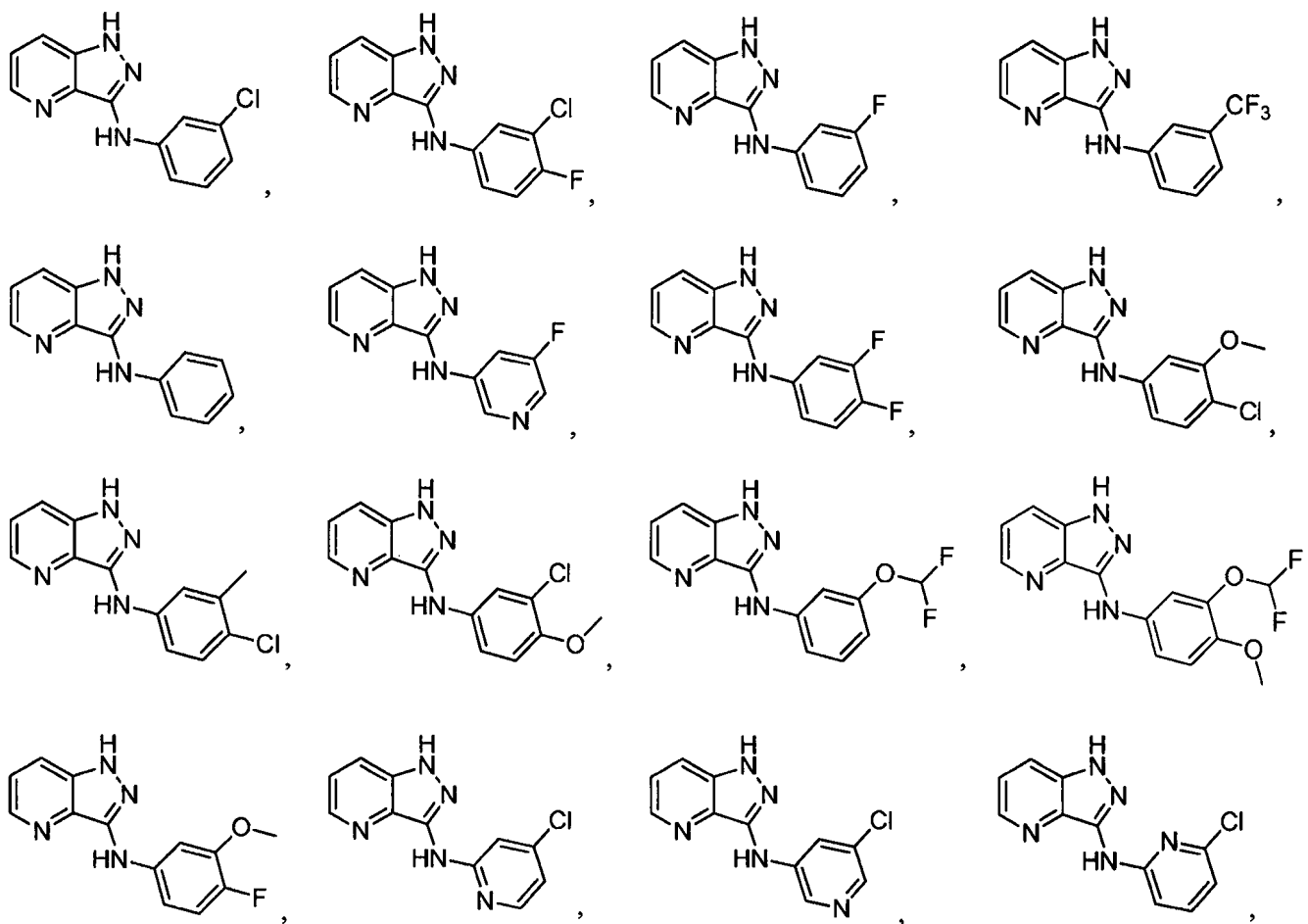
- [0096] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein n is 2.
- [0097] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein X is N, S, or CR⁵.
- [0098] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein Y is N, or NH.
- [0099] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein Z is N, NR⁵, or C.
- [0100] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein W is NH, or NR⁵.
- [0101] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein X¹ is N, or S.
- [0102] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein X² and X³ are independently C or N.

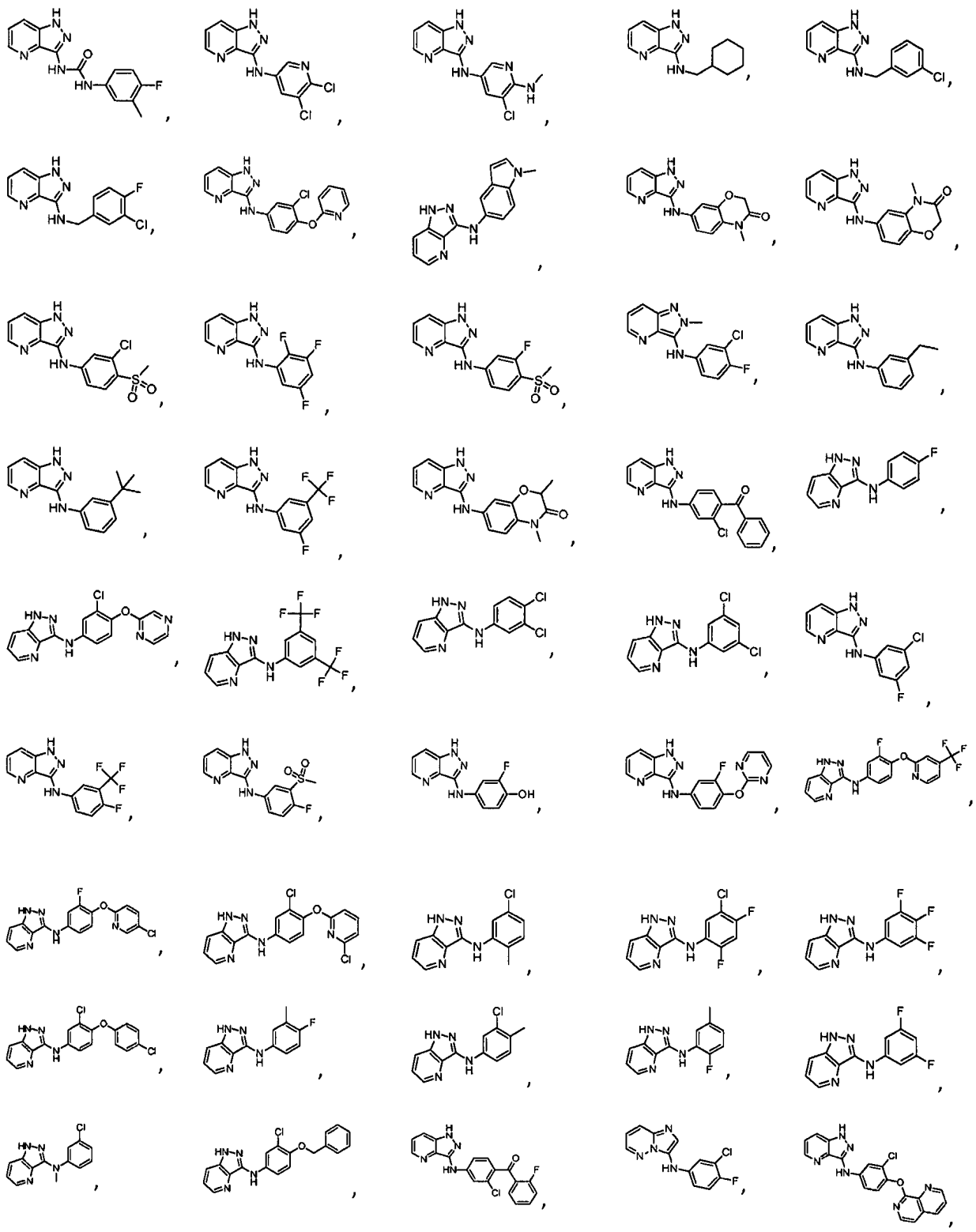
[0103] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein X^4 is C.

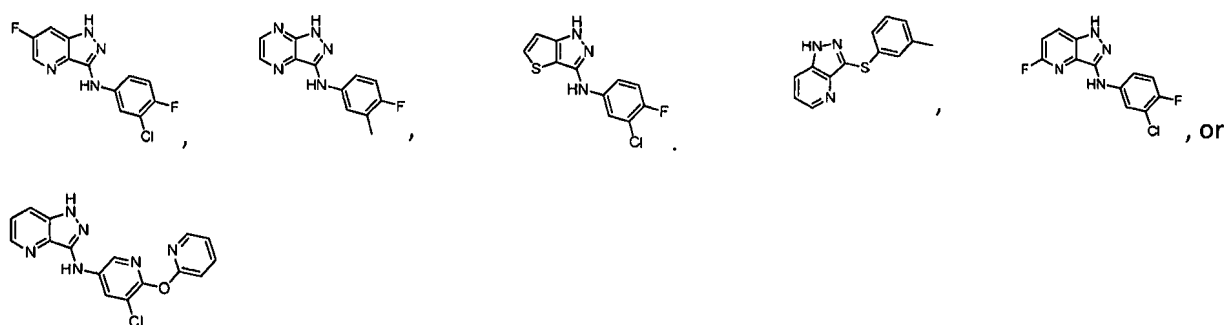
[0104] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein A is substituted or unsubstituted and selected from phenyl, cyclohexane, pyrazine, pyrimidine, quinoline, thiazole, or pyridine.

[0105] Also disclosed are compounds of formula (I), wherein R^1 and R^2 are independently hydrogen, halogen, methoxy, difluoromethoxy, nitrile, optionally substituted O-aryl, optionally substituted O-heteroaryl. In other embodiments, O-aryl is O-phenyl or O-benzyl; and O-heteroaryl is O-pyrimidine, O-pyrazine, or O-pyridine. In other embodiments, O-aryl or O-heteroaryl is optionally substituted with at least one halogen, at least one methyl, and/or CF_3 .

[0106] Also disclosed are the following compounds of formula (I):







[0107] The compounds disclosed herein can include all salt forms, for example, salts of both basic groups, *inter alia*, amines, as well as salts of acidic groups, *inter alia*, carboxylic acids. The following are non-limiting examples of anions that can form salts with protonated basic groups: chloride, bromide, iodide, sulfate, bisulfate, carbonate, bicarbonate, phosphate, formate, acetate, propionate, butyrate, pyruvate, lactate, oxalate, malonate, maleate, succinate, tartrate, fumarate, citrate, and the like. The following are non-limiting examples of cations that can form salts of acidic groups: ammonium, sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, bismuth, lysine, and the like.

[0108] The analogs (compounds) of the present disclosure are arranged into several categories to assist the formulator in applying a rational synthetic strategy for the preparation of analogs which are not expressly exemplified herein. The arrangement into categories does not imply increased or decreased efficacy for any of the compositions of matter described herein.

C. PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

[0109] In one aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising the disclosed compounds. That is, a pharmaceutical composition can be provided comprising a therapeutically effective amount of at least one disclosed compound or at least one product of a disclosed method and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0110] In certain aspects, the disclosed pharmaceutical compositions comprise the disclosed compounds (including pharmaceutically acceptable salt(s) thereof) as an active ingredient, a pharmaceutically acceptable carrier, and, optionally, other therapeutic ingredients or

adjuvants. The instant compositions include those suitable for oral, rectal, topical, and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous) administration, although the most suitable route in any given case will depend on the particular host, and nature and severity of the conditions for which the active ingredient is being administered. The pharmaceutical compositions can be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy.

[0111] As used herein, the term “pharmaceutically acceptable salts” refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids. When the compound of the present invention is acidic, its corresponding salt can be conveniently prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases, including inorganic bases and organic bases. Salts derived from such inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper (-ic and -ous), ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganese (-ic and -ous), potassium, sodium, zinc and the like salts. Particularly preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, as well as cyclic amines and substituted amines such as naturally occurring and synthesized substituted amines. Other pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases from which salts can be formed include ion exchange resins such as, for example, arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine and the like.

[0112] As used herein, the term “pharmaceutically acceptable non-toxic acids” includes inorganic acids, organic acids, and salts prepared therefrom, for example, acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid and the like. Preferred are citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, and tartaric acids.

[0113] In practice, the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of this invention can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral (including intravenous). Thus, the pharmaceutical compositions of the present invention can be presented as discrete units suitable for oral administration such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient. Further, the compositions can be presented as a powder, as granules, as a solution, as a suspension in an aqueous liquid, as a non-aqueous liquid, as an oil-in-water emulsion or as a water-in-oil liquid emulsion. In addition to the common dosage forms set out above, the compounds of the invention, and/or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof, can also be administered by controlled release means and/or delivery devices. The compositions can be prepared by any of the methods of pharmacy. In general, such methods include a step of bringing into association the active ingredient with the carrier that constitutes one or more necessary ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both. The product can then be conveniently shaped into the desired presentation.

[0114] Thus, the pharmaceutical compositions of this invention can include a pharmaceutically acceptable carrier and a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the compounds of the invention. The compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof, can also be included in pharmaceutical compositions in combination with one or more other therapeutically active compounds. The pharmaceutical carrier employed can be, for example, a solid, liquid, or gas. Examples of solid carriers include lactose, terra alba, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, and stearic acid. Examples of liquid carriers are sugar syrup, peanut oil, olive oil, and water. Examples of gaseous carriers include carbon dioxide and nitrogen.

[0115] In preparing the compositions for oral dosage form, any convenient pharmaceutical media can be employed. For example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like can be used to form oral liquid preparations such as suspensions, elixirs and solutions; while carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents,

and the like can be used to form oral solid preparations such as powders, capsules and tablets. Because of their ease of administration, tablets and capsules are the preferred oral dosage units whereby solid pharmaceutical carriers are employed. Optionally, tablets can be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques

[0116] A tablet containing the composition of this invention can be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients or adjuvants. Compressed tablets can be prepared by compressing, in a suitable machine, the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Molded tablets can be made by molding in a suitable machine, a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

[0117] The pharmaceutical compositions of the present invention can comprise a compound of the invention (or pharmaceutically acceptable salts thereof) as an active ingredient, a pharmaceutically acceptable carrier, and optionally one or more additional therapeutic agents or adjuvants. The instant compositions include compositions suitable for oral, rectal, topical, and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous) administration, although the most suitable route in any given case will depend on the particular host, and nature and severity of the conditions for which the active ingredient is being administered. The pharmaceutical compositions can be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy.

[0118] Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for parenteral administration can be prepared as solutions or suspensions of the active compounds in water. A suitable surfactant can be included such as, for example, hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, and mixtures thereof in oils. Further, a preservative can be included to prevent the detrimental growth of microorganisms.

[0119] Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions. Furthermore, the compositions can be in the form of sterile powders for the extemporaneous preparation of such sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the final injectable form must be sterile and must be effectively fluid for easy syringability. The pharmaceutical compositions must be stable under the conditions of manufacture and storage; thus, preferably should be preserved against the contaminating action

50

of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (*e.g.*, glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), vegetable oils, and suitable mixtures thereof.

[0120] Pharmaceutical compositions of the present invention can be in a form suitable for topical use such as, for example, an aerosol, cream, ointment, lotion, dusting powder, mouth washes, gargles, and the like. Further, the compositions can be in a form suitable for use in transdermal devices. These formulations can be prepared, utilizing a compound of the invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof, via conventional processing methods. As an example, a cream or ointment is prepared by mixing hydrophilic material and water, together with about 5 wt% to about 10 wt% of the compound, to produce a cream or ointment having a desired consistency.

[0121] Pharmaceutical compositions of this invention can be in a form suitable for rectal administration wherein the carrier is a solid. It is preferable that the mixture forms unit dose suppositories. Suitable carriers include cocoa butter and other materials commonly used in the art. The suppositories can be conveniently formed by first admixing the composition with the softened or melted carrier(s) followed by chilling and shaping in moulds.

[0122] In addition to the aforementioned carrier ingredients, the pharmaceutical formulations described above can include, as appropriate, one or more additional carrier ingredients such as diluents, buffers, flavoring agents, binders, surface-active agents, thickeners, lubricants, preservatives (including anti-oxidants) and the like. Furthermore, other adjuvants can be included to render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient. Compositions containing a compound of the invention, and/or pharmaceutically acceptable salts thereof, can also be prepared in powder or liquid concentrate form.

[0123] A potentiated amount of an mGluR agonist to be administered in combination with an effective amount of a disclosed compound is expected to vary from about 0.1 milligram per kilogram of body weight per day (mg/kg/day) to about 100 mg/kg/day and is expected to be less than the amount that is required to provide the same effect when administered without an effective amount of a disclosed compound. Preferred amounts of a co-administered mGluR agonist are able to be determined by one skilled in the art.

51

[0124] In the treatment conditions which require potentiation of metabotropic glutamate receptor activity an appropriate dosage level will generally be about 0.01 to 500 mg per kg patient body weight per day and can be administered in single or multiple doses. Preferably, the dosage level will be about 0.1 to about 250 mg/kg per day; more preferably 0.5 to 100 mg/kg per day. A suitable dosage level can be about 0.01 to 250 mg/kg per day, about 0.05 to 100 mg/kg per day, or about 0.1 to 50 mg/kg per day. Within this range the dosage can be 0.05 to 0.5, 0.5 to 5.0 or 5.0 to 50 mg/kg per day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing 1.0 to 1000 milligrams of the active ingredient, particularly 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 and 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage of the patient to be treated. The compound can be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, preferably once or twice per day. This dosing regimen can be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

[0125] It is understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors. Such factors include the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient. Other factors include the time and route of administration, rate of excretion, drug combination, and the type and severity of the particular disease undergoing therapy.

[0126] The disclosed pharmaceutical compositions can further comprise other therapeutically active compounds, which are usually applied in the treatment of the above mentioned pathological conditions.

[0127] It is understood that the disclosed compositions can be prepared from the disclosed compounds. It is also understood that the disclosed compositions can be employed in the disclosed methods of using.

[0128] Further disclosed herein are pharmaceutical compositions comprising one or more of the disclosed mGluR4 potentiators and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0129] Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention.

[0130] The above combinations include combinations of a disclosed compound not only with one other active compound, but also with two or more other active compounds. Likewise, disclosed compounds may be used in combination with other drugs that are used in the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases or conditions for which disclosed compounds are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of the present invention is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention.

[0131] The weight ratio of the compound of the present invention to the second active ingredient can be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of the present invention is combined with another agent, the weight ratio of the compound of the present invention to the other agent will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, preferably about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the present invention and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used.

[0132] In such combinations the compound of the present invention and other active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element can be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of other agent(s).

[0133] Accordingly, the subject compounds can be used alone or in combination with other agents which are known to be beneficial in the subject indications or other drugs that affect receptors or enzymes that either increase the efficacy, safety, convenience, or reduce unwanted side effects or toxicity of the disclosed compounds. The subject compound and the other agent may be coadministered, either in concomitant therapy or in a fixed combination.

[0134] In one aspect, the compound can be employed in combination with anti-Alzheimer's agents, beta-secretase inhibitors, gamma-secretase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, NSAIDS's (non-steroidal anti-inflammatory drugs) including ibuprofen, vitamin E,

and anti-amyloid antibodies. In a further aspect, the subject compound may be employed in combination with sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, cyclopyrrolones, imidazopyridines, pyrazolopyrimidines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, benzodiazepines, barbiturates, 5HT-2 antagonists, and the like, such as: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amisulpride, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, aripiprazole, bentazepam, benzocetamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, chlordiazepoxide, clorethate, chlorpromazine, clozapine, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, fluphenazine, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, glutethimide, halazepam, haloperidol, hydroxyzine, imipramine, lithium, lorazepam, lormetazepam, maprotiline, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, midafur, midazolam, nefazodone, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, olanzapine, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, quetiapine, reclazepam, risperidone, roletamide, secobarbital, sertraline, suproclon, temazepam, thioridazine, thiothixene, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, tricetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, ziprasidone, zolazepam, Zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the subject compound may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

[0135] In a further aspect, the compound can be employed in combination with levodopa (with or without a selective extracerebral decarboxylase inhibitor such as carbidopa or benserazide), anticholinergics such as biperiden (optionally as its hydrochloride or lactate salt) and trihexyphenidyl (benzhexol) hydrochloride, COMT inhibitors such as entacapone, MOA-B inhibitors, antioxidants, A2a adenosine receptor antagonists, cholinergic agonists, NMDA receptor antagonists, serotonin receptor antagonists and dopamine receptor agonists such as alentemol, bromocriptine, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide and pramipexole. It will be appreciated that the dopamine agonist may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, alentemol hydrobromide, bromocriptine mesylate, fenoldopam mesylate,

naxagolide hydrochloride and pergolide mesylate. Lisuride and pramipexol are commonly used in a non-salt form.

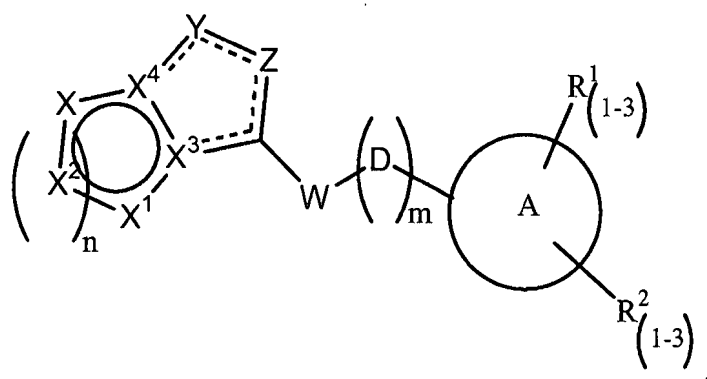
[0136] In a further aspect, the compound can be employed in combination with a compound from the phenothiazine, thioxanthene, heterocyclic dibenzazepine, butyrophenone, diphenylbutylpiperidine and indolone classes of neuroleptic agent. Suitable examples of phenothiazines include chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, acetophenazine, fluphenazine, perphenazine and trifluoperazine. Suitable examples of thioxanthenes include chlorprothixene and thiothixene. An example of a dibenzazepine is clozapine. An example of a butyrophenone is haloperidol. An example of a diphenylbutylpiperidine is pimozide. An example of an indolone is molindolone. Other neuroleptic agents include loxapine, sulpiride and risperidone. It will be appreciated that the neuroleptic agents when used in combination with the subject compound may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, chlorpromazine hydrochloride, mesoridazine besylate, thioridazine hydrochloride, acetophenazine maleate, fluphenazine hydrochloride, flurphenazine enathate, fluphenazine decanoate, trifluoperazine hydrochloride, thiothixene hydrochloride, haloperidol decanoate, loxapine succinate and molindone hydrochloride. Perphenazine, chlorprothixene, clozapine, haloperidol, pimozide and risperidone are commonly used in a non-salt form. Thus, the subject compound may be employed in combination with acetophenazine, alantemol, aripiprazole, amisulpride, benzhexol, bromocriptine, biperiden, chlorpromazine, chlorprothixene, clozapine, diazepam, fenoldopam, fluphenazine, haloperidol, levodopa, levodopa with benserazide, levodopa with carbidopa, lisuride, loxapine, mesoridazine, molindolone, naxagolide, olanzapine, pergolide, perphenazine, pimozide, pramipexole, quetiapine, risperidone, sulpiride, tetrabenazine, trihexyphenidyl, thioridazine, thiothixene, trifluoperazine or ziprasidone.

[0137] In one aspect, the compound can be employed in combination with an anti-depressant or anti-anxiety agent, including norepinephrine reuptake inhibitors (including tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α -adrenoreceptor antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists, atypical anti-depressants, benzodiazepines, 5-HT_{1A} agonists or antagonists, especially 5-HT_{1A} partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Specific agents include:

amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine; amoxapine, desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline; fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline; isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine and selegiline; moclobemide; venlafaxine; duloxetine; aprepitant; bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine; alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam and prazepam; buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0138] In the treatment of conditions which require potentiation of mGluR4 activity an appropriate dosage level will generally be about 0.01 to 500 mg per kg patient body weight per day which can be administered in single or multiple doses. Preferably, the dosage level will be about 0.1 to about 250 mg/kg per day; more preferably about 0.5 to about 100 mg/kg per day. A suitable dosage level may be about 0.01 to 250 mg/kg per day, about 0.05 to 100 mg/kg per day, or about 0.1 to 50 mg/kg per day. Within this range the dosage may be 0.05 to 0.5, 0.5 to 5 or 5 to 50 mg/kg per day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing 1.0 to 1000 milligrams of the active ingredient, particularly 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, and 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, preferably once or twice per day. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response. It will be understood, however, that the specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy.

[0139] In one aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising a compound having a structure represented by a formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8

57

membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier.

D. METHODS OF USING THE COMPOUNDS AND COMPOSITIONS

[0140] mGluR4 belongs to the group III mGluR subfamily and is located in predominantly in presynaptic locations in the central nervous system where it functions as an auto- and heteroreceptor to regulate the release of both GABA and glutamate. In addition, mGluR4 is also expressed at a low level in some postsynaptic locations. mGluR4 is expressed in most brain regions, particularly in neurons known to play key roles in the following functions of the CNS:

- a) learning and memory;
- b) regulation of voluntary movement and other motor functions
- c) motor learning
- d) emotional responses
- e) habit formation, including repetitive tasks and perseverative thought processes
- f) reward systems
- g) vision and olfaction
- h) cerebellar functions;
- i) feeding and the regulation of hypothalamic hormones; and
- j) sleep and wakefulness.

As such, mGluR4 plays a major role in the modulation of CNS-related diseases, syndromes and non-CNS related diseases or conditions the like, for example,

- a) Parkinson's disease, parkinsonism, and other disorders involving akinesia or bradykinesia
- b) Dystonia

- c) Huntington's diseases and other disorders involving involuntary movements and dyskinesias
- d) Tourette's syndrome and related ticking disorders
- e) Obsessive/compulsive disorder and other perseverative behavioral disorders
- f) Addictive disorders (including drug abuse, eating disorders, and)
- g) Schizophrenia and other psychotic disorders
- h) Posttraumatic stress disorder
- i) Anxiety disorders;
- c) motor effects after alcohol consumption or other drug-induced motor disorders;
- d) neurogenic fate commitment and neuronal survival;
- e) epilepsy;
- f) certain cancers, for example, medulloblastoma;
- g) type 2 diabetes, and/or other metabolic disorders; and
- h) taste enhancement/blockade.

[0141] The disclosed compounds can act as potentiators of the metabotropic glutamate receptor activity (mGluR4). Therefore, in one aspect, the disclosed compounds can be used to treat one or more mGluR4 associated disorders that result in dysfunction in a mammal.

[0142] The disclosed compounds can be used as single agents or in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, control, amelioration or reduction of risk of the aforementioned diseases, disorders and conditions for which compounds of formula I or the other drugs have utility, where the combination of drugs together are safer or more effective than either drug alone. The other drug(s) can be administered by a route and in an amount commonly used therefore, contemporaneously or sequentially with a disclosed compound. When a disclosed compound is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such drugs and the disclosed compound is preferred. However, the combination therapy can also be administered on overlapping schedules. It is also

envisioned that the combination of one or more active ingredients and a disclosed compound will be more efficacious than either as a single agent.

1. TREATMENT METHODS

[0143] The compounds disclosed herein are useful for treating, preventing, ameliorating, controlling or reducing the risk of a variety of neurological and psychiatric disorders associated with glutamate dysfunction. Thus, provided is a method of treating or preventing a disorder in a subject comprising the step of administering to the subject at least one disclosed compound; at least one disclosed pharmaceutical composition; and/or at least one disclosed product in a dosage and amount effective to treat the disorder in the subject.

[0144] Also provided is a method for the treatment of one or more neurological and/or psychiatric disorders associated with glutamate dysfunction in a subject comprising the step of administering to the subject at least one disclosed compound; at least one disclosed pharmaceutical composition; and/or at least one disclosed product in a dosage and amount effective to treat the disorder in the subject.

[0145] Examples of disorders associated with glutamate dysfunction include: acute and chronic neurological and psychiatric disorders such as cerebral deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, hypoglycemic neuronal damage, dementia (including AIDS-induced dementia), Alzheimer's disease, Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular damage, retinopathy, cognitive disorders, idiopathic and drug-induced Parkinson's disease, muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity including tremors, epilepsy, convulsions, migraine (including migraine headache), urinary incontinence, substance tolerance, addictive behavior, including addiction to substances (including opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.), withdrawal from such addictive substances (including substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.), obesity, psychosis, schizophrenia, anxiety (including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder), mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders), trigeminal neuralgia, hearing loss, tinnitus, macular degeneration of the eye, emesis, brain edema, pain (including acute and chronic pain states, severe pain, intractable pain,

neuropathic pain, and post-traumatic pain), tardive dyskinesia, sleep disorders (including narcolepsy), attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, diabetes and other metabolic disorders, taste alteration, and cancer.

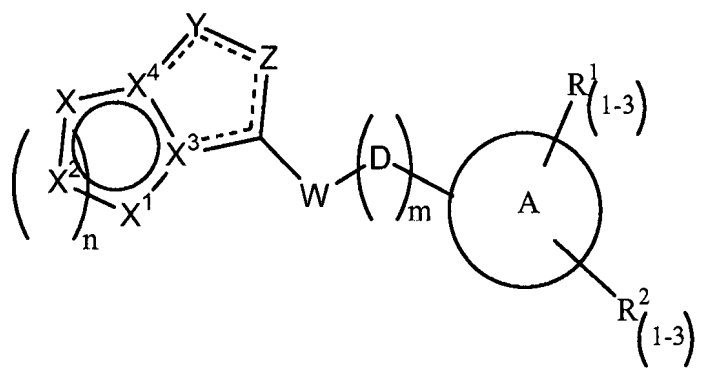
[0146] Anxiety disorders that can be treated or prevented by the compositions disclosed herein include generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder. Addictive behaviors include addiction to substances (including opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.), withdrawal from such addictive substances (including substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.) and substance tolerance.

[0147] Thus, in some aspects of the disclosed method, the disorder is dementia, delirium, amnesic disorders, age-related cognitive decline, schizophrenia, psychosis including schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, substance-related disorder, movement disorders, epilepsy, chorea, pain, migraine, diabetes, dystonia, obesity, eating disorders, brain edema, sleep disorder, narcolepsy, anxiety, affective disorder, panic attacks, unipolar depression, bipolar disorder, psychotic depression.

[0148] Also provided is a method for treating or prevention anxiety, comprising: administering to a subject at least one disclosed compound; at least one disclosed pharmaceutical composition; and/or at least one disclosed product in a dosage and amount effective to treat the disorder in the subject. At present, the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a diagnostic tool including anxiety and related disorders. These include: panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to a general medical condition, substance-induced anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified.

[0149] In one aspect, the invention relates to methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of administering to the mammal at least one compound in a dosage

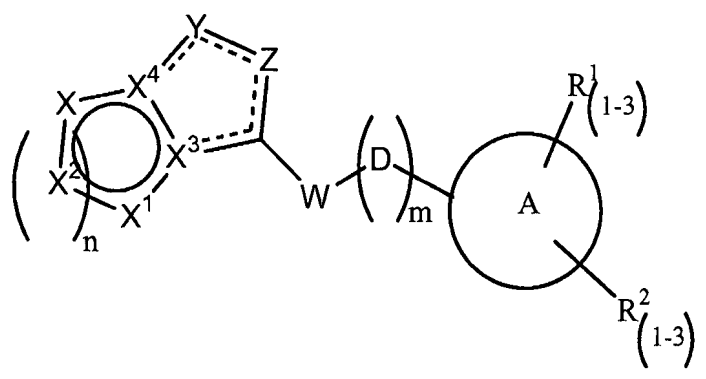
and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected

from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

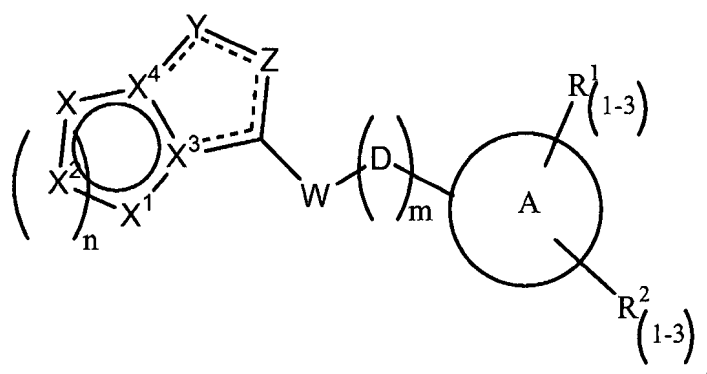
[0150] In one aspect, the invention relates to methods for potentiating mGluR4 activity in a subject comprising the step of administering to the subject at least one compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl,

heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in a dosage and amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the subject.

[0151] In one aspect, the invention relates to methods of potentiating mGluR4 activity in at least one cell comprising the step of contacting the at least one cell with at least one compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n

is 1 or 2; D, when present, is CH_2 , CR^3R^4 , CONH , or CONR^3 ; Y is selected from N, NH or NR^5 ; Z is N, NR^5 , CR^5 ; W is selected from S, O, NH, or NR^5 ; A is selected from C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or C_3 - C_{12} heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R^4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , CONR^3R^4 , COCR^3R^4 , COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $\text{S(O)}_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S(O)}_{0-2}\text{CR}^3\text{R}^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R_4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , CONR^3R^4 , COCR^3R^4 , COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $\text{S(O)}_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S(O)}_{0-2}\text{CR}^3\text{R}^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , CONR^3R^4 , $\text{S(O)}_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , CONR^3R^4 , CO, $\text{S(O)}_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the at least one cell.

[0152] In certain aspects, a subject, for example a mammal or a human, has been diagnosed with the dysfunction prior to the administering step. In further aspects, a disclosed method can further comprise the step of identifying a subject, for example a mammal or a

human, having a need for treatment of a dysfunction. In further aspects, a subject, for example a mammal or a human, has been diagnosed with a need for potentiation of mGluR4 receptor activity prior to the administering step. In further aspects, a disclosed method can further comprise the step of identifying a subject, for example a mammal or a human, having a need for potentiation of mGluR4 receptor activity. In further aspects, a cell (e.g., a mammalian cell or a human cell) has been isolated from a subject, for example a mammal or a human, prior to the contacting step. In further aspects, contacting is via administration to a subject, for example a mammal or a human.

[0153] In one aspect, the invention relates to methods for potentiating mGluR4 activity in at least one cell comprising the step of contacting the at least one cell with at least one disclosed compound in an amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the at least one cell.

[0154] In one aspect, the invention relates to methods for potentiating mGluR4 activity in a subject comprising the step of administering to the subject a therapeutically effective amount of at least one disclosed compound in a dosage and amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the subject.

[0155] In one aspect, the invention relates to methods for the treatment of a disorder associated with mGluR4 neurotransmission dysfunction or other disease state in a mammal comprising the step of administering to the mammal at least one disclosed compound in a dosage and amount effective to treat the disorder in the mammal.

[0156] The disclosed compounds can be used to treat a wide range of neurological and psychiatric disorders and other disease states associated with glutamate dysfunction. Non-limiting examples of these diseases includes movement disorders, including akinesias and akinetic-rigid syndromes (including Parkinson's disease), dystonia, epilepsy, chorea, neurodegenerative diseases such as dementia, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Alzheimer's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, pain, migraines, diabetes, obesity and eating disorders, sleep disorders including narcolepsy, and anxiety or affective disorders, including generalized anxiety disorder, panic attacks, unipolar depression, bipolar disorder, psychotic depression, and related disorders, cognitive disorders including dementia (associated with Alzheimer's disease, ischemia, trauma, stroke, HIV disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and other general medical conditions or substance abuse), delirium,

amnesic disorders, age-related cognitive decline, schizophrenia or psychosis including schizophrenia (paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated), schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, substance-related disorder, cancer and inflammation (including MS). Of the disorders above, the treatment of Parkinson's disease, movement disorders, cognitive disorders, neurodegenerative diseases, obesity and pain are of particular importance.

[0157] In one aspect, the disclosed compounds can be used to treat, or can be a component of a pharmaceutical composition used to treat movement disorders. As such, disclosed herein in a method for treating a movement disorder, comprising the step of administering to a mammal in need of treatment at least one compound in a dosage and amount effective to treat the disorder in the mammal, wherein the disorder is selected from Parkinson's disease, Huntington's disease, dystonia, Wilson's disease, chorea, ataxia, ballism, akathisia, athetosis, bradykinesia, rigidity, postural instability, inherited ataxias such as Friedreich's ataxia, Machado-Joseph disease, spinocerebellar ataxias, Tourette syndrome and other tic disorders, essential tremor, cerebral palsy, stroke, encephalopathies, and intoxication.

[0158] In a further aspect, the disclosed compounds can be used to treat, or can be a component of a pharmaceutical composition used to treat cognitive disorders. As such, disclosed herein in a method for treating a cognitive disorder, comprising the step of administering to a mammal in need of treatment at least one compound in a dosage and amount effective to treat the disorder in the mammal, wherein the disorder is selected from dementia (associated with Alzheimer's disease, ischemia, trauma, stroke, HIV disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and other general medical conditions or substance abuse), delirium, amnesic disorders and age-related cognitive decline. The fourth edition (Revised) of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) provides a diagnostic tool for cognitive disorders including dementia (associated with Alzheimer's disease, ischemia, trauma, stroke, HIV disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and other general medical conditions or substance abuse), delirium, amnesic disorders and age-related cognitive decline.

[0159] In a further aspect, the disclosed compounds can be used to treat, or can be a component of a pharmaceutical composition used to neurodegenerative disorders. As such,

disclosed herein in a method for treating a neurodegenerative disorder, comprising the step of administering to a mammal in need of treatment at least one compound in a dosage and amount effective to treat a neurodegenerative disorder in the mammal.

[0160] In a still further aspect, the disclosed compounds provide a method for treating schizophrenia or psychosis. As such, disclosed herein in a method for treating a disorder related to schizophrenia or psychosis, comprising the step of administering to a mammal in need of treatment at least one compound in a dosage and amount effective to treat the disorder in the mammal, wherein the disorder related to schizophrenia or psychosis is selected from paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, substance-induced psychotic disorder. The fourth edition (Revised) of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) provides a diagnostic tool for c include paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, substance-induced psychotic disorder.

[0161] The subject compounds are further useful in the prevention, treatment, control, amelioration or reduction of risk of the aforementioned diseases, disorders and conditions in combination with other agents, including an mGluR agonist.

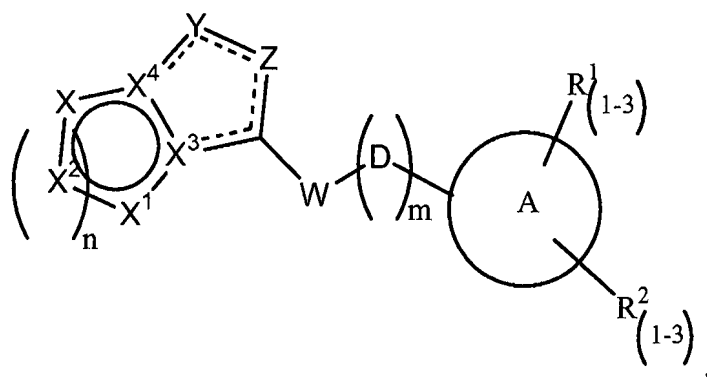
2. COADMINISTRATION METHODS

[0162] The disclosed compounds may be used as single agents or in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, control, amelioration or reduction of risk of the aforementioned diseases, disorders and conditions for which compounds of formula I or the other drugs have utility, where the combination of drugs together are safer or more effective than either drug alone. The other drug(s) may be administered by a route and in an amount commonly used therefore, contemporaneously or sequentially with a disclosed compound. When a disclosed compound is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such drugs and the compound is preferred. However, the combination therapy can also be administered on overlapping schedules. It is also envisioned that the combination of one or more active ingredients and a disclosed compound can be more efficacious than either as a single agent.

[0163] In one aspect, the compounds can be coadministered with anti-Alzheimer's agents, beta-secretase inhibitors, gamma-secretase inhibitors, muscarinic agonists, muscarinic potentiators HMG-CoA reductase inhibitors, NSAIDs and anti-amyloid antibodies. In a further aspect, the compounds can be administered in combination with sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), 5-HT₂ antagonists, GlyT1 inhibitors and the like such as, but not limited to: risperidone, clozapine, haloperidol, fluoxetine, prazepam, xanomeline, lithium, phenobarbitol, and salts thereof and combinations thereof.

[0164] In a further aspect, the subject compound may be used in combination with levodopa (with or without a selective extracerebral decarboxylase inhibitor), anticholinergics such as biperiden, COMT inhibitors such as entacapone, A_{2a} adenosine antagonists, cholinergic agonists, NMDA receptor antagonists and dopamine agonists.

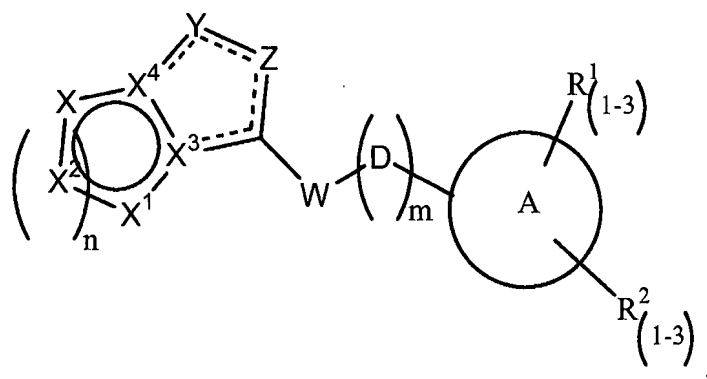
[0165] In one aspect, the invention relates to methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently

selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)_{0.2}NR³R⁴, S(O)_{0.2}CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)_{0.2}NR³R⁴, S(O)_{0.2}CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)_{0.2}NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)_{0.2}NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug having a known side-effect of increasing metabotropic glutamate receptor activity.

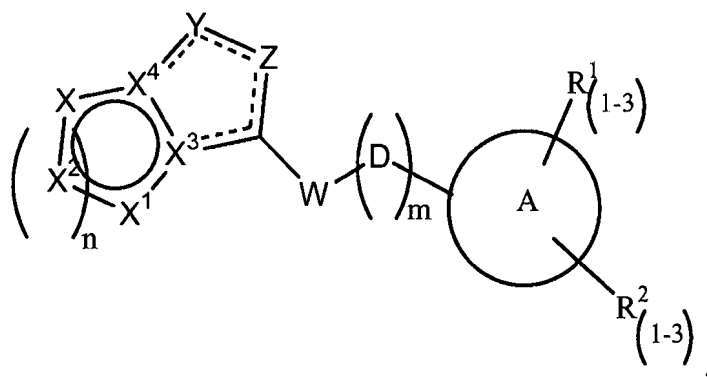
[0166] In one aspect, the invention relates to methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8

membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug known to treat a disorder associated with increasing metabotropic glutamate receptor activity.

[0167] In one aspect, the invention relates to methods for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^1 is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^2 is independently selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^3 is C or N; X^4 is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH_2 , CR^3R^4 , CONH, or $CONR^3$; Y is selected from N, NH or NR^5 ; Z is N, NR^5 , CR^5 ; W is selected from S, O, NH, or NR^5 ; A is selected from C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or C_3 - C_{12} heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R^4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl,

heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug known to treat the neurotransmission dysfunction and other disease states.

E. METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ACTIVITY

[0168] The disclosed compounds and compositions can be evaluated for their ability to act as a potentiator of metabotropic glutamate receptor activity, in particular mGluR4 activity, by any suitable known methodology known in the art. For example, Chinese Hamster Ovary (CHO) cells transfected with human mGluR4 or HEK cells co-transfected with rat mGluR4 and the G-protein regulated Inwardly Rectifying Potassium channel (GIRK) were plated in clear bottom assay plates for assay in a Hamamatsu FDSS Fluorometric Plate Reader. The cells were loaded with either a Ca²⁺-sensitive fluorescent dye or the thallium responsive dye and the plates were washed and placed into a suitable kinetic plate reader. For human mGluR4 assays, a fluorescence baseline was established for 3-5 seconds, the disclosed compounds were then added to the cells, and the response in cells was measured. Approximately two and a half minutes later, a concentration of mGluR4 orthosteric agonist (e.g. glutamate or L-AP4) eliciting approximately 20% (EC₂₀) of the maximal agonist response was added to the cells, and the

response was measured. Two minutes later, a concentration of mGluR4 agonist (e.g. glutamate or L-AP4) eliciting 80% (EC80) of the maximal agonist response was added to the cells, and the response was measured. For rat mGluR4/GIRK experiments, a baseline was established for approximately five seconds, disclosed compounds were added, and either an EC20 or EC80 concentration of agonist was added approximately two and one half minutes later. Potentiation of the agonist response of mGluR4 by the disclosed compounds was observed as an increase in response to the EC20 concentration of agonist in the presence of compound compared to the response to agonist in the absence of compound. Similarly, antagonism of the agonist response of mGluR4 by the disclosed compounds was observed as a decrease in response to the EC80 concentration of agonist in the presence of compound compared to the response to agonist in the absence of compound.

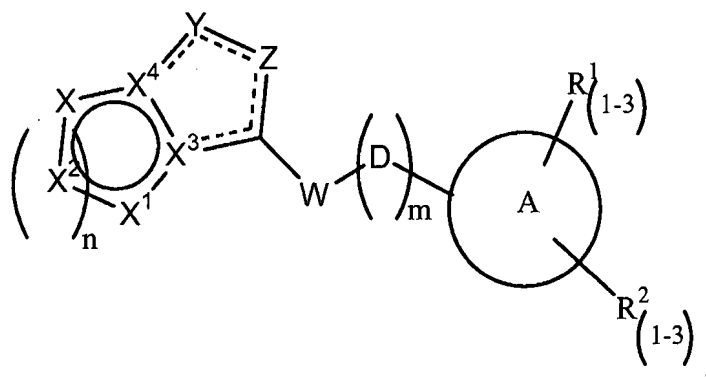
[0169] The above described assay operated in two modes. In the first mode, a range of concentrations of the disclosed compounds are added to cells, followed by a single fixed concentration of agonist. If the compound acts as a potentiator, an EC₅₀ value for potentiation and a maximum extent of potentiation by the compound at this concentration of agonist is determined by non-linear curve fitting. If the compound acts as a noncompetitive antagonist, an IC₅₀ value is determined by non-linear curve fitting. In the second mode, several fixed concentrations of the disclosed compounds are added to various wells on a plate, followed by a range in concentrations of agonist for each concentration of disclosed compound. The EC₅₀ values for the agonist at each concentration of compound are determined by non-linear curve fitting. A decrease in the EC₅₀ value of the agonist with increasing concentrations of the sample compound (a leftward shift of the agonist concentration-response curve) is an indication of the degree of mGluR4 potentiation at a given concentration of the sample compound. A decrease in the maximal response of the agonist with increasing concentrations of the sample compounds, with or without a rightward shift in agonist potency, is an indication of the degree of noncompetitive antagonism at mGluR4. The second mode also indicates whether the sample compounds also affect the maximum response to mGluR4 to agonists.

[0170] In particular, the compounds of the following examples were found to have activity in potentiating the mGluR4 receptor in the aforementioned assays, generally with an EC₅₀ for potentiation of less than about 10 μ M. One aspect of the disclosed compounds have

activity in potentiating rat and human mGluR4 receptors with an EC_{50} for potentiation of less than about 500 nM. These compounds further caused a leftward shift of the agonist EC_{50} by greater than 3-fold. These compounds are positive allosteric modulators (potentiators) of human and rat mGluR4 and were selective for mGluR4 compared to the other seven subtypes of metabotropic glutamate receptors.

F. MANUFACTURE OF A MEDICAMENT

[0171] In one aspect, the invention relates to methods for the manufacture of a medicament for potentiating mGluR4 receptor activity in a mammal comprising combining a compound having a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally

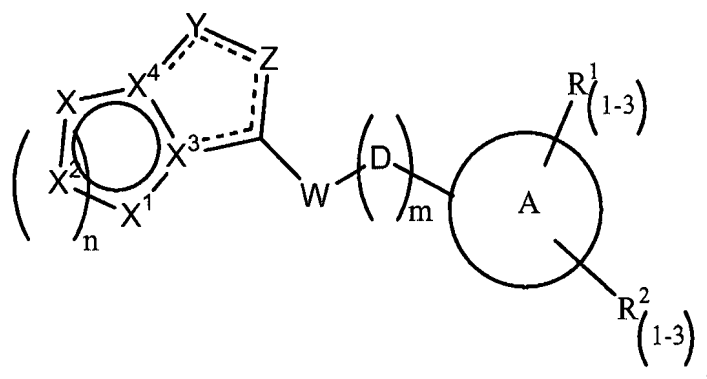
75

substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a pharmaceutically acceptable carrier.

[0172] Thus, the disclosed compounds and compositions can be further directed to a method for the manufacture of a medicament for potentiating glutamate receptor activity (*e.g.*, treatment of one or more neurological and/or psychiatric disorder and other disease states associated with glutamate dysfunction) in mammals (*e.g.*, humans) comprising combining one or more disclosed compounds, products, or compositions with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

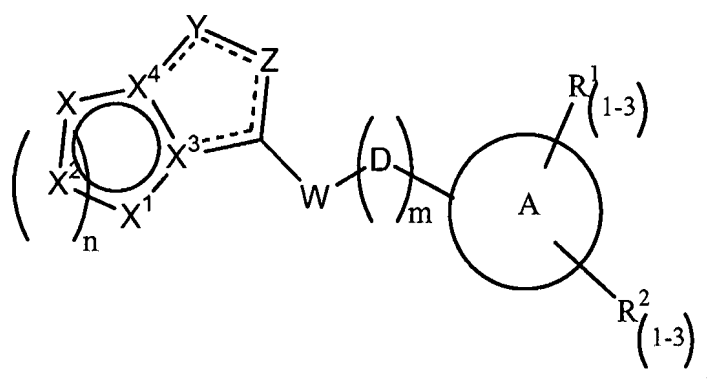
G. USES OF COMPOUNDS

[0173] In one aspect, the invention relates to uses of a compound for potentiating mGluR4 receptor activity in a mammal, wherein the compound has a structure represented by formula (I):



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8

77



including wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀.

$_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{CR}^3\text{R}^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R_4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , CONR^3R^4 , COCR^3R^4 , COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{CR}^3\text{R}^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cycloalkyl or $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , CONR^3R^4 , $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , CONR^3R^4 , CO, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cycloalkyl or $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and one or more of a drug having a known side-effect of increasing metabotropic glutamate receptor activity, a drug known to treat a disorder associated with increasing metabotropic glutamate receptor activity, and/or a drug known to treat the neurotransmission dysfunction and other disease states.

[0176] In various aspects, the kits can comprise disclosed compounds, compositions, and/or products co-packaged, co-formulated, and/or co-delivered with other components. For example, a drug manufacturer, a drug reseller, a physician, or a pharmacist can provide a kit comprising a disclosed oral dosage forms and another component for delivery to a patient.

[0177] In further aspects, the kits can comprise one or more other components (e.g., one or more of a drug having a known side-effect of increasing metabotropic glutamate receptor activity, a drug known to treat a disorder associated with increasing metabotropic glutamate receptor activity, and/or a drug known to treat the neurotransmission dysfunction and other disease states) and instructions for coadministration to a patient with one or more disclosed compounds, compositions, and/or products. For example, a drug manufacturer, a drug reseller, a

79

physician, or a pharmacist can provide a kit comprising one or more other components (e.g., one or more of a drug having a known side-effect of increasing metabotropic glutamate receptor activity, a drug known to treat a disorder associated with increasing metabotropic glutamate receptor activity, and/or a drug known to treat the neurotransmission dysfunction and other disease states) and instructions for coadministration to a patient with one or more disclosed compounds, compositions, and/or products.

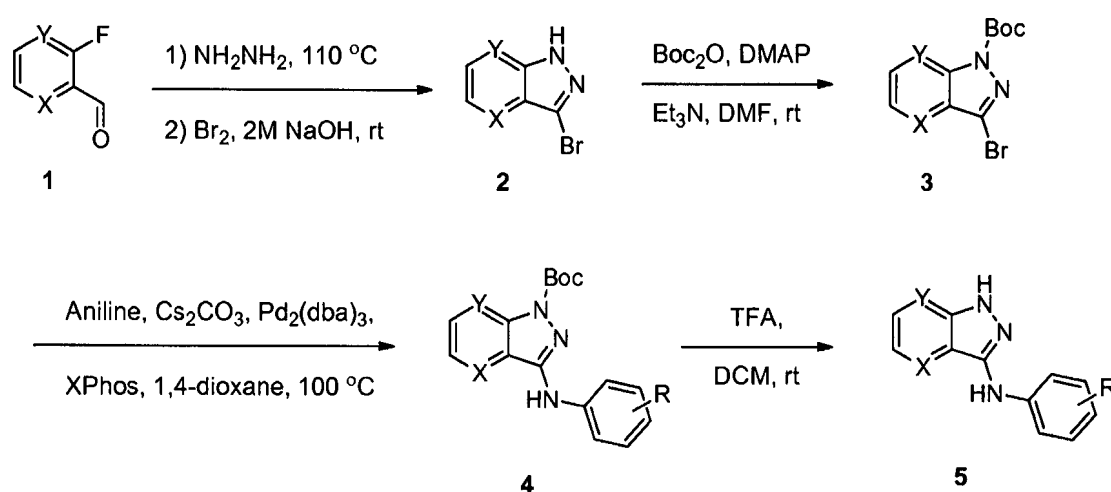
I. EXPERIMENTAL

[0178] The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how the compounds, compositions, articles, devices and/or methods claimed herein are made and evaluated, and are intended to be purely exemplary of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers (e.g., amounts, temperature, etc.), but some errors and deviations should be accounted for. Unless indicated otherwise, parts are parts by weight, temperature is in °C or is at ambient temperature, and pressure is at or near atmospheric.

[0179] Several methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the following Examples. Starting materials and the requisite intermediates are in some cases commercially available, or can be prepared according to literature procedures or as illustrated herein. All NMR spectra were recorded on either a Varian Inova 400 (400 MHz) or Varian Inova 500 (500 MHz) spectrophotometer. ¹H chemical shifts are reported in δ values in ppm downfield from Me₄Si as the internal standard in CDCl₃. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, br = broad, m = multiplet), integration, coupling constant (Hz). ¹³C chemical shifts are reported in δ values in ppm with the CDCl₃ carbon peak set to 77.23 ppm. Low resolution mass spectra were obtained on an HP1100 MSD with electrospray ionization. High resolution mass spectra were recorded on a Bruker Daltonics 3T Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometer (FT/ICR) with electrospray ionization. Analytical thin layer chromatography was performed on EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Analytical HPLC was performed on an HP1100 with UV detection at 214 and 254 nm along with ELSD detection, LC/MS (J-Sphere80-C18, 3.0 x 50 mm,

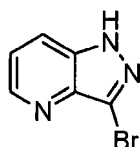
4.1 min gradient, 5%[0.05%TFA/CH₃CN]:95%[0.05%TFA/H₂O] to 100% [0.05%TFA/CH₃CN]. Preparative purification was performed on a custom HP1100 purification system (reference 16) with collection triggered by mass detection. Solvents for extraction, washing and chromatography were HPLC grade. N-Boc-p-phenylenediamine was purchased from Fluka and 1,2-benzenedisulfonyl dichloride was purchased from TCI America. All other reagents were purchased from Aldrich Chemical Co. and were used without purification.

General Scheme



General. All NMR spectra were recorded on a 400 MHz AMX Bruker NMR spectrometer. ¹H chemical shifts are reported in δ values in ppm downfield with the deuterated solvent as the internal standard. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, br = broad, m = multiplet), integration, coupling constant (Hz). Low resolution mass spectra were obtained on an Agilent 1200 series 6130 mass spectrometer with electrospray ionization. High resolution mass spectra were recorded on a Waters Q-TOF API-US plus Acquity system with electrospray ionization. Analytical thin layer chromatography was performed on EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Analytical HPLC was performed on an Agilent 1200 series with UV detection at 214 nm and 254 nm along with ELSD detection. LC/MS: (Phenomenex-C18, 2.1 X 30 mm, 1 min gradient, 7%[0.1%TFA/CH₃CN]:93%[0.1%TFA/H₂O] to 95%[0.1%TFA/CH₃CN]. Preparative purification was performed on a custom HP1100 purification system (reference 16) with collection triggered by mass detection. Solvents for extraction, washing and chromatography were HPLC grade. All reagents were purchased from Aldrich Chemical Co. and were used

without purification.

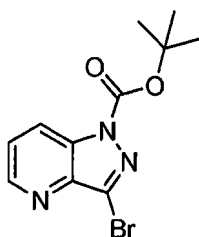


3-bromo-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine (2). A mixture of 3-fluoro-2-formylpyridine (**1**) (1.02 g, 8.15 mmol) and anhydrous hydrazine (2 mL) was heated to 110 °C. After 16h, the rxn was poured onto ice water and extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The collected organic layers were washed with Brine (100 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide a dark brown oil.

LCMS: R_T = 0.102 min, >98% @ 254 nM, *m/z* = 120.2 [M + H]⁺.

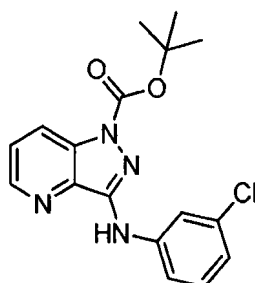
The crude residue was dissolved in 2M NaOH (10 mL) and a solution of Br₂ (0.2 mL) in 2M NaOH (5 mL) was added dropwise. After 3h at rt, NaHSO₃ (aqueous) (1 mL) was added followed by 4N HCl (~6 mL). A solid precipitated and was collected by filtration and air dried affording an off-white solid (463 mg, 29% yield over 2 steps).

LCMS: R_T = 0.270 min, >98% @ 254 nM, *m/z* = 200.0 [M + H]⁺.



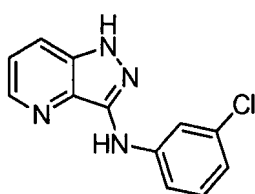
tert-butyl 3-bromo-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine-1-carboxylate (3). To a solution of **2** (1.0 g, 5.05 mmol), DMAP (10 mg) and Et₃N (0.88 mL, 6.31 mmol) in dry DMF (20 mL) was added at rt Boc₂O (1.39 mL, 6.06 mmol). After 16 h at rt, the rxn was added to EtOAc: H₂O (1:1, 200 mL). The separated organic layer was washed with water (2 x 50 mL), brine (30 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide desired product **3** (1.3 g, 88% yield). Material was taken through without further purification.

LCMS: $R_T = 0.793$ min, >98% @ 254 nM, $m/z = 298.2$ $[M + H]^+$.



tert-butyl 3-((3-chlorophenyl)amino)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine-1-carboxylate (4). A mixture of **3** (505 mg, 1.7 mmol), Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (119 mg, 0.13 mmol) and 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos) in a 50 mL round-bottomed flask were subjected to evacuation and purging (3 x with Argon). A solution of 3-chloroaniline (0.20 mL, 1.87 mmol) in 1,4-dioxane (0.1 M) was added. The rxn mixture was heated to 100 °C. After 12h, the rxn was added to EtOAc:H₂O (1:1; 250 mL) and the organic layer was separated. The aqueous layer was reextracted with EtOAc (2 x 50 mL). The collected organic layers were washed with brine (50 mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated to afford a crude solid. The material was taken through to the next step.

Example 1: *N*-(3-chlorophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine



***N*-(3-chlorophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine.** The crude residue was dissolved in DCM (20 mL) at 0 °C and TFA (2 mL) was added. The ice bath was removed. After an additional 30 min, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by reverse phase liquid column chromatography (35-65% acetonitrile: water with 0.1% trifluoroacetic acid) to yield an orange solid (0.29 g, 70% over two steps).

To obtain the HCl salt of the parent compound, the TFA solid (**5**) was added to DCM: NaHCO_3

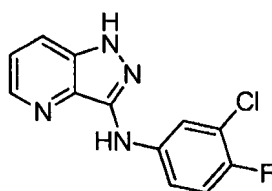
(sat'd aqueous) (1:1, 150 mL) and the organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated. Afterwards, the title compound was dissolved in DCM (20 mL) and at 0 °C 4M HCl in 1,4-dioxane (1 mL) was added. After 10 min, the ice bath was removed. A precipate formed after 30 min. The solvent was removed under reduced pressure to afford N-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine HCl salt.

LCMS: R_T = 0.734 min, >98% @ 220 and 254 nM, *m/z* = 245.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.50 (br s, 1 H), 8.48 (d, 1 H, *J* = 3.6 Hz), 7.98-7.97 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.54 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 7.25 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 8.0 Hz), 6.84 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz).

HRMS, calc'd for C₁₂H₁₀N₄Cl [M + H]⁺, 245.0594; found 245.0589.

Example 2: *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine



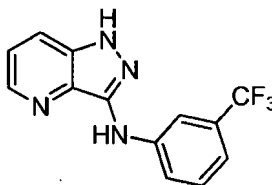
N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine (XX). Following a similar procedure as (5), *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine was obtained as an orange solid (61% yield).

LCMS: R_T = 0.753 min, >98% @ 220 and 254 nM, *m/z* = 263.1 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.55 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.11-8.10 (m, 1 H), 7.99 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.66 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.30 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 8.8 Hz).

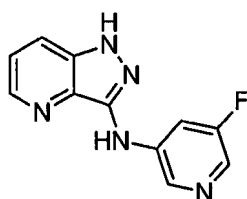
HRMS, calc'd for C₁₂H₉N₄FCl [M + H]⁺, 263.0500; found 263.0499.

Example 3: *N*-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine



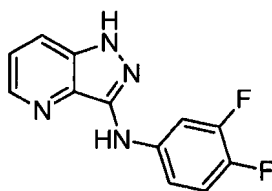
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 279.2$ $[M + H]^+$.

Example 4: *N*-(5-fluoropyridin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine



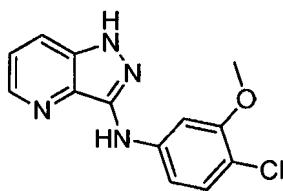
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 230.2$ $[M + H]^+$.

Example 5: *N*-(3,4-difluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine



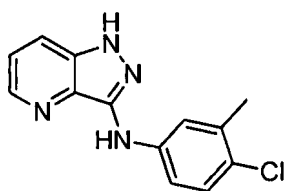
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 247.2$ $[M + H]^+$.

Example 6: *N*-(4-chloro-3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine



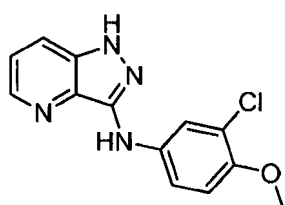
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 275.2$ $[M + H]^+$.

Example 7: *N*-(4-chloro-3-methylphenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine



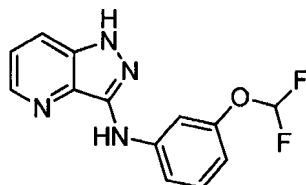
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 259.2$ [M + H]⁺.

Example 8: N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



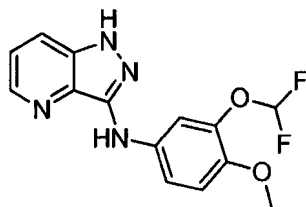
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 275.1$ [M + H]⁺.

Example 9: N-(3-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



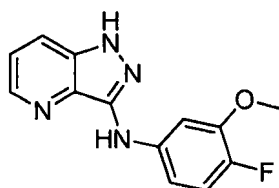
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 277.2$ [M + H]⁺.

Example 10: N-(3-(difluoromethoxy)-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



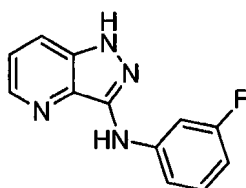
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 307.2$ [M + H]⁺.

Example 11: N-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



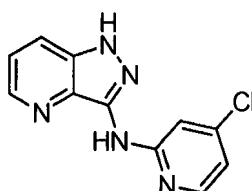
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 259.2$ $[M + H]^+$.

Example 12: N-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 229.2$ $[M + H]^+$.

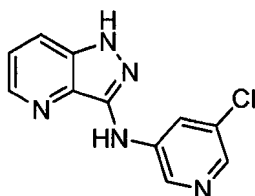
Example 13: N-(4-chloropyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 246.2$ $[M + H]^+$.

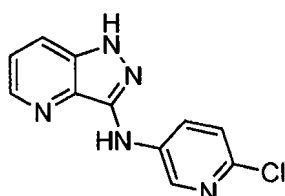
87

Example 14: N-(5-chloropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



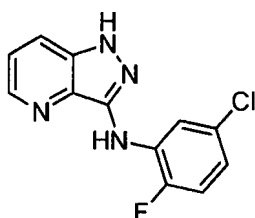
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 246.2$ $[M + H]^+$.

Example 15: N-(6-chloropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



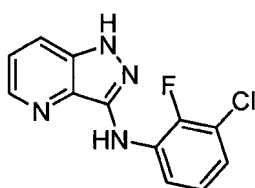
LCMS: > 98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 246.2$ $[M + H]^+$.

Example 16: N-(5-chloro-2-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



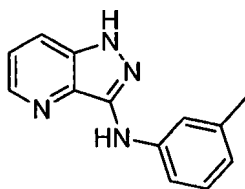
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 263.2$ $[M + H]^+$.

Example 17: N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



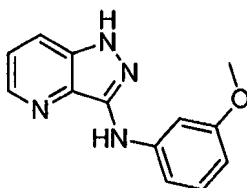
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 263.2$ $[M + H]^+$.

Example 18: N-(m-tolyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



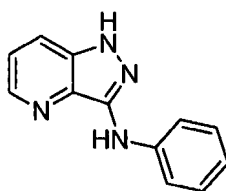
LCMS: > 98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 225.2$ $[M + H]^+$.

Example 19: N-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



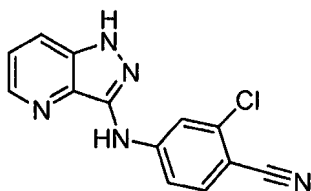
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 241.2$ $[M + H]^+$.

Example 20: N-phenyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



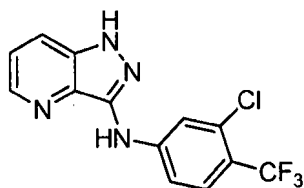
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 211.2$ $[M + H]^+$.

Example 21: 4-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-2-chlorobenzonitrile



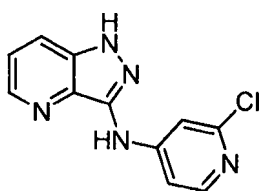
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 270.2$ $[M + H]^+$.

Example 22: N-(3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



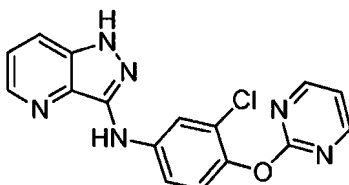
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 313.2$ $[M + H]^+$.

Example 23: N-(2-chloropyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



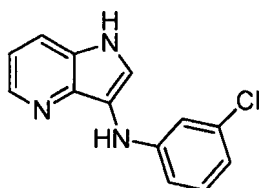
LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 246.2$ $[M + H]^+$.

Example 24: N-(3-chloro-4-(pyrimidin-2-yloxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine



LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 339.2$ $[M + H]^+$.

Example 25: N-(3-chlorophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-amine



LCMS: >98% @ 220 and 254 nm, $m/z = 244.2$ $[M + H]^+$.

Example	Formula	MW	EC ₅₀ (nM)
1	C ₁₂ H ₈ ClFN ₄	262.67	138
2	C ₁₂ H ₉ ClN ₄	244.68	33
3	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₄	278.233	145
4	C ₁₁ H ₈ FN ₅	229.213	9180
5	C ₁₂ H ₈ F ₂ N ₄	246.216	644
6	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O	274.706	1110
7	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄	258.706	164
8	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O	274.706	282
9	C ₁₃ H ₁₀ F ₂ N ₄ O	276.242	254
10	C ₁₄ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₂	306.267	885
11	C ₁₃ H ₁₁ FN ₄ O	258.251	1030
12	C ₁₂ H ₉ FN ₄	228.225	584
13	C ₁₁ H ₈ ClN ₅	245.668	284
14	C ₁₁ H ₈ ClN ₅	245.668	353
15	C ₁₁ H ₈ ClN ₅	245.668	5500
16	C ₁₂ H ₈ ClFN ₄	262.67	116
17	C ₁₂ H ₈ ClFN ₄	262.67	623
18	C ₁₃ H ₁₂ N ₄	224.261	51.4
19	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	240.261	169
20	C ₁₂ H ₁₀ N ₄	210.235	1440
21	C ₁₃ H ₈ ClN ₅	269.689	93
22	C ₁₃ H ₈ ClF ₃ N ₄	312.678	2150
23	C ₁₁ H ₈ ClN ₅	245.668	1490
24	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₆ O	338.751	116
25	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃	243.692	6360

91

Example	Formula	Name	LCMS	EC50 (nM)
26	C ₁₁ H ₇ ClFN ₅	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-3-amine	Rt = 0.645 min, m/z = 264 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	3070
27	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₆ O	N-(3-chloro-4-(pyrimidin-2-yloxy)phenyl)-N-(pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.767 min, m/z = 417.1 [M + H]; >98% @ 215 and 254 nm.	9070
28	C ₁₁ H ₇ ClFN ₅	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amine	Rt = 0.746 min, m/z = 264.1 [M + H]; >98% @ 215 and 254 nm.	156
29	C ₁₅ H ₂₂ N ₄	N-(4-isopropylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 1.02 min., m/z = 259.3 [M + H]; >98% @215 nm and ELSD	5220
30	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₆ O	N-(5-chloro-6-morpholinopyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.77 min., >98% @ 254 nm	2380
31	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₆	N-(5-chloro-6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.71 min., m/z = 315 [M + H], 95% 254 @ nm	1550
32	C ₁₀ H ₇ ClN ₆	N-(6-chloropyrazin-2-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 247.1 [M+H], >98% @215 nm, 254 nm and ELSD	9990
33	C ₁₂ H ₁₁ N ₅	N-(5-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.441 min, m/z = 226.2 [M + H]; >98% @ 215 and 254 nm.	7380
34	C ₁₁ H ₇ ClFN ₅	N-(5-chloro-2-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.603 min, m/z = 264.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	597
35	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	3-(4-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-2-chlorophenyl)-5-(tert-butyl)-1-methylimidazolidine-2,4-dione	Rt = 0.94 min., m/z = 412 [M + H]; 90% @ 254 nm	753
36	C ₁₂ H ₉ ClN ₄ O	4-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-2-chlorophenol	Rt = 0.592 min, m/z = 261.1 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	217
37	C ₁₄ H ₁₄ N ₄	N-(3,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 239.1 [M + H]; >98% @ 215 and 254 nm.	177
38	C ₂₀ H ₁₂ ClF ₃ N ₄ O	(4-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-2-chlorophenyl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)methanone	m/z = 417.0 [M+H]; >98% @215 and 254 nm	3880
39	C ₁₀ H ₈ N ₆	N-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 213.2 [M+H]; >98% @ 215 and 254 nm	8990
40	C ₁₅ H ₁₁ N ₅	N-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)quinolin-3-amine	Rt = 0.495 min, m/z = 262.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	961
41	C ₁₀ H ₆ ClFN ₄ S	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]thiazol-3-amine	Rt = 0.647 min, m/z = 269.2 [M + H]; >97% @ 220 and 254 nm	1180
42	C ₁₂ H ₇ Cl ₃ N ₄	N-(3,4,5-trichlorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.831 min, m/z = 313.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	721

92

43	C ₁₂ H ₇ Cl ₂ FN ₄	N-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.807 min, m/z = 297.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	410
44	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O	1-(3,4-dimethylphenyl)-3-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)urea	m/z = 282.2 [M+H]; >98% @ 215 and 254 nm	12800
45	C ₉ H ₇ N ₅ S	N-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)thiazol-2-amine	m/z = 218.1 [M+H]; >98% @ 215 and 254 nm	10000
46	C ₁₄ H ₁₂ FN ₅ O	1-(4-fluoro-3-methylphenyl)-3-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)urea	m/z = 286.0 [M+H]; >98% @ 215 and 254 nm	6840
47	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ N ₅	N-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.86 min., m/z = 281 [M + H]; >98% @ 254 nm	1020
48	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₆	3-chloro-N2-methyl-N5-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)pyridine-2,5-diamine	Rt = 0.52 min., m/z = 275 [M + H]; >98% @ 254	6440
49	C ₁₃ H ₁₈ N ₄	N-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 231.3 [M+H]; >98% @ 214 nm and 254 nm	5300
50	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄	N-(3-chlorobenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 259.2 [M+H]; >98% @ 215 and 254 nm	17300
51	C ₁₃ H ₁₀ ClFN ₄	N-(3-chloro-4-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 277.1 [M+H]; 93.3% @ 215 nm, >98% @ 254 nm	7080
52	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ O	N-(3-chloro-4-(pyridin-2-yloxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.641 min, m/z = 338.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	112
53	C ₁₅ H ₁₃ N ₅	N-(1-methyl-1H-indol-6-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.567 min, m/z = 264.2 [M + H]; >98% @ ELSD and 254 nm	3590
54	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂	7-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-4-methyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one	Rt = 0.632 min, m/z = 296.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	>10000
55	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂	6-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-4-methyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one	Rt = 0.624 min, m/z = 296.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	8140
56	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ S	N-(3-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.641 min, m/z = 323.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	7860
57	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₄	N-(2,3,5-trifluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.733 min, m/z = 265.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	782
58	C ₁₃ H ₁₁ FN ₄ O ₂ S	N-(3-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.612 min, m/z = 307.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	11500
59	C ₁₃ H ₁₀ ClFN ₄	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-methyl-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.667 min, m/z = 277.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	11900
60	C ₁₄ H ₁₄ N ₄	N-(3-ethylphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.723, m/z = 239.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	2580
61	C ₁₆ H ₁₈ N ₄	N-(3-(tert-butyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.784 min, m/z = 267.4 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	7930
62	C ₁₃ H ₈ F ₄ N ₄	N-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.798 min, m/z = 297.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	217

63	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂	6-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-2,4-dimethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one	Rt = 0.654 min, m/z = 310.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	8340
64	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₄ O	(4-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-2-chlorophenyl)(phenyl)methanone	m/z = 349.1 [M+H], 91.8% @ 215 nm, 92.2% @ 254 nm	351
65	C ₁₂ H ₉ FN ₄	N-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.658 min, m/z = 229.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	1420
66	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₆ O	N-(3-chloro-4-(pyrazin-2-yloxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.713 min, m/z = 339.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	108
67	C ₁₄ H ₈ F ₆ N ₄	N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.852 min, m/z = 347.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	3050
68	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₄	N-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.784 min, m/z = 279.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	113
69	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₄	N-(3,5-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.803 min, m/z = 279.1 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm"	43
70	C ₁₂ H ₈ ClFN ₄	N-(3-chloro-5-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.765 min, m/z = 263.1 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm;	32
71	C ₁₃ H ₈ F ₄ N ₄	N-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.779 min, m/z = 297.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	385
72	C ₁₃ H ₁₁ FN ₄ O ₂ S	N-(4-fluoro-3-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.623 min, m/z = 307.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	9100
73	C ₁₂ H ₉ FN ₄ O	4-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-2-fluorophenol	Rt = 0.531 min, m/z = 245.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	349
74	C ₁₆ H ₁₁ FN ₆ O	N-(3-fluoro-4-(pyrimidin-2-yloxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.656 min, m/z = 323.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	2760
75	C ₁₈ H ₁₁ F ₄ N ₅ O	N-(3-fluoro-4-((4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.824 min, m/z = 390.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	497
76	C ₁₇ H ₁₁ ClFN ₅ O	N-(4-((5-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.793 min, m/z = 356.0 [M + H]; >95% @ 220 nm and >98% @ 254 nm	151
77	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O	N-(3-chloro-4-((6-chloropyridin-2-yl)oxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.815 min, m/z = 372.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	88
78	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄	N-(5-chloro-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.761 min, m/z = 259.2 [M + H]; >98% @ 220 and >95% @ 254 nm	410
79	C ₁₂ H ₇ ClF ₂ N ₄	N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.767 min, m/z 281.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	342
80	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₄	N-(3,4,5-trifluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.759 min, m/z = 265.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	146

81	$C_{18}H_{12}Cl_2N_4O$	N-(3-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.880 min, m/z = 371.1 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	1540
82	$C_{13}H_{11}FN_4$	N-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.710 min, m/z = 243.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	68
83	$C_{13}H_{11}ClN_4$	N-(3-chloro-4-methylphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.770 min, m/z = 259.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	165
84	$C_{13}H_{11}FN_4$	N-(2-fluoro-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.711 min, m/z = 243.1 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	314
85	$C_{12}H_8F_2N_4$	N-(3,5-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 247.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	101
86	$C_{13}H_{11}ClN_4$	N-(3-chlorophenyl)-N-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 259.2 [M + H]; >90% @ 220 and >95% @ 254 nm	8010
87	$C_{19}H_{15}ClN_4O$	N-(4-(benzyloxy)-3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	m/z = 351.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	426
88	$C_{19}H_{12}ClFN_4O$	(4-((1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-yl)amino)-2-chlorophenyl)(2-fluorophenyl)methanone	m/z = 367.1 [M+H]; >98% @215, 254 nm and ELSD	311
89	$C_{12}H_8ClFN_4$	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-amine	Rt=0.594 min, m/z = 263.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	
90	$C_{20}H_{13}ClN_6O$	N-(4-((1,7-naphthyridin-8-yl)oxy)-3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt=0.631 min, m/z = 389.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	
91	$C_{12}H_7ClF_2N_4$	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-fluoro-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 1.03 min., m/z = 281 [M + H]; 90% @ 254 nm	
92	$C_{12}H_{10}FN_5$	N-(4-fluoro-3-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-amine	Rt = 0.649 min., m/z = 244.2 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	
93	$C_{11}H_7ClFN_3S$	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-amine	Rt = 0.697 min., m/z = 268.0 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm.	
94	$C_{13}H_{11}N_3S$	3-(m-tolylthio)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridine	Rt = 1.25 min., m/z = 242 [M + H]; >98% @ 220 and 254 nm	
95	$C_{12}H_7ClF_2N_4$	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-fluoro-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 1.05 min., m/z = 281 [M + H]; 98% 254 nm	312
96	$C_{16}H_{11}ClN_6O$	N-(5-chloro-6-(pyridin-2-yloxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-amine	Rt = 0.86 min., m/z = 339 [M + H]; >98% 254 nm	3360

[0180] It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other aspects of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended

95

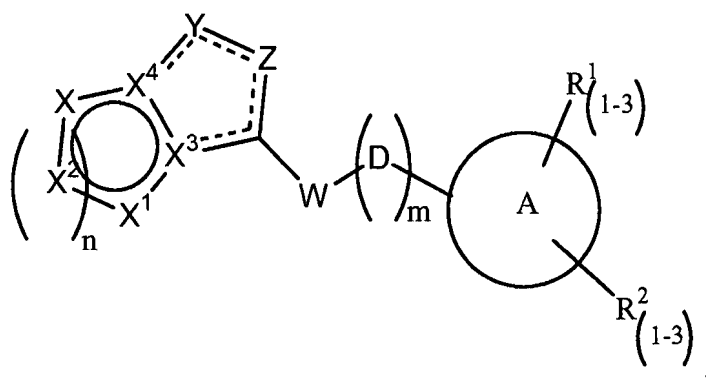
that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

[0181] Unless otherwise indicated, all numbers expressing quantities of ingredients, properties such as reaction conditions, and so forth used herein are to be understood as being modified in all instances by the term “about.” Accordingly, unless indicated to the contrary, the numerical parameters set forth in the herein are approximations that may vary depending upon the desired properties sought to be determined by the present invention.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for the treatment of a neurotransmission dysfunction and other disease states associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by a formula:

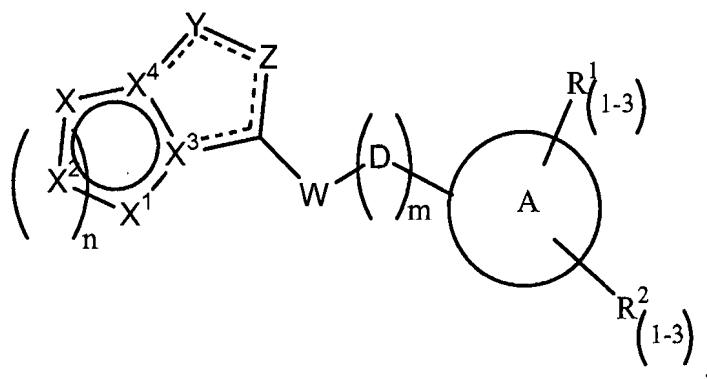


wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴,

COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ; or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

2. The method of claim 1, wherein the mammal is a human.
3. The method of claim 1, wherein the dysfunction is Parkinson's disease.
4. The method of claim 1, wherein the dysfunction is schizophrenia, psychosis, "schizophrenia-spectrum" disorder, depression, bipolar disorder, cognitive disorder, delirium, amnesic disorder, anxiety disorder, attention disorder, obesity, eating disorder, or NMDA receptor-related disorder.
5. The method of claim 1, wherein the dysfunction is Parkinson's disease; anxiety; motor effects after alcohol consumption; neurogenic fate commitment and neuronal survival; epilepsy; or certain cancers, for example, medulloblastoma, inflammation (for example, multiple sclerosis) and metabolic disorders (for example, diabetes) and taste enhancing associated with glutamatergic dysfunction and diseases in which mGluR4 receptor is involved.
6. The method of claim 1, wherein the mammal has been diagnosed with the dysfunction prior to the administering step.
7. The method of claim 1, further comprising the step of identifying a mammal having a need for treatment of the dysfunction.
8. A method for potentiating mGluR4 activity in a subject comprising the step of administering

to the subject at least one compound at least one compound having a structure represented by a formula:

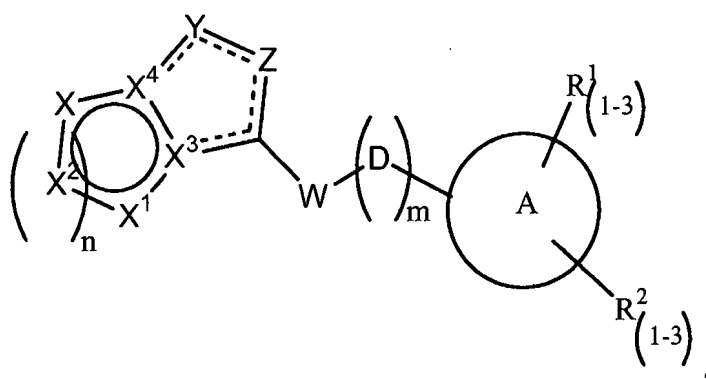


wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl,

C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in a dosage and amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the subject.

9. The method of claim 8, wherein the subject is a mammal.
10. The method of claim 8, wherein the subject is a human.
11. The method of claim 8, wherein the subject has been diagnosed with a need for potentiation of mGluR4 receptor activity prior to the administering step.
12. The method of claim 8, further comprising the step of identifying a subject having a need for potentiation of mGluR4 receptor activity.
13. A method of potentiating mGluR4 activity in at least one cell comprising the step of contacting the at least one cell with at least one compound having a structure represented by a formula:



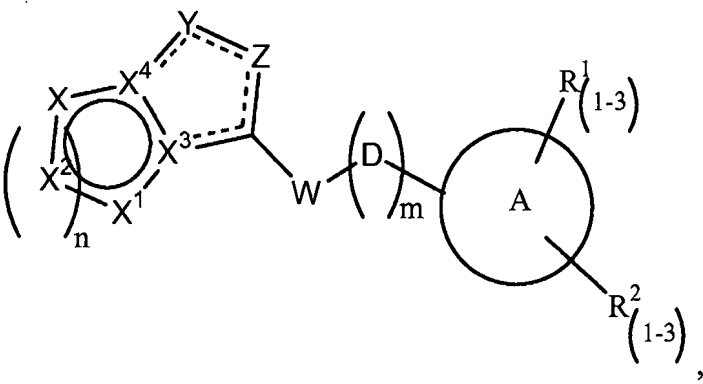
wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or

3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R^4), $OAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $OHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $COHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R_4), $OAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $OHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $COHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3-C_{12} cycloalkyl or C_3-C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3-C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3-C_{12} cycloalkyl or C_3-C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3-C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in an amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the at least one cell.

14. The method of claim 13, wherein the cell is a mammalian cell.
15. The method of claim 13, wherein the cell is a human cell.
16. The method of claim 13, wherein the cell has been isolated from a subject prior to the contacting step.
17. The method of claim 16, wherein the subject is a mammal.
18. The method of claim 16, wherein the subject is a human.

19. The method of claim 16, wherein contacting is via administration to a subject.
20. The method of claim 13, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-5} .
21. The method of claim 13, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-6} .
22. The method of claim 13, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-7} .
23. The method of claim 13, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-8} .
24. The method of claim 13, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-9} .
25. A compound having a structure represented by a formula:



wherein:

- X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵;
- X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵;
- X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵;
- X³ is C or N;
- X⁴ is C or N;
- m is 0, 1 or 2;
- n is 1 or 2;
- D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³;

Y is selected from N, NH or NR⁵;

Z is N, NR⁵, CR⁵;

W is selected from S, O, NH, or NR⁵;

A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N;

R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃;

R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃;

R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄;

R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴;

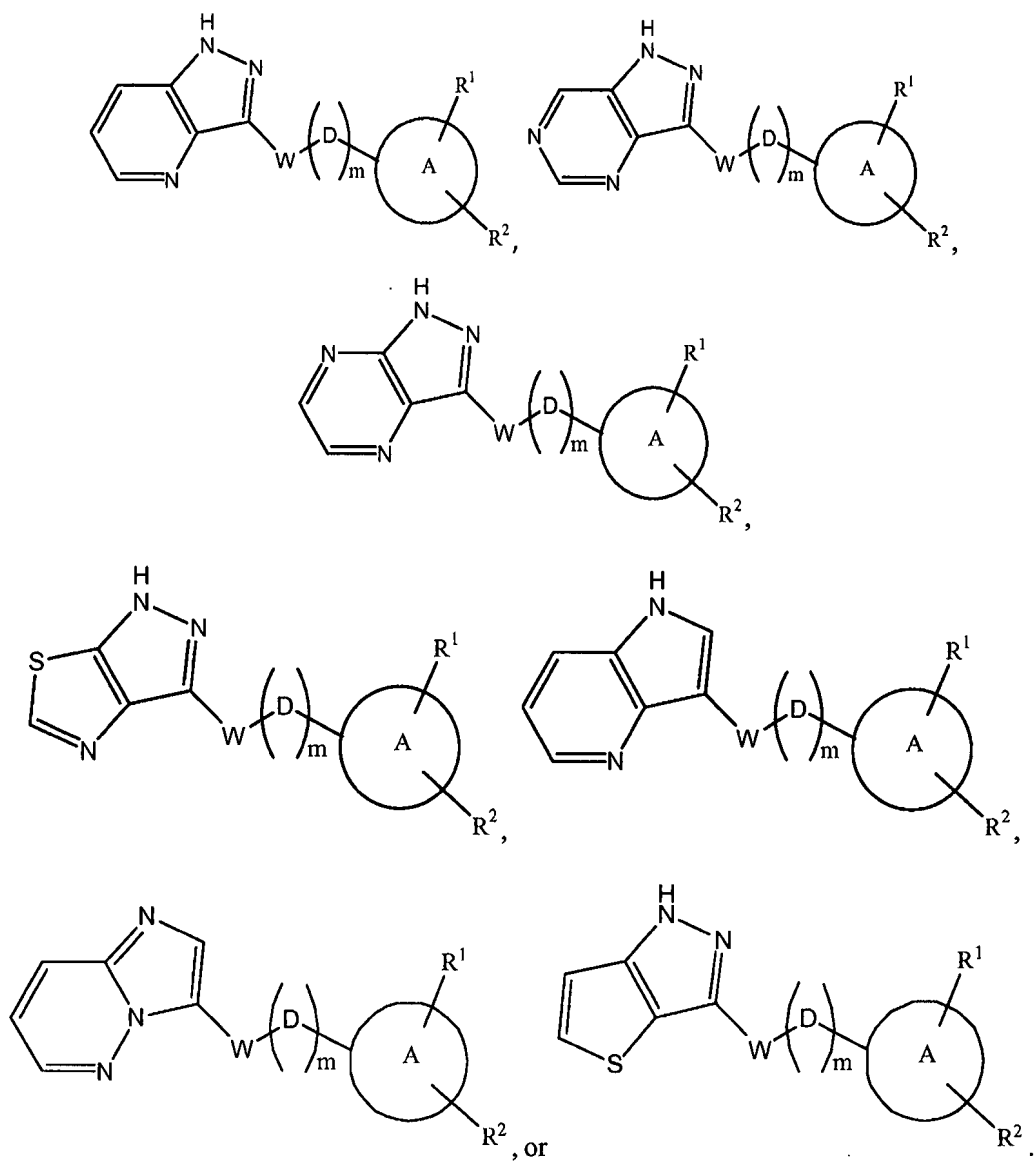
R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴;

R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵;

R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

26. The compound of claim 25, of the following formula:



27. The compound of claim 25, wherein n is 2.

28. The compound of claim 25, wherein X is N, S, or CR^5 .

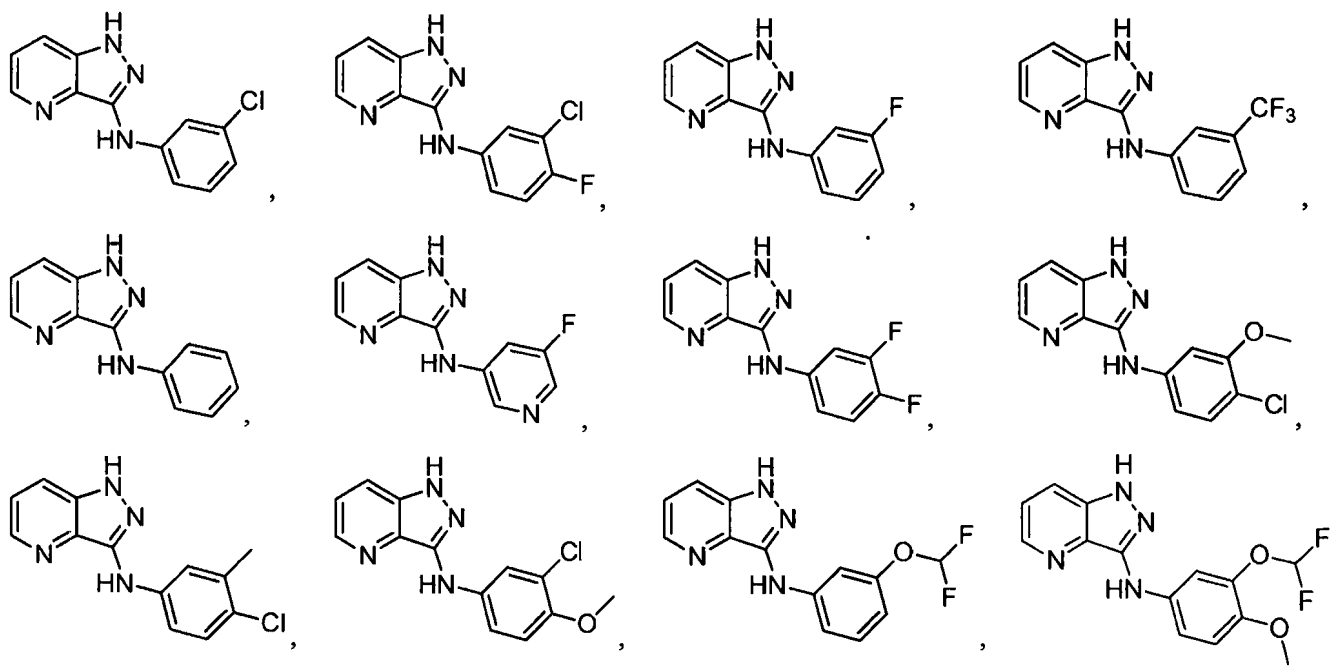
29. The compound of claim 25, wherein Y is N, or NH.

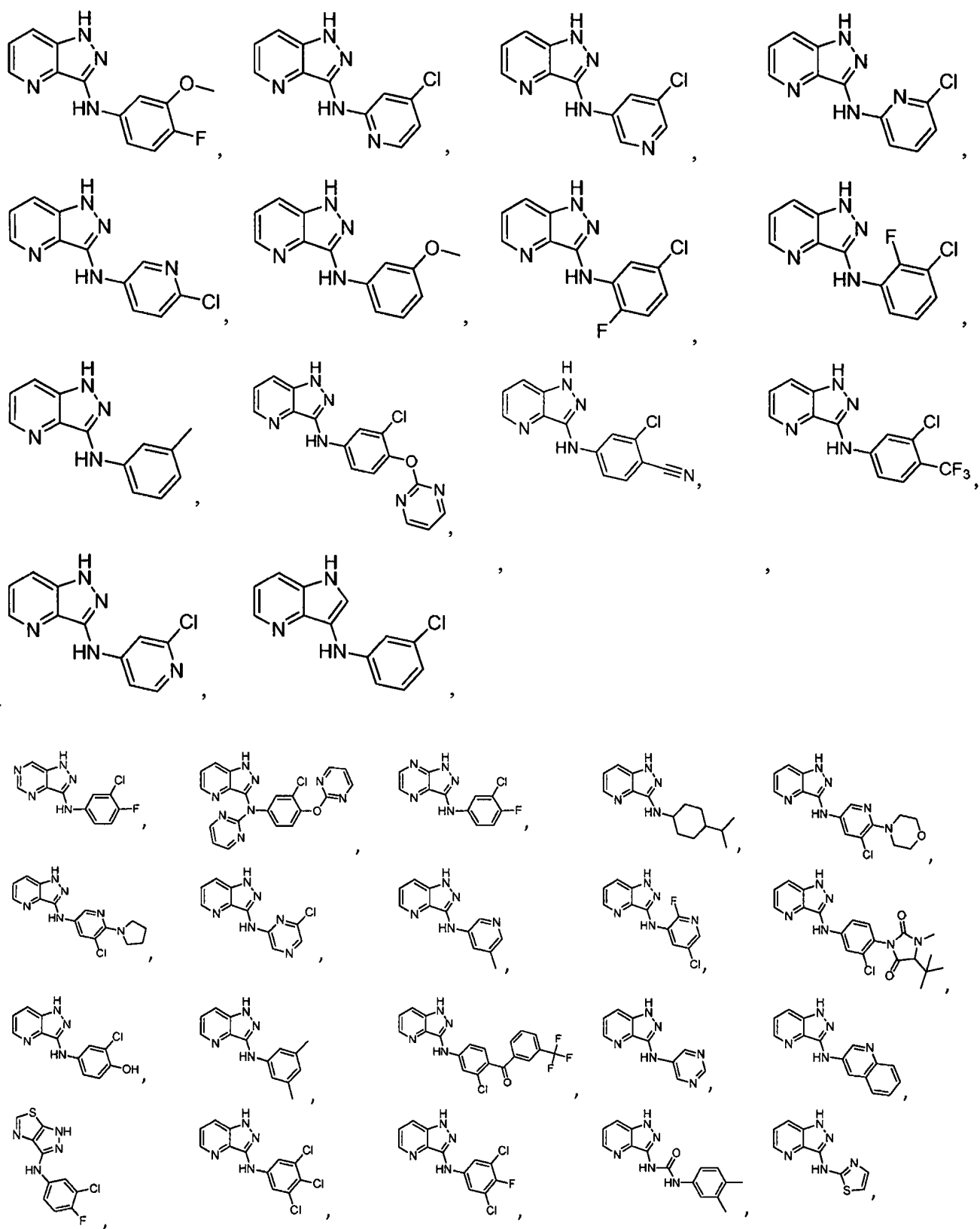
30. The compound of claim 25, wherein Z is N, NR^5 , or C.

104

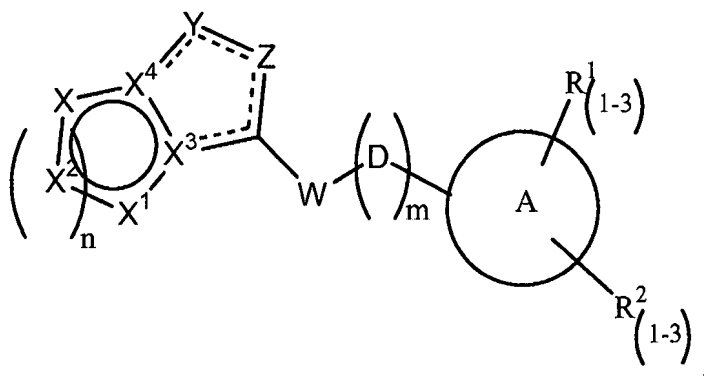
31. The compound of claim 25, wherein W is NH, or NR⁵.
32. The compound of claim 25, wherein X¹ is N, or S.
33. The compound of claim 25, wherein X² and X³ are independently C or N.
34. The compound of claim 25, wherein X⁴ is C.
35. The compound of claim 25, wherein A is substituted or unsubstituted and selected from phenyl, cyclohexane, pyrazine, pyrimidine, quinoline, thiazole, or pyridine.
36. The compound of claim 35, wherein R¹ and R² are independently hydrogen, halogen, methoxy, difluoromethoxy, nitrile, optionally substituted O-aryl, optionally substituted O-heteroaryl.
37. The compound of claim 36, wherein O-aryl is O-phenyl or O-benzyl; and O-heteroaryl is O-pyrimidine, O-pyrazine, or O-pyridine.
38. The compound of claim 36, wherein O-aryl or O-heteroaryl is optionally substituted with at least one halogen, at least one methyl, and/or CF₃.
39. The compound of claim 25, of the following formula:

[0107]





40. A pharmaceutical composition comprising a compound having a structure represented by a formula:



wherein:

X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵;

X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵;

X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵;

X³ is C or N;

X⁴ is C or N;

m is 0, 1 or 2;

n is 1 or 2;

D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³;

Y is selected from N, NH or NR⁵;

Z is N, NR⁵, CR⁵;

W is selected from S, O, NH, or NR⁵;

A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N;

R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃;

R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R_4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ;

R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ;

R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$;

R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$;

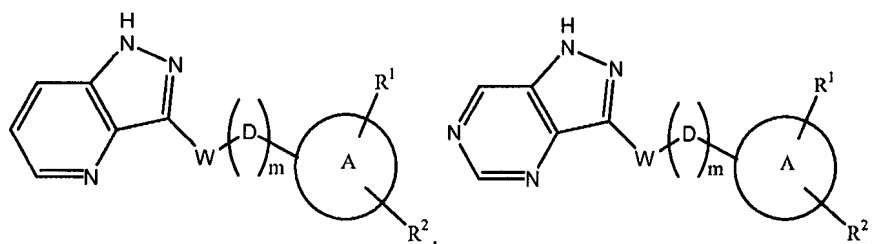
R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ;

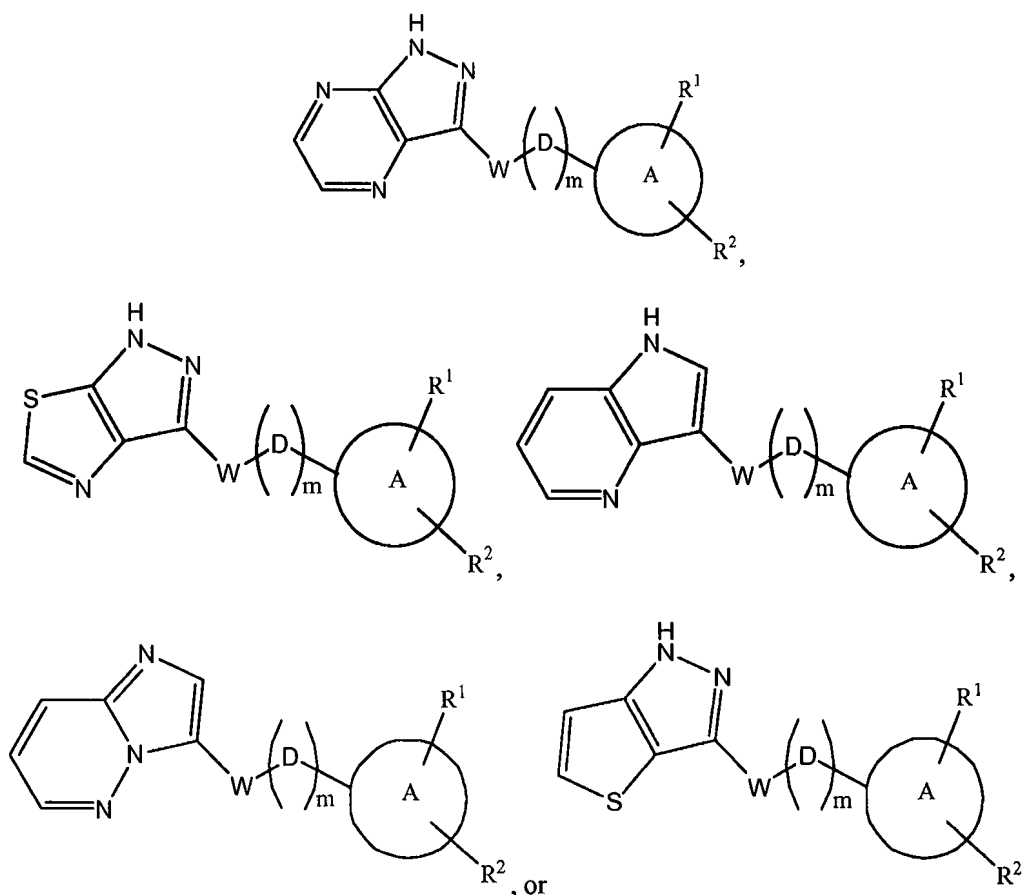
R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and

a pharmaceutically acceptable carrier.

41. The compound of claim 40, of the following formula:

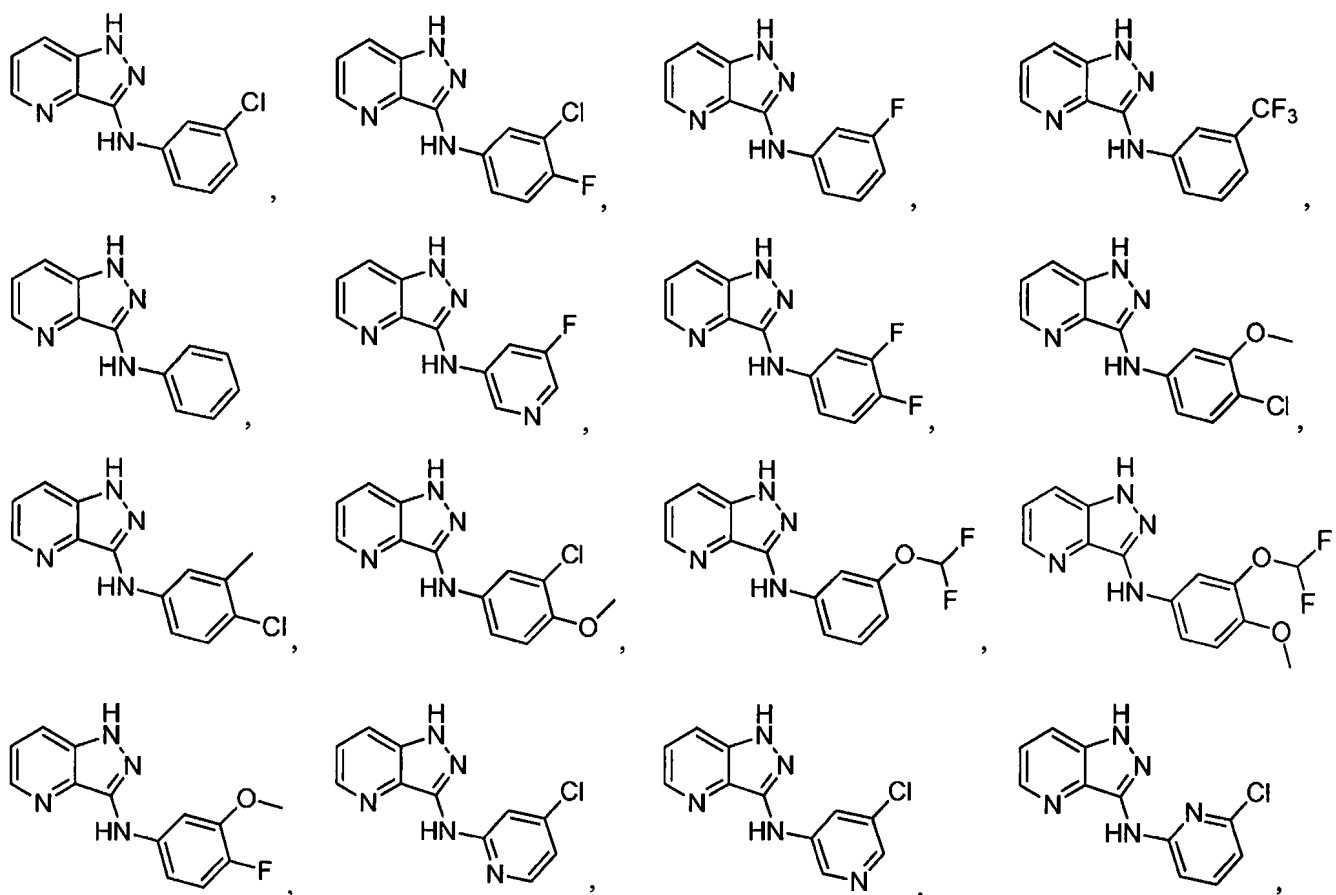


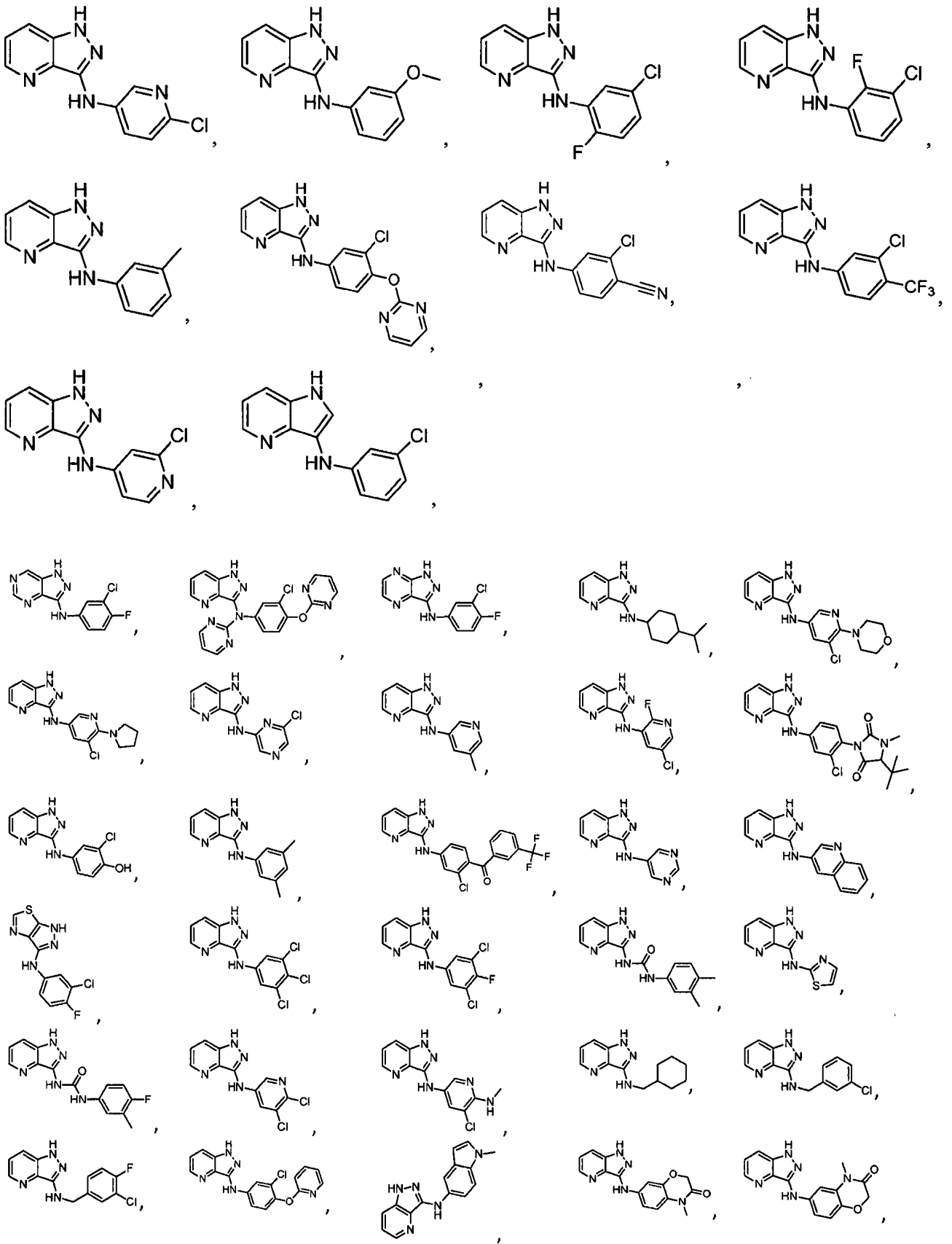


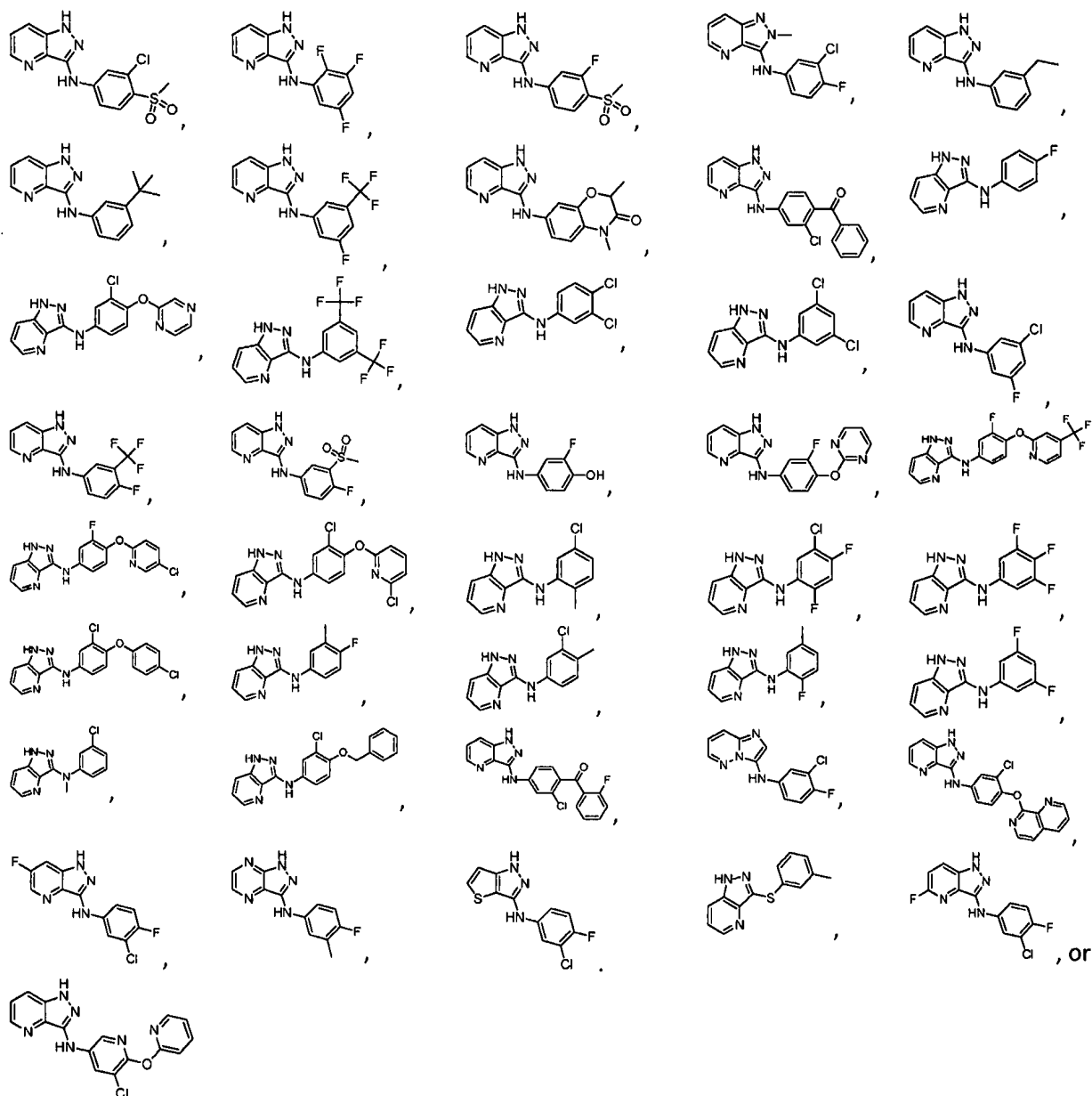
42. The compound of claim 40, wherein n is 2.
43. The compound of claim 40, wherein X is N, S, or CR⁵.
44. The compound of claim 40, wherein Y is N, or NH.
45. The compound of claim 40, wherein Z is N, NR⁵, or C.
46. The compound of claim 40, wherein W is NH, or NR⁵.
47. The compound of claim 40, wherein X¹ is N, or S.
48. The compound of claim 40, wherein X² and X³ are independently C or N.
49. The compound of claim 40, wherein X⁴ is C.
50. The compound of claim 40, wherein A is substituted or unsubstituted and selected from phenyl, cyclohexane, pyrazine, pyrimidine, quinoline, thiazole, or pyridine.

51. The compound of claim 50, wherein R^1 and R^2 are independently hydrogen, halogen, methoxy, difluoromethoxy, nitrile, optionally substituted O-aryl, optionally substituted O-heteroaryl.
52. The compound of claim 51, wherein O-aryl is O-phenyl or O-benzyl; and O-heteroaryl is O-pyrimidine, O-pyrazine, or O-pyridine.
53. The compound of claim 51, wherein O-aryl or O-heteroaryl is optionally substituted with at least one halogen, at least one methyl, and/or CF_3 .
54. The compound of claim 40, of the following formula:

[0108]



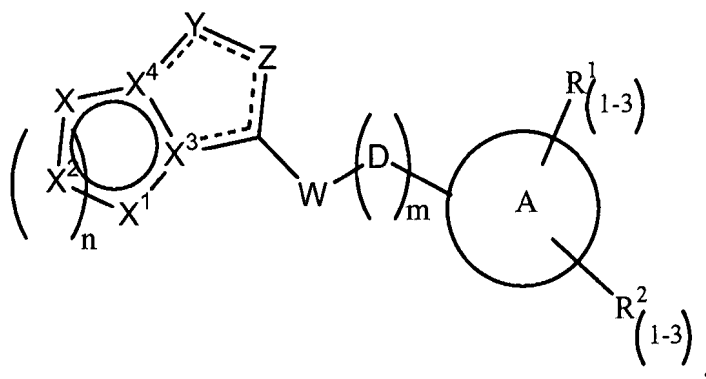




55. A method for potentiating mGluR4 activity in at least one cell comprising the step of contacting the at least one cell with at least one compound of claim 25, in an amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the at least one cell.

56. A method for potentiating mGluR4 activity in a subject comprising the step of administering to the subject a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 25, in a dosage and amount effective to potentiate mGluR4 receptor activity in the subject.
57. The method of claim 56, wherein the subject is a mammal.
58. The method of claim 56, wherein the subject is a human.
59. The method of claim 56, wherein the subject has been diagnosed with a need for potentiation of mGluR4 receptor activity prior to the administering step.
60. The method of claim 56, further comprising the step of identifying a subject having a need for potentiation of mGluR4 receptor activity.
61. A method for the treatment of a disorder associated with mGluR4 neurotransmission dysfunction and other disease states in a mammal comprising the step of administering to the mammal at least one compound of claim 25, in a dosage and amount effective to treat the disorder in the mammal.
62. The method of claim 61, wherein the disorder is selected from psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders, acute mania, depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder, autistic disorder; movement disorders, Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia, drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder, cognitive disorders, dementias, and memory disorders.
63. The method of claim 61, wherein the disorder is Parkinson's disease.
64. The method of claim 61, wherein the disorder is a neurological and/or psychiatric disorder associated with mGluR4 receptor activity dysfunction.

65. The method of claim 61, wherein the disorder is a neurological or psychiatric disorder associated with mGluR4 neurotransmission dysfunction selected from: schizophrenia, psychosis, "schizophrenia-spectrum" disorders, depression, bipolar disorder, cognitive disorders, delirium, amnesic disorders, anxiety disorders, attention disorders, obesity, eating disorders, and NMDA receptor-related disorders.
66. The method of claim 61, wherein the mammal is a human.
67. The method of claim 61, wherein the mammal has been diagnosed with the disorder prior to the administering step.
68. The method of claim 61, further comprising the step of identifying a mammal having a need for treatment of the disorder.
69. A method for the manufacture of a medicament for potentiating mGluR4 receptor activity in a mammal comprising combining a compound having a structure represented by a formula:



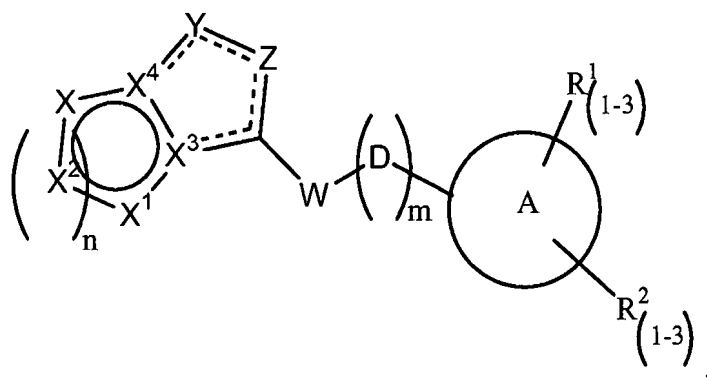
wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or

R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $COHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R_4), $OAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $OHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COAryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $COHeteroaryl$ (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3-C_{12} cycloalkyl or C_3-C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3-C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN , CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN , CF_3 , $CONR^3R^4$, CO , $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3-C_{12} cycloalkyl or C_3-C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3-C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN , CF_3 ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

with a pharmaceutically acceptable carrier.

70. Use of a compound for potentiating mGluR4 receptor activity in a mammal, wherein the compound has a structure represented by a formula:



wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or

N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

71. The use of claim 70, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-5} .

72. The use of claim 70, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-6} .

73. The use of claim 70, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-7} .

74. The use of claim 70, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-8} .

75. The use of claim 70, wherein the compound exhibits potentiation of mGluR4 with an EC_{50} of less than about 1.0×10^{-9} .

76. The use of claim 70, wherein the compound is combined with a pharmaceutically acceptable carrier.

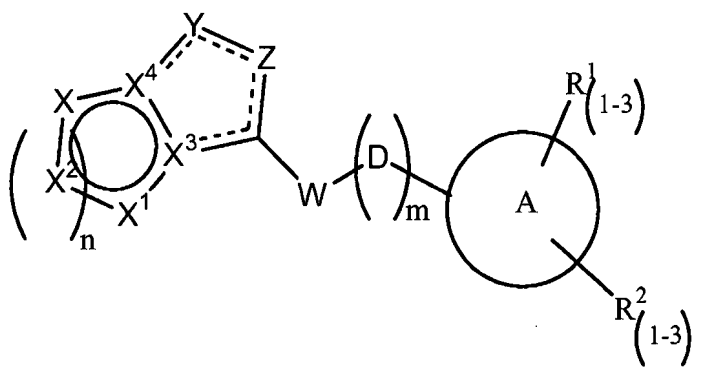
77. The use of claim 70, wherein the mammal is a human.

78. The use of claim 77, as a taste enhancer.

79. The use of claim 70, as a treatment of a disorder in a mammal.

80. The use of claim 79, wherein the disorder is a neurological and/or psychiatric disorder or other disease state associated with mGluR4 receptor activity dysfunction.

81. The use of claim 79, wherein the disorder is Parkinson's disease.
82. A method for the treatment of a neurotransmission dysfunction or other disease state associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by a formula:

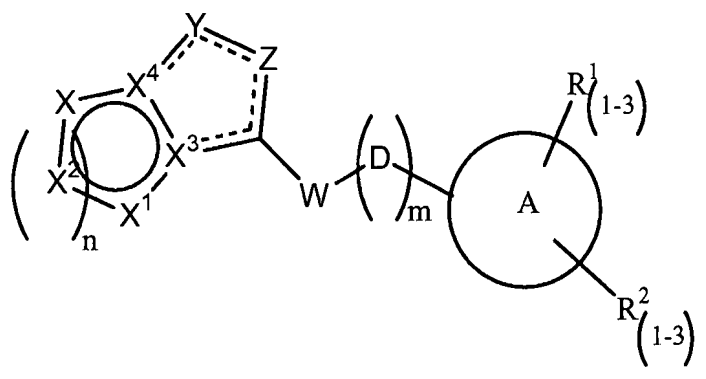


wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂

heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug having a known side-effect of increasing metabotropic glutamate receptor activity.

83. A method for the treatment of a neurotransmission dysfunction or other disease state associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by a formula:

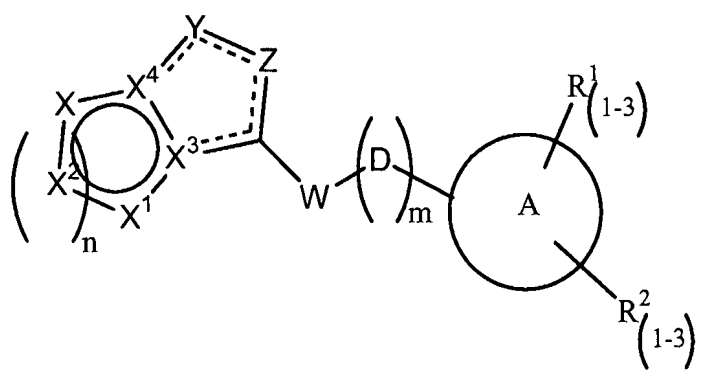


wherein: X is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^1 is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^2 is independently selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^3 is C or N; X^4 is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH_2 , CR^3R^4 , CONH, or $CONR^3$; Y is selected from N, NH or NR^5 ; Z is N, NR^5 , CR^5 ; W is selected from S, O, NH, or NR^5 ; A is selected from C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or C_3 - C_{12} heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8}

membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R^4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^2 is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, OC_{1-10} alkyl (which would contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R_4), OAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), OHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COAryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), COHeteroaryl (optionally substituted with R^1 and/or R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN or CF_3 ; R^1 and R^2 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R_4 ; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 and R^4 can optionally cyclize to form a ring comprising C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 - C_{12} cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C_3 - C_{12} heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug known to treat a disorder associated with increasing metabotropic glutamate receptor activity.

84. A method for the treatment of a neurotransmission dysfunction or other disease state associated with mGluR4 activity in a mammal comprising the step of co-administering to the mammal at least one compound in a dosage and amount effective to treat the dysfunction in the mammal, the compound having a structure represented by a formula:



wherein: X is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X¹ is selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X² is independently selected from S, CR⁵, N or NR⁵; X³ is C or N; X⁴ is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH₂, CR³R⁴, CONH, or CONR³; Y is selected from N, NH or NR⁵; Z is N, NR⁵, CR⁵; W is selected from S, O, NH, or NR⁵; A is selected from C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or

N, optionally substituted with one or more R^5 ; R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC_{1-10} alkyl (which could contain a C_{3-8} membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R^4), CN, CF_3 ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof with a drug known to treat the neurotransmission dysfunction or other disease state associated with potentiation of mGluR4.

85. The method of any one of claims 82-84, wherein co-administration is substantially simultaneous.

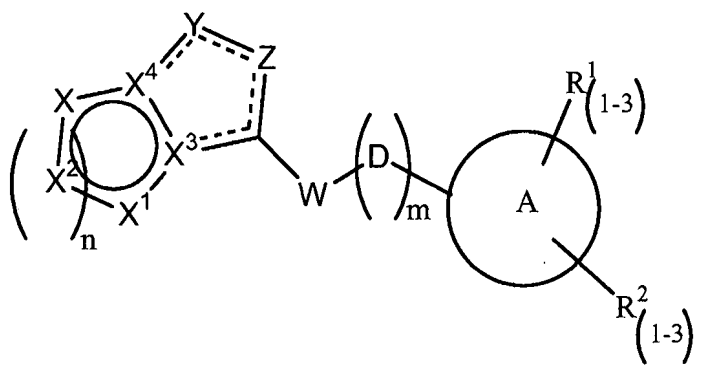
86. The method of any one of claims 82-84, wherein co-administration is sequential.

87. The method of any one of claims 82-84, wherein the mammal is a human.

88. The method of any one of claims 82-84, wherein the dysfunction is Parkinson's disease.

89. The method of any one of claims 82-84, wherein the dysfunction is schizophrenia, psychosis, "schizophrenia-spectrum" disorder, depression, bipolar disorder, cognitive disorder, delirium, amnestic disorder, anxiety disorder, attention disorder, obesity, eating disorder, or NMDA receptor-related disorder.

90. A kit comprising a compound having a structure represented by a formula:



wherein: X is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^1 is selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^2 is independently selected from S, CR^5 , N or NR^5 ; X^3 is C or N; X^4 is C or N; m is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; D, when present, is CH_2 , CR^3R^4 , CONH, or $CONR^3$; Y is selected from N, NH or NR^5 ; Z is N, NR^5 , CR^5 ; W is selected from S, O, NH, or NR^5 ; A is selected from C_3 - C_{12} cycloalkyl or C_3 -

C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or C₃-C₁₂ heterocycloalkenyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N; R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R⁴), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R² is independently selected from hydrogen, halogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which would contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S and/or N, optionally substituted with one or more R₄), OAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), OHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), COHeteroaryl (optionally substituted with R¹ and/or R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN or CF₃; R¹ and R² can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R₄; R³ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ is selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, benzyl, heteroaryl, halogen, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ and R⁴ can optionally cyclize to form a ring comprising C₃-C₁₂ cycloalkyl or C₃-C₁₂ cycloalkenyl or aryl or heteroaryl or C₃-C₁₂ heterocycloalkyl or 3-8 membered ring comprising C, O, S, and/or N, optionally substituted with one or more R⁵; R⁵ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, aryl, heteroaryl, benzyl, OC₁₋₁₀ alkyl (which could contain a C₃₋₈ membered ring containing C, O, S or N, optionally substituted with one or more R⁴), CN, CF₃;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

and one or more of:

- a. a drug having a known side-effect of increasing metabotropic glutamate receptor activity,
- b. a drug known to treat a disorder associated with increasing metabotropic glutamate receptor activity, and/or

124

- c. a drug known to treat the neurotransmission dysfunction or other disease state.
- 91. The kit of claim 90, wherein the compound(s) and the drug(s) are coformulated.
- 92. The kit of claim 90, wherein the compound(s) and the drug(s) are copackaged.

125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/24618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/56; A61K 31/415 (2011.01)

USPC - 514/406-408

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: 514/406-408

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/403-405, 410, 412, 414, 416 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST, Google Scholar, Patentscope, SureChem

\$pyrazolo\$pyridin\$, \$thiazolo\$pyridin\$, metabotropic glutamate, allosteric, agonist\$, potential\$, activat\$, mGluR4, Parkinson's, psycho\$, schizophrenia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2008/0200458 A1 (BARBOSA et al.) 21 August 2008 (21.08.2008) para [0014], [0031], [0033], [0053], [0136], [0438]	25-54 1-24, 55-92
Y	WO 2009/010454 A2 (BOLEA) 22 January 2009 (22.01.2009) pg 7, ln 4-14; pg 7, ln 16 to pg 10, ln 11; pg 22, ln 31 to pg 23, ln 2; pg 25, ln 7-12; pg 48, ln 6-11	1-24, 55-92
Y	US 2006/0166972 A1 (CONN et al.) 27 July 2006 (27.07.2006) para [0012], [0014], [0044]-[0045]	3, 5-7, 11-12, 59-60, 62-63, 67-68, 81-92
Y	US 2006/0160176 A1 (ZOLLER et al.) 20 July 2006 (20.07.2006) para [0028], [0213]	78
Y	US 2004/0087596 A1 (SCHNEIDER) 06 May 2004 (06.05.2004) para [0052]-[0053]	90-92

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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

02 April 2011 (02.04.2011)

Date of mailing of the international search report

14 APR 2011

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

MARÍA DEL CARMEN PIZARRO SABOGAL

CTP No. 0051

Traductora Colegiada Certificada

Español – Inglés – Francés

Las Begonias 552, Oficina 16, San Isidro

Teléfono: 2080860

e-mail: lexitrans@lexitrans.net

web: www.lexitrans.net

TRADUCCIÓN CERTIFICADA

TC No. 0645-2012

**COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIDINA, PIRAZOLOPIRAZINA,
PIRAZOLOPIRIMIDINA, PIRAZOLOTIOPENA Y PIRAZOLOTIAZOL COMO
COMPUESTOS, POTENCIADORES ALOSTÉRICOS DEL RECEPTOR
METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO SUBTIPO 4 (MGLUR4, POR SUS SIGLAS EN
INGLÉS) Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA**

WO 2011/100607

PCT/US2011/024618

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
(PCT, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Dirección Internacional



(CÓDIGO DE BARRA)

(43) Fecha de Publicación
Internacional
18 de Agosto de 2011
(18.08.2011)

(10) Número de Publicación
Internacional
WO 2011/100607 A1

(51) Clasificación Internacional de la Patente:
A01N 43/56 (2006.01) A61K 31/415
(2006.01)

(72) Inventores; y
(75) Inventores/Solicitantes
(solo para los EE.UU.):
CONN, P., Jeffrey
[EE.UU./EE.UU.]; 9012 Grey
Point Court, Brentwood,
Tennessee 37027 (EE.UU.).
LINDSLEY, Craig, W.
[EE.UU./EE.UU.]; 401 Brierly
Court, Brentwood, Tennessee
37027 (EE.UU.). HOPKINS,
Corey, R. [EE.UU./EE.UU.];
151 Lodge Hall Road,
Nolensville, Tennessee
37135 (EE.UU.).
NISWENDER, Colleen, M.
[EE.UU./EE.UU.]; 9634
Brunswick Drive, Brentwood,
Tennessee 37027 (EE.UU.).
GOGLIOTTI, Rocco, D.
[EE.UU./EE.UU.]; 1116B Dog
Creek Road, Kingston
Springs, Tennessee 37082
(EE.UU.). SALOVICH,
James, M. [EE.UU./EE.UU.];
119 Twin Oaks Drive,
Nashville, Tennessee 37211
(EE.UU.). ENGERS, Darren,
W. [EE.UU./EE.UU.]; 4809
Redcastle Ridge, Nashville,
Tennessee 37211 (EE.UU.).
CHEUNG, Yiu-Yin
[G.B./EE.UU.]; 497 Essex
Park Circle, Franklin,
Tennessee 37069 (EE.UU.).

(21) Número Internacional de Solicitud:
PCT/US2011/024618

(74) Agentes: MYERS, Richard,
S., Jr. et al.; Suite 800, 401
Commerce Street, Nashville,
Tennessee 37219 (EE.UU.).

WO 2011/100607

Página 3 de 102
PCT/US2011/024618

- (22) Fecha Internacional de Presentación:
11 de febrero de 2011 (11.02.2011)

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): 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, ID, 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.
- (25) Idioma de Presentación:

Inglés

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euro-Asiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) Idioma de Publicación:

Inglés

Publicado:
— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- (30) Datos de Prioridad:
61/303,481 11 de febrero de 2010 EE.UU.
(11.02.2010)
61/430,521 6 de enero de 2011 EE.UU.
(06.01.2011)
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados a excepción de los EE.UU.):
VAN-DERBILT UNIVERSITY

WO 2011/100607

Página 4 de 102

PCT/US2011/024618

[EE.UU./EE.UU.]; 305 Kirkland Hall,
Nashville, Tennessee 37240 (EE.UU.)

(54) Título: COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIDINA, PIRAZOLOPIRAZINA, PIRAZOLOPIRIMIDINA, PIRAZOLOTIOPENA Y PIRAZOLOTIAZOL COMO COMPUESTOS, POTENCIADORES ALOSTÉRICOS DEL RECEPTOR METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO SUBTIPO 4 (MGLUR4, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA

(57) Resumen: Los compuestos de pirazolopiridina, pirazolopirazina, pirazolopirimidina, pirazolotiopena y pirazolotiazol que son utilizados como potenciadores alostéricos/moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 4 (MGLUR4, por sus siglas en inglés); métodos sintéticos para la realización de compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos; y métodos de uso de los compuestos, por ejemplo: en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos u otra enfermedad relacionada con la disfunción de glutamato.

WO 2011/100607 A1 (CÓDIGO DE BARRA)

**COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIDINA, PIRAZOLOPIRAZINA,
PIRAZOLOPIRIMIDINA, PIRAZOLOTIOPENA Y PIRAZOLOTIAZOL COMO
COMPUESTOS, POTENCIADORES ALOSTÉRICOS DEL RECEPTOR
METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO SUBTIPO 4 (MGLUR4, POR SUS SIGLAS EN
INGLÉS) Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA**

SOLICITUDES CONEXAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad con respecto al Número de Solicitud de Patente 61/430,521, presentado el 6 de enero de 2011 y al Número de Solicitud de Patente de Estados Unidos 61/303,481, presentado el 11 de febrero de 2010. El contenido de ambas solicitudes es incorporado por referencia al presente documento en su integridad.

ANTECEDENTES

[0002] El aminoácido l-glutamato (referido en el presente documento simplemente como glutamato) es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central (SNC) en los mamíferos. Dentro del SNC, el glutamato juega un papel clave en la plasticidad sináptica (por ejemplo: potenciación a largo plazo (la base del aprendizaje y la memoria)), control motor y percepción sensorial. En la actualidad se entiende bien que una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, la esquizofrenia, psicosis general y déficits cognitivos, están relacionados con las disfunciones en el sistema glutamatérgico. Por ende, la modulación del sistema glutamatérgico es una meta terapéutica importante.

El glutamato actúa a través de dos receptores distintos: receptores metabotrópicos e ionotrópicos de glutamato. La primera clase, los receptores ionotrópicos de glutamato, está constituido de canales iónicos dependientes de ligandos de sub-unidades múltiples de mediación de corrientes excitatorias postsinápticas. Se han identificado tres subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato, y a pesar de que el glutamato sirve como agonista para los tres subtipos, se han descubierto ligandos selectivos que activan cada subtipo. Los receptores ionotrópicos de glutamato reciben su denominación de acuerdo a sus respectivos ligandos selectivos: receptores de kainato, receptores AMPA y receptores NMDA.

[0003] La segunda clase de receptor de glutamato, los receptores metabotrópicos de glutamato nombrados, (mGluRs), son receptores acoplados a proteína-G (GPCRs, por sus siglas en inglés) que modulan la liberación del neurotransmisor o la resistencia de la transmisión sináptica, en base a su ubicación (presináptica o postsináptica). Los mGluRs son GPCR de la familia C caracterizados por un gran dominio de unión del agonista "venus atrapamoscas" (~560 aminoácido) en el dominio amino-terminal del receptor. Este único dominio de unión del agonista distingue GPCRs de la familia C de los GPCRs de la familia A y B donde los dominios de unión del agonista están ubicados dentro de la región de expansión de la transmembrana de 7 filamentos (7TM, por sus siglas en inglés) o dentro de las asas extracelulares que conectan los filamentos a esta región. A la fecha, se han identificado, clonado y secuenciado ocho mGluRs distintos. En base a la similitud estructural, acoplamiento primario con vías de señalización y farmacología, los mGluRs han sido asignados a tres grupos: Grupo I (mGluR1 y mGluR5), Grupo II (mGluR2 y mGluR3) y Grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Los mGluRs del Grupo I son acoplados por medio de Gq/11 con el fin de incrementar inositol fosfato y metabolismo e incrementos resultantes en el calcio intracelular. Los mGluRs del Grupo I son ubicados principalmente post-sinápticamente y poseen un efecto modulatorio (sic) en la actividad del canal iónico y excitabilidad neuronal. Los mGluRs del Grupo II (mGluR2 y mGluR3) y Grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) son ubicados principalmente pre-

sinápticamente donde éstos regulen la liberación de neurotransmisores, tales como el glutamato. Los mGluRs del Grupo II y Grupo III son acoplados al Gai y sus efectores relacionados tales como el adenilato ciclasa.

[0004] El mGluR4 pertenece a la sub-familia del mGluR del Grupo III y es ubicado en lugares predominantemente presinápticos en el sistema nervioso central (Benitez *et al.*, 2000; Bradley *et al.*, 1996; Bradley *et al.* 1999; Mateos *et al.*, 1998; Phillips *et al.*, 1997) donde funciona como un autoreceptor y heteroreceptor con el propósito de regular la liberación tanto de GABA como de glutamato. También se ha demostrado que el mGluR4 es expresado en un nivel bajo en algunos lugares postsinápticos (Benitez *et al.*, 2000). Numerosos informes indican que el mGluR4 es expresado en la mayoría de las regiones del cerebro, particularmente en las neuronas conocidas por jugar un papel clave en las funciones de los ganglios basales (Bradley *et al.*, 1999; Corti *et al.* 2002; Kuramoto *et al.*, 2007; Marino *et al.*, 2003a), aprendizaje y memoria (Bradley *et al.* 1996), visión (Akazawa *et al.*, 1994; Koulen *et al.*, 1996; Quraishi *et al.* 2007), funciones del cerebelo (Makoff *et al.*, 1996), alimentación y la regulación de las hormonas hipotalámicas (Flor *et al.*, 1995), sueño y vigilia (Noriega *et al.*, 2007), así como muchos otros. En la actualidad existe un número de informes bibliográficos que describen un papel para la modulación del mGluR4 en la enfermedad de Parkinson (Battaglia *et al.*, 2006; Lopez *et al.*, 2007; Marino *et al.* 2005; Marino *et al.*, 2003b; Ossowska *et al.*, 2007; Valenti *et al.*, 2003), ansiedad (Stachowicz *et al.*, 2006; Stachowicz *et al.*, 2004), efectos motores después del consumo de alcohol (Blednov *et al.*, 2004), compromiso de destino neurogénico y supervivencia neuronal (Saxe *et al.*, 2007), epilepsia (Chapman *et al.*, 2001; Pitsch *et al.*, 2007; Snead *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2005) y cáncer, particularmente meduloblastoma (Iacovelli *et al.*, 2004).

[0005] Asimismo, se evidencia que la activación de los receptores del mGluR4 (expresados en islotes de Langerhans) podría inhibir la secreción de glucagón (Uehara *et al.*, 2004). Por ende, la activación del mGluR4 podría ser un tratamiento efectivo para trastornos que involucran defectos en el metabolismo de la glucosa como la hipoglicemia, diabetes Tipo 2, y obesidad.

[0006] Además, existen informes que indican que la activación de los mGluRs del Grupo III, específicamente el mGluR4, podría ser un tratamiento efectivo para las enfermedades neuroinflamatorias, tales como la esclerosis múltiple y los trastornos relacionados (Besong *et al.*, 2002).

[0007] Existen dos variantes del receptor del mGluR4, los cuales son expresados en tejidos del gusto y; por ende, la activación del mGluR4 podría ser utilizada como potenciadores del gusto, bloqueo de ciertos gustos, o agentes del gusto, agentes del sabor u otros aditivos alimentarios (Kurihara, 2009; Chaudhari *et al.*, 2009).

[0008] A pesar de los avances en la investigación del mGluR4, aún existe una escasez de compuestos que efectivamente potencian el mGluR4, los cuales son también efectivos en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos relacionados con enfermedades y disfunción de neurotransmisión glutamatérgica, así como trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, meduloblastomas, trastornos del metabolismo y potenciador del gusto relacionado con enfermedades y disfunción glutamatérgica en las que el receptor de mGluR4 está involucrado. Asimismo, los moduladores del receptor de mGluR4 convencionales típicamente carecen de solubilidad acuosa satisfactoria y exhiben una biodisponibilidad oral pobre. Estas necesidades y otras necesidades son satisfechas por la presente invención.

RESUMEN

Las Begonias 552, Oficina 16, San Isidro

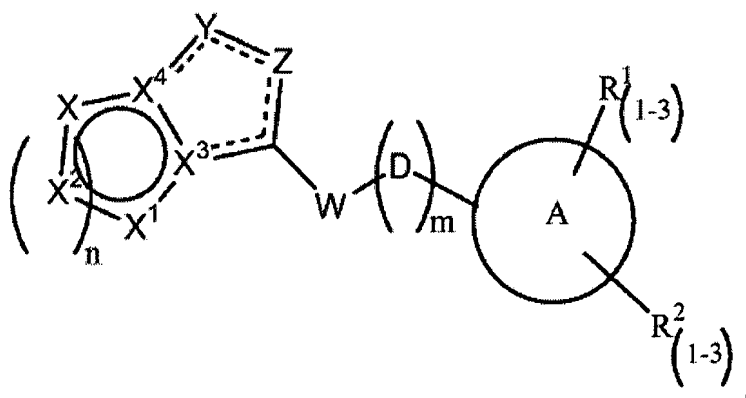
Teléfono: 2080860

e-mail: lexitrans@lexitrans.net

web: www.lexitrans.net

[0009] De conformidad con el(los) propósito(s) de la invención, tal y como se incluye y se describe ampliamente en el presente documento, la invención, en un aspecto, se relaciona con los compuestos útiles como moduladores alostéricos de la actividad del receptor de mGluR4, métodos de realización de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, y métodos de tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos relacionados con la disfunción de glutamato, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, utilizando los mismos. También, se exponen los métodos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la actividad del mGluR4. En un aspecto, los compuestos expuestos pueden afectar la sensibilidad de los receptores del mGluR4 a los agonistas sin unirse con el sitio de unión del agonista ortostérico o actuar como mismos agonistas ortostéricos. Un "agonista alostérico del receptor," según su uso en el presente documento, por lo general se define como un ligando que funciona tanto como un modulador alostérico como agonista solo (sin embargo éste último, por lo general, es solo en concentraciones superiores). La presencia de una actividad del agonista alostérico del receptor (Ago-PAM) puede ofrecer ventajas en varios SNC y trastornos neurológicos donde el tono glutamatérgico basal es bajo en determinadas regiones del cerebro.

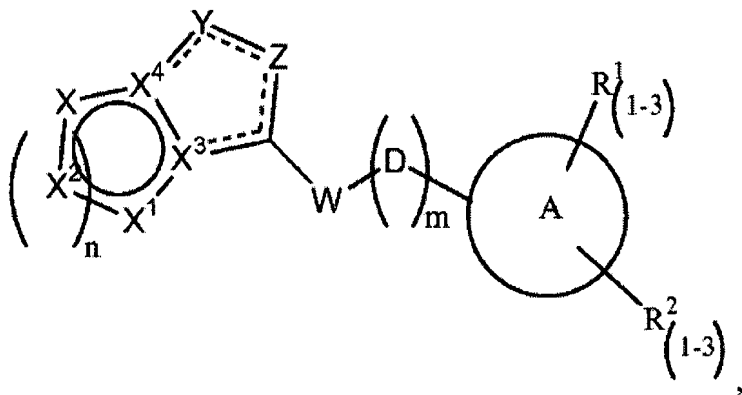
[0010] Se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión u otro estado de la enfermedad relacionada con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprenden el paso de administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva con el fin de tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado de manera independiente de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo

(opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COArilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $COHeteroarilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^1 y R^2 pueden ciclizarse de manera opcional con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C_3-C_{12} ó cicloalquenilo C_3-C_{12} ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C_3-C_{12} ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4 ; R^3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN , CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN , CF_3 , $CONR^3R^4$, CO , $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 y R^4 pueden ciclizarse de manera opcional con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C_3-C_{12} ó cicloalquenilo C_3-C_{12} ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C_3-C_{12} ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; R^5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC_{1-10} (el cual podría tener un contenido de un anillo de C_{3-8} miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R^4), CN , CF_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

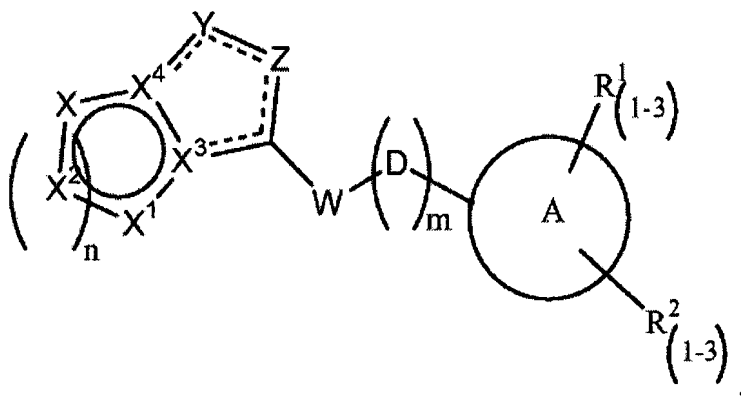
[0011] Asimismo, se exponen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto que comprenden el paso de administración al sujeto de por lo menos un compuesto que posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR^5 , N ó NR^5 ; X¹ es seleccionado de S, CR^5 , N ó NR^5 ; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR^5 , N ó NR^5 ; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH_2 , CR^3R^4 , $CONH$ ó $CONR^3$; Y es seleccionado de N, NH ó NR^5 ; Z es N, NR^5 , CR^5 ; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR^5 ; A es seleccionado de cicloalquilo C_3-C_{12} ó cicloalquenilo C_3-C_{12} ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C_3-C_{12} ó heterocicloalquenilo C_3-C_{12} ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R^1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo OC_{1-10} (el cual podría tener un contenido de un anillo de C_{3-8} miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4), $OArilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $OHeteroarilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COArilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $COHeteroarilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo OC_{1-10} (el cual tendría un contenido de un anillo de C_{3-8} miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4), $OArilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $OHeteroarilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COArilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $COHeteroarilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^1 y R^2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin

de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en una dosificación y cantidad efectiva con el propósito de potenciar la actividad del receptor del mGluR4 en el sujeto.

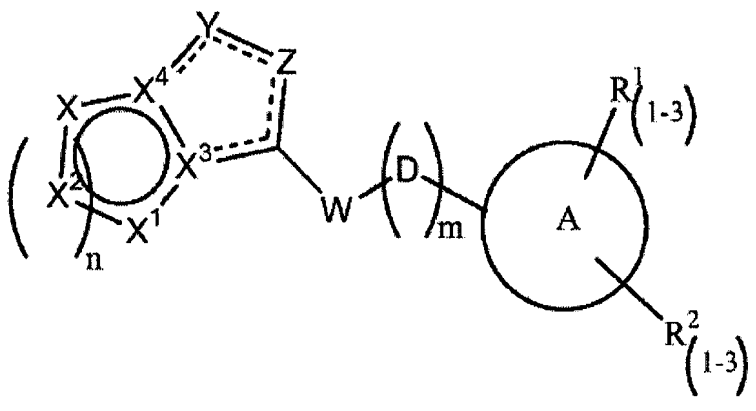
[0012] Asimismo, se exponen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en por lo menos una célula que incluye el paso de contacto de por lo menos una célula con por lo menos un compuesto que posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual tendría un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o

N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4 ; R^3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 y R^4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C_3-C_{12} ó cicloalqueno C_3-C_{12} ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C_3-C_{12} ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; R^5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC_{1-10} (el cual podría tener un contenido de un anillo de C_{3-8} miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R^4), CN, CF_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva con el propósito de potenciar la actividad del receptor del mGluR4 en por lo menos una célula.

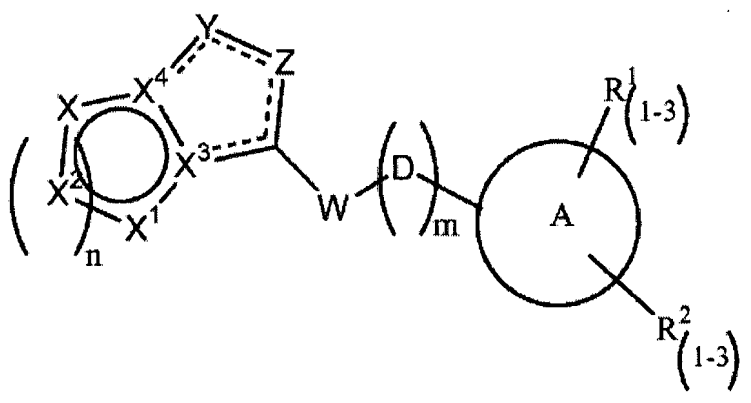
[0013] También se exponen compuestos que poseen una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR^5 , N ó NR^5 ; X^1 es seleccionado de S, CR^5 , N ó NR^5 ; X^2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR^5 , N ó NR^5 ; X^3 es C ó N; X^4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH_2 , CR^3R^4 , $CONH$ ó $CONR^3$; Y es seleccionado de N, NH ó NR^5 ; Z es N, NR^5 , CR^5 ; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR^5 ; A es seleccionado de cicloalquilo C_3-C_{12} ó cicloalqueno C_3-C_{12} ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C_3-C_{12} ó heterocicloalqueno C_3-C_{12} ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R^1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo OC_{1-10} (el cual podría tener un contenido de un anillo de C_{3-8} miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4), OArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo OC_{1-10} (el cual tendría un contenido de un anillo de C_{3-8} miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4), OArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^1 y R^2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C_3-C_{12} ó cicloalqueno C_3-C_{12} ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C_3-C_{12} ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4 ; R^3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencil,

heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] También se exponen composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto que posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual tendría un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es

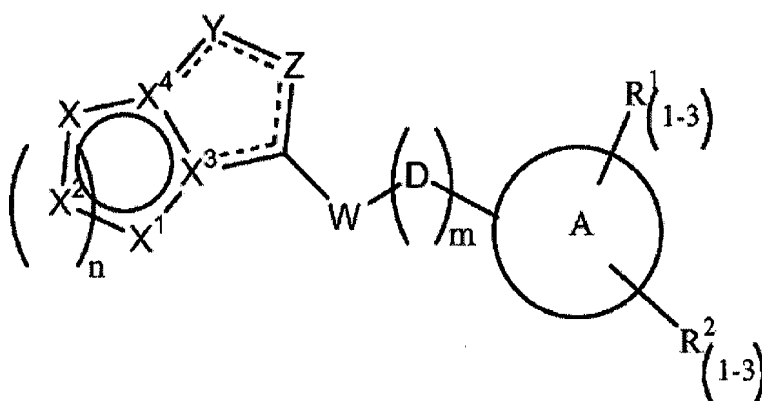
seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0015] Asimismo, se exponen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en por lo menos una célula que incluye el paso de contacto de por lo menos una célula con por lo menos un compuesto expuesto en una cantidad efectiva con el fin de potenciar la actividad del receptor del mGluR4 en por lo menos una célula.

[0016] También se exponen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto que incluyen el paso de administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto expuesto en una dosificación efectiva para potenciar la actividad del receptor del mGluR4 en el sujeto.

[0017] Asimismo, se exponen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la disfunción de neurotransmisión del mGluR4 u otras enfermedades mediadas del mGluR4 en un mamífero que incluyen el paso de administración al mamífero de por lo menos un compuesto expuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar el trastorno en el mamífero.

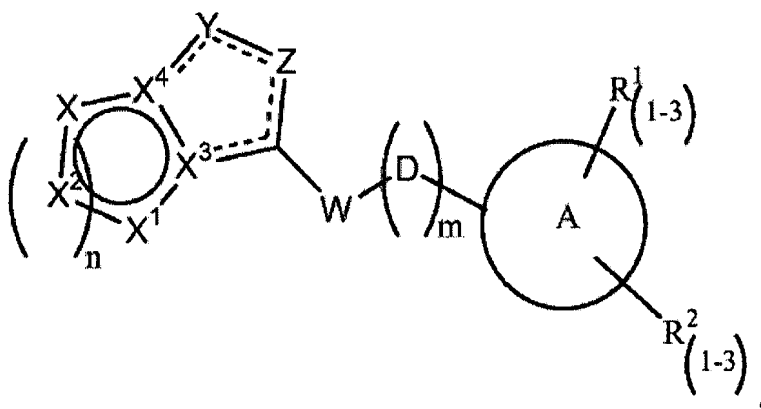
[0018] También se exponen métodos para la realización de un compuesto que incluyen los pasos para suministrar un compuesto amino que posee una estructura representada por la fórmula (I):



según se muestra en los Ejemplos a continuación, donde las variables son definidas en el presente documento.

[0019] Asimismo, se exponen los productos de los métodos expuestos de realización.

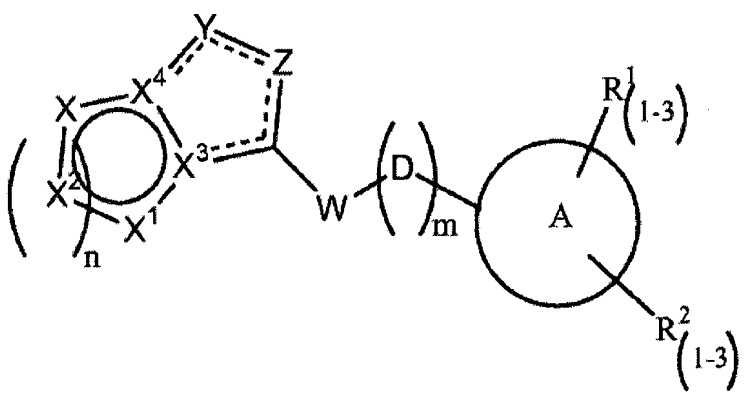
[0020] También se exponen métodos para la fabricación de un medicamento para la potenciación de la actividad del receptor del mGluR4 en un mamífero que incluyen la combinación de un compuesto que posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalqueno C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalqueno C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual tendría un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalqueno C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalqueno C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un portador farmacéuticamente aceptable.

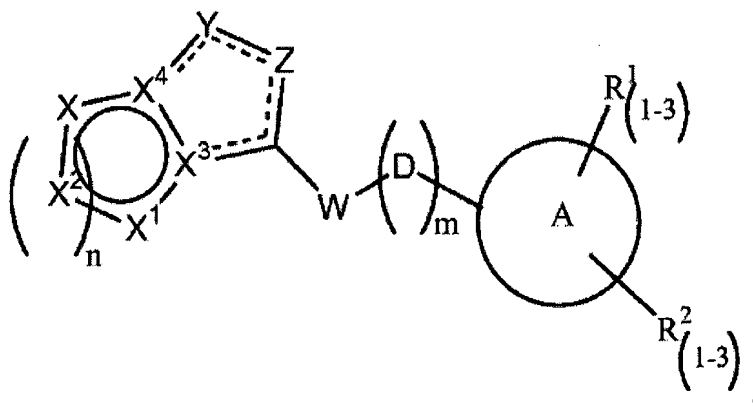
[0021] Asimismo, se exponen los productos de los métodos expuestos para la fabricación de un medicamento.

[0022] También se exponen los usos de un compuesto para la potenciación de la actividad del receptor del mGluR4 en un mamífero, donde el compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):



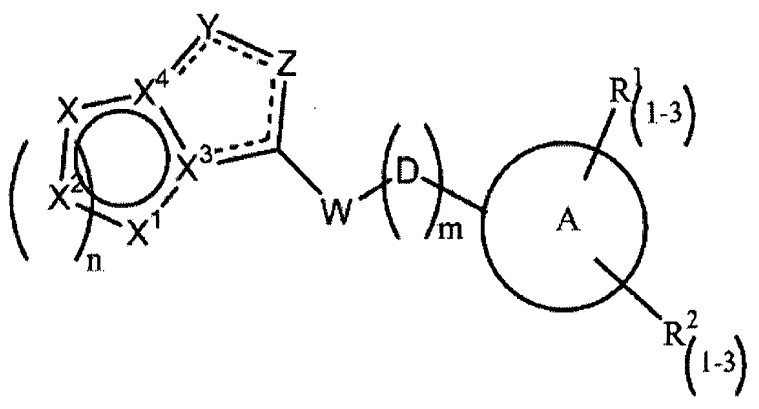
incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual tendría un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0023] Asimismo, se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en una mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)_{0.2}NR³R⁴, S(O)_{0.2}CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual tendría un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)_{0.2}NR³R⁴, S(O)_{0.2}CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)_{0.2}NR³R⁴; R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)_{0.2}NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un medicamento que posee un efecto secundario conocido de incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

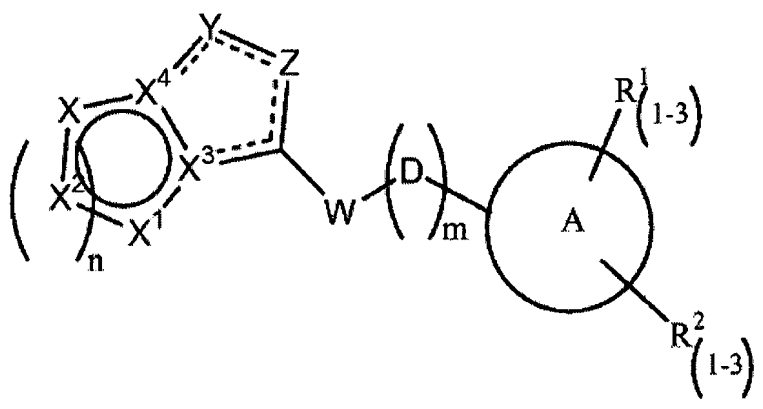
[0024] Asimismo, se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en una mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual tendría un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un medicamento conocido para el tratamiento de un trastorno relacionado con el incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

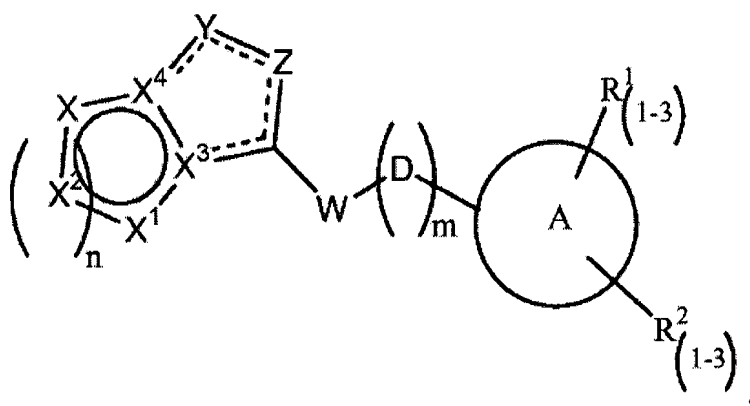
[0025] Asimismo, se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la (sic) Asimismo se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades

relacionados con la actividad del mGluR4 en una mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalqueno C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalqueno C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual tendría un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalqueno C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; R³ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalqueno C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un medicamento conocido para el tratamiento de la disfunción de neurotransmisión u otras enfermedades.

[0026] Asimismo, se exponen kits que incluyen un compuesto que posee una estructura representada por (I). Asimismo se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N ó NR⁵; X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N ó NR⁵; X³ es C ó N; X⁴ es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH ó CONR³; Y es seleccionado de N, NH ó NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR⁵; A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual tendría un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ es seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más de un medicamento que posee un efecto secundario conocido de incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, un medicamento

conocido para tratar un trastorno relacionado con el incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, y/o un medicamento conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión.

[0027] De manera parcial, se establecerán ventajas adicionales de la invención en la descripción presentada a continuación, y parcialmente serán obvias a partir de la descripción, o pueden ser aprendidas por medio de la práctica de la invención. Las ventajas de la invención serán comprendidas y logradas por medio de los elementos y combinaciones particularmente señaladas en las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que tanto la descripción general antes mencionada como la descripción detallada a continuación son solo de carácter ejemplar y explicativo y no son restrictivas de la invención, según su reivindicación.

DESCRIPCIÓN

[0028] La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la descripción detallada a continuación de la invención y los Ejemplos incluidos en el presente documento.

[0029] Antes de la divulgación y descripción de los presentes compuestos, composiciones, artículos, sistemas, dispositivos y/o métodos, se debe entender que éstos no se limitan a los métodos sintéticos específicos a menos que se especifique lo contrario, o a reactivos particulares a menos que se especifique lo contrario, debido a que esto podría, por supuesto, variar. Asimismo, se debe entender que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir solo los aspectos particulares y no pretende ser de carácter limitativo. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a aquellos descritos en el presente documento puede ser utilizado en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se describe los métodos y materiales de ejemplo.

[0030] Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento son incorporadas en el presente documento por referencia con el fin de exponer y describir los métodos y/o materiales relacionados con los que las publicaciones son citadas. Las publicaciones discutidas en el presente documento son proporcionadas únicamente para su divulgación previa a la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento será interpretado a manera de admisión de que la presente invención no está autorizada a antechar dicha publicación en virtud de una invención previa. Además, las fechas de publicación proporcionadas en el presente documento pueden ser diferentes de las fechas de publicación actual, las cuales necesitan ser confirmadas de manera independiente.

A. Definiciones

[0031] Según su uso en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un," "uno(a)" y "el(la)" incluyen referentes en plural a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. Por ende, por ejemplo: la referencia a "un grupo funcional," "un alquilo," o "un residuo" incluye mezclas de dos o más de dichos grupos funcionales, alquilos, o residuos, y demás similares.

[0032] Los rangos se pueden expresar en el presente documento de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando dicho rango es expresado, otro aspecto incluye del valor particular y/o al otro valor particular. De manera similar, cuando los valores son expresados como aproximaciones, por uso del antecedente "aproximadamente," se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Asimismo, se entenderá que los puntos finales de cada uno de los rangos son

significativos en relación con otro punto final e independientemente de otro punto final. También se entiende que existe un número de valores expuestos en el presente documento, y que cada valor también se encuentra expuesto en el presente como "aproximadamente" el valor particular además del valor mismo. Por ejemplo, en caso de que el valor "10" sea expresado, entonces "aproximadamente 10" también sería expresado. Asimismo, se entiende que cada unidad entre dos unidades particulares también es expresada. Por ejemplo, si 10 y 15 son expresados, entonces 11, 12, 13, y 14 también serían expresados.

[0033] Según su uso en el presente documento, los términos "opcional" o "de manera opcional" significan que el evento o circunstancia descrita de manera subsecuente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde dicho evento o circunstancia ocurre e instancias donde éste no ocurre.

[0034] Según su uso en el presente documento, el término "modulador alostérico positivo del receptor" hace referencia a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que aumenta directa e indirectamente la actividad del receptor en la presencia o ausencia del ligando endógeno (tal como el glutamato, L-serina O-fosfato (L-SOP, por sus siglas en inglés), otros ligandos endógenos, otros neurotransmisores, etc.) en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un humano. El término "modulador alostérico positivo del receptor" incluye un compuesto que es un "potenciador alostérico del receptor" o un "agonista alostérico del receptor", así como un compuesto que posee actividad mixta tanto como "potenciador alostérico del receptor" como "agonista alostérico del receptor de mGluR."

[0035] Según su uso en el presente documento, el término "potenciador alostérico del receptor" hace referencia a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que aumenta directa e indirectamente la respuesta producida por el ligando endógeno (tal como el glutamato, L-serina O-fosfato (L-SOP, por sus siglas en inglés), otros ligandos endógenos, otros neurotransmisores, etc.) cuando se une a un sitio alostérico del receptor en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un humano. El potenciador alostérico del receptor se une a un sitio además del sitio ortostérico (un sitio alostérico) y aumenta de manera positiva la respuesta del receptor a un agonista. Debido a que no induce desensitización del receptor, la actividad de un compuesto como un potenciador alostérico del receptor proporciona ventajas sobre el uso de un agonista alostérico del receptor puro. Dichas ventajas pueden incluir, por ejemplo, incremento del margen de seguridad, tolerabilidad superior, reducción del potencial para el abuso, y reducción de la toxicidad.

[0036] Según su uso en el presente documento, el término "agonista alostérico del receptor" hace referencia a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que aumenta de manera directa la actividad del receptor en ausencia del ligando endógeno (tal como el glutamato, L-serina O-fosfato (L-SOP, por sus siglas en inglés), otros ligandos endógenos, otros neurotransmisores, etc.) en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un humano. El agonista alostérico del receptor se une al sitio alostérico de glutamato del receptor y afecta directamente el sitio ortostérico del receptor.

[0037] Según su uso en el presente documento, el término "sujeto" hace referencia a un objeto de administración. El sujeto de los métodos expuestos en el presente documento puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un ave, un reptil o un anfibio. Por ende, el sujeto de los métodos expuestos en el presente documento puede ser un humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, conejillo de Indias o roedor. El término no denota una edad o sexo en particular. Por ende, se pretende que se cubra a los sujetos adultos o recién nacidos, así como fetos, ya sean

de sexo femenino o masculino. Un paciente hace referencia a un sujeto afligido con una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

[0038] En algunos aspectos de los métodos expuestos, el sujeto ha sido diagnosticado con una necesidad del tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos y/o cualquier enfermedad relacionada con la disfunción de glutamato previa al paso de administración. En algunos aspectos del método expuesto, el sujeto ha sido diagnosticado con una necesidad de la potenciación de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato previa al paso de administración. En algunos aspectos del método expuesto, el sujeto ha sido diagnosticado con una necesidad de agonismo parcial de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato previo al paso de administración. En algunos aspectos, los métodos expuestos también pueden incluir un paso de identificación de un sujeto que posee una necesidad de tratamiento de un trastorno expuesto.

[0039] Según su uso en el presente documento, el término "tratamiento" hace referencia al manejo médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar, o prevenir una enfermedad, condición patológica, o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, condición patológica o trastorno, y también incluye el tratamiento casual, es decir, tratamiento dirigido hacia la remoción de la causa de la enfermedad relacionada, condición patológica o trastorno. Asimismo, este término incluye el tratamiento paliativo, es decir, tratamiento designado para el alivio de los síntomas en lugar de la cura de la enfermedad, condición patológica o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido para minimizar o inhibir de manera parcial o completa el desarrollo de la enfermedad relacionada, condición patológica o trastorno; y tratamiento de soporte, es decir, tratamiento empleado para suplementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad relacionada, condición patológica o trastorno.

[0040] Según su uso en el presente documento, el término "prevenir" o "previniendo" hace referencia a impedir, prevenir, obviar, anticipar, detener u obstaculizar la ocurrencia de algo, especialmente por acción anticipada. Se entiende que donde se utiliza reducir, inhibir o prevenir en el presente documento, a menos que se indique específicamente lo contrario, el uso de las otras dos palabras también se encuentra expresamente expuesto.

[0041] Según su uso en el presente documento, el término "diagnosticado" significa haber sido sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y habérsele encontrado una condición que puede ser diagnosticada o tratada por los compuestos, composiciones, o métodos expuestos en el presente documento. Por ejemplo, "diagnosticado con un trastorno tratable por potenciación de la actividad del mGluR4" significa haber sido sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y habérsele encontrado una condición que puede ser diagnosticada o tratada por un compuesto o composición que puede potenciar, de manera favorable, la actividad del mGluR4. A manera de otro ejemplo, "diagnosticado con una necesidad de potenciación de la actividad del mGluR4" hace referencia a haber sido sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y habérsele encontrado una condición caracterizada por actividad anormal del mGluR4. Dicho diagnóstico puede hacer referencia a un trastorno, como la enfermedad de Parkinson y demás similares, según su discusión en el presente documento.

[0042] Según su uso en el presente documento, la frase "identificado por tener necesidad de tratamiento para un trastorno," o demás similares, hace referencia a la selección de un sujeto en base a la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, se puede identificar un sujeto que tiene una necesidad de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, un trastorno relacionado con la actividad del mGluR4) en base a un diagnóstico previo realizado por un experto y, posteriormente, ser sujeto a tratamiento para el trastorno. Se

contempla que la identificación puede, en un aspecto, ser realizada por una persona diferente a la persona que realiza el diagnóstico. Asimismo, se contempla, en otro aspecto, que la administración se puede llevar a cabo por una persona que subsecuentemente realizó la administración.

[0043] Según su uso en el presente documento, el término "agonista alostérico del receptor," según su uso en el presente documento (sic), es, por lo general, definido como un ligando que funciona tanto como un modulador alostérico como un agonista solo (aun cuando éste último, por lo general, ocurre solo en concentraciones superiores).

[0044] Según su uso en el presente documento, el término "diagnosticado con una necesidad de potenciación de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato" hace referencia a haber sido sometido a examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y habérselo encontrado una condición que puede ser diagnosticada o tratada por potenciación de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

[0045] Según su uso en el presente documento, el término "diagnosticado con una necesidad de agonismo parcial de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato" significa haber sido sometido a examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y habérselo encontrado una condición que puede ser diagnosticada o tratada por agonismo parcial de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

[0046] Según su uso en el presente documento, el término "diagnosticado con una necesidad de tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos o cualquier enfermedad relacionado con la disfunción de glutamato" significa haber sido sometido a examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y habérselo encontrado uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos relacionados con la disfunción de glutamato.

[0047] Según su uso en el presente documento, los términos "administrar" y "administración" hacen referencia a cualquier método de suministro de una preparación farmacéutica a un sujeto. Dichos métodos son bien conocidos para aquellos expertos en el arte e incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraural, administración intracerebral, administración rectal y administración parental, incluyendo inyectables como administración intravenosa, administración intra-arterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En varios aspectos, una preparación puede ser administrada de manera terapéutica; es decir, administrada para tratar una enfermedad o condición existente. En otros varios aspectos, una preparación puede ser administrada de manera profiláctica; es decir, administrada para la prevención de una enfermedad o condición.

[0048] Según su uso en el presente documento, el término "cantidad efectiva" hace referencia a una cantidad que es suficiente con el fin de lograr el resultado deseado o para tener un efecto en una condición no deseada. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto en los síntomas no deseados. Sin embargo, por lo general es insuficiente para causar efectos secundarios adversos. El nivel de dosis terapéuticamente efectiva específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que está siendo tratado y la severidad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud en general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la ruta de administración; el índice de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los medicamentos utilizados en combinación o que coinciden el compuesto

específico empleado y los factores similares bien conocidos en las artes médicas. Por ejemplo, está dentro de la habilidad del arte iniciar dosis de un compuesto en niveles menores a los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y para incrementar de manera gradual la dosificación hasta lograr el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria efectiva puede ser dividida en múltiples dosis con fines de administración. Consecuentemente, las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o sub-múltiples de las mismas para compensar la dosis diaria. La dosificación puede ser ajustada por el médico individual en caso de cualquier contraindicación. La dosificación puede variar, y puede ser administrada en una o más administraciones diarias de la dosis, por uno o varios días. Se puede encontrar asesoramiento en la bibliografía para dosificaciones apropiadas para clases determinadas de productos farmacéuticos. En otros varios aspectos, una preparación puede ser administrada en una "cantidad profilácticamente efectiva"; es decir, una cantidad efectiva para la prevención de una enfermedad o condición.

[0049] Según su uso en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las soluciones no acuosas o acuosas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de ser utilizadas. Ejemplos de portadores no acuosos y acuosos adecuados, diluyentes, solventes o vehículos incluyen agua, etanol, polioles (como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y demás similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de la misma, aceites vegetales (como el aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como el etil oleato. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por medio del uso de materiales de revestimiento como la lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de la partícula requerida en caso de dispersiones y por medio del uso de surfactantes. Estas composiciones también pueden tener un contenido de adyuvantes como preservantes, agentes de humectantes, agentes emulsificadores y agentes dispersores. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar por medio de la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos como el parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y demás similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos como los azúcares, cloruro de sodio y demás similares. Se puede provocar la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable por medio de la inclusión de agentes, como el monoestearato de aluminio y gelatina, que demoran la absorción. Las formas de depósito (*depot*) inyectables son realizadas mediante la formación de matrices micro-encapsuladas del medicamento en polímeros biodegradables como el polilactida-poliglicolida, poli(ortoésteres) y poli(anhidridos). Dependiendo del ratio del medicamento al polímero y la naturaleza del polímero en particular empleado, el índice de liberación del medicamento puede ser controlado. Las formulaciones inyectables *depot* también se preparan mediante el atrapamiento del medicamento en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales. Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por medio de filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por medio de la incorporación de agentes esterilizadores en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes de su uso. Los portadores 3nert adecuados pueden incluir azúcares como la lactosa. Idealmente, por lo menos 95% por peso de las partículas del ingrediente activo poseen un tamaño de partícula efectivo en el rango de 0.01 a 10 micrómetros.

[0050] Un residuo de una especie química, según su uso en la especificación y reivindicaciones concluyentes, hace referencia a la fracción que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o formulación subsecuente o producto químico, sin importar si la fracción es realmente obtenida de la especie química. Por consiguiente, un residuo de etilenglicol en un poliéster hace referencia a una o más unidades de $\text{—OCH}_2\text{CH}_2\text{O—}$ en el poliéster, sin importar si el etilenglicol fue utilizado para preparar el poliéster. De manera similar, un residuo de ácido sebácico en un poliéster

hace referencia a una o más fracciones de $-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ en el poliéster, sin importar si el residuo se obtuvo por medio de reacción de ácido sebácico o de un éster del mismo para obtener el poliéster.

[0051] Según su uso en el presente documento, el término "sustituido" es contemplado para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes de compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, y aromáticos y no aromáticos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, aquellos descritos a continuación. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para propósitos de esta divulgación, los heteroátomos, como el nitrógeno, puede tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta divulgación no pretende ser limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Asimismo, los términos "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita que indica que dicha sustitución cumple con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución resulta en un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no se transforma de manera espontánea como por reorganización, ciclización, eliminación, etc.

[0052] Al definir varios términos, "A¹," "A²," "A³," y "A⁴" son utilizados en el presente documento como símbolos genéricos para representar varios sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, no limitados a aquellos revelados en el presente documento, y cuando se define que son ciertos sustituyentes en un caso, éstos pueden, en otro caso, ser definidos como otros sustituyentes.

[0053] El término "alquilo," según su uso en el presente documento, es un grupo de hidrocarburos saturados ramificados o no ramificados de 1 a 24 átomos de carbono, como el metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *s*-butil, *t*-butil, *n*-pentil, isopentil, *s*-pentil, neopentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, dodecil, tetradecil, hexadecil, eicosil, tetracosil, y demás similares. El grupo alquilo puede ser cíclico o acíclico. El grupo alquilo puede ser ramificado o no ramificado. El grupo alquilo también puede ser sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser sustituido con uno o más grupos incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxil, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento. Un grupo "alquilo menor" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono (por ejemplo de uno a cuatro).

[0054] A lo largo de la especificación "alquilo," por lo general, es utilizado para hacer referencia tanto a los grupos alquilo no sus sustituidos como a los grupos alquilo sustituidos. Sin embargo, los grupos alquilo sustituidos también son específicamente referidos en el presente documento por medio de la identificación de sustituyente(s) específico(s) en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilo halogenado" hace referencia específicamente a un grupo alquilo que es sustituido con uno o más haluros, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. El término "alcoxialquilo" específicamente hace referencia a un grupo alquilo que es sustituido con uno o más grupos alquilo, según se describe a continuación. El término "alquilamino" hace referencia específicamente a un grupo alquilo que es sustituido con uno o más grupos amino, según se describe a continuación, y demás similares. Cuando "alquilo" es utilizado en un caso y un término específico como "alquilalcohol" es utilizado en otro, no significa que el término "alquilo" no haga referencia también a términos específicos como "alquilalcohol" y demás similares.

[0055] Esta práctica también es utilizada para otros grupos descritos en el presente documento. Es decir, mientras que un término como "cicloalquilo" hace referencia tanto a

fracciones de cicloalquilo sustituidas y no sustituidas, las fracciones sustituidas pueden, también, ser específicamente identificadas en el presente documento. Por ejemplo, un cicloalquilo sustituido particular puede ser referido como, por ejemplo, un "alquilocicloalquilo." De manera similar, un alcoxi sustituido también puede ser referido como, por ejemplo, un "alcoxi halogenado," un alqueno sustituido particular puede ser, por ejemplo, un "alquenilalcohol," y demás similares. Nuevamente, la práctica del uso de un término general, como "cicloalquilo," y un término específico, como "alquilocicloalquilo," no significa que el término general no incluya también el término específico.

[0056] El término "cicloalquilo," según su uso en el presente documento, es un anillo a base de carbono no aromático compuesto de por lo menos tres átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y demás similares. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo según se define anteriormente, y está incluido dentro del significado del término "cicloalquilo," donde por lo menos uno de los átomos de carbono del anillo es remplazado con un heteroátomo como, a título enunciativo mas no limitativo, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo. El grupo cicloalquilo y grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. El grupo cicloalquilo y grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido con uno o más grupos incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0057] El término "grupo polialquilenos," según su uso en el presente documento es un grupo que posee dos o más grupos de CH_2 unidos el uno con el otro. El grupo polialquilenos puede ser representado por una fórmula $-(\text{CH}_2)_a-$, donde "a" es un número entero de 2 a 500.

[0058] Los términos "alcoxi" y "alcoxil," según su uso en el presente documento, para hacer referencia a un grupo alquilo o cicloalquilo ligado por medio de un enlace éter; es decir, un grupo "alcoxi" puede ser definido como $-\text{OA}^1$ donde A^1 es alquilo o cicloalquilo, según se define anteriormente. Asimismo, "alcoxi" incluye polímeros de grupos alcoxi tal y como se acaba de describir; es decir, un alcoxi puede ser un polímero como $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ ó $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$, donde "a" es un número entero de 1 a 200 y A^1 , A^2 y A^3 son grupos alquilo y cicloalquilo.

[0059] El término "alqueno," según su uso en el presente documento, es un grupo de hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Las estructuras asimétricas tales como $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ pretenden incluir tanto el isómero E como el isómero Z. Esto se puede suponer en las fórmulas estructurales del presente donde un alqueno asimétrico se encuentra presente, o puede estar indicado de manera explícita por el símbolo de enlace $\text{C}=\text{C}$. El grupo alqueno puede ser sustituido por uno o más grupos incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0060] El término "cicloalqueno," según su uso en el presente documento, es un anillo en base a carbono no aromático compuesto de por lo menos tres átomos de carbono y con un contenido de por lo menos un enlace doble carbono-carbono, es decir, $\text{C}=\text{C}$. Ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno, norborneno y demás similares. El término "heterocicloalqueno" es un tipo de grupo cicloalqueno según se define anteriormente, y está incluido dentro del

151

MARÍA DEL CARMEN PIZARRO SABOGAL

CTP No. 0051

Traductora Colegiada Certificada

TRADUCCIÓN CERTIFICADA No. 0645-2012

Página 26 de 102

WO 2011/100607

PCT/US2011/024618

significado del término "cicloalquenilo," donde por lo menos uno de los átomos de carbono del anillo es remplazado con un heteroátomo como, a título enunciativo mas no limitativo, el nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquenilo y grupo heterocicloalquenilo puede ser sustituido o no sustituido. El grupo cicloalquenilo y grupo heterocicloalquenilo puede ser sustituido con uno o más grupos incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxí, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0061] El término "alquinilo," según su uso en el presente documento, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene por lo menos un enlace triple de carbono-carbono. El grupo alquinilo puede ser no sustituido o sustituido con uno o más grupos incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxí, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0062] El término "cicloalquinilo," según su uso en el presente documento, es un anillo a base de carbono no aromático compuesto de por lo menos siete átomos de carbono y con un contenido de por lo menos un enlace triple de carbono-carbono. Ejemplos de grupos cicloalquinilo incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, cicloheptinilo, ciclooctinilo, ciclónoninilo y demás similares. El término "heterocicloalquinilo" es un tipo de grupo cicloalquenilo según se define anteriormente, y se encuentra incluido dentro del significado del término "cicloalquinilo," donde por lo menos uno de los átomos de carbono del anillo es remplazado con un heteroátomo como, a título enunciativo mas no limitativo, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquinilo y grupo heterocicloalquinilo puede ser sustituido o no sustituido. El grupo cicloalquinilo y grupo heterocicloalquinilo puede ser sustituido con uno o más grupos incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxí, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0063] El término "arilo," según su uso en el presente documento es un grupo que contiene cualquier grupo aromático a base de carbono incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, el benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, fenoxibenceno y demás similares. El término "arilo" también incluye "heteroarilo," el cual es definido como un grupo que contiene un grupo aromático que posee por lo menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Ejemplos de heteroátomos incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. Asimismo, el término "no heteroarilo," que también se encuentra incluido en el término "arilo" define un grupo que contiene un grupo aromático que no contiene un heteroátomo. El grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido. El grupo arilo puede ser sustituido con uno o más grupos incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxí, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo, o tiol sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento. El término "biarilo" es un tipo específico del grupo arilo y se encuentra incluido en la definición de "arilo." Biarilo hace referencia a dos grupos arilos que se encuentran unidos mediante una estructura de anillo fusionada, como en el naftaleno, o están unidos mediante uno o más enlaces carbono-carbono, como en el bifenilo.

Las Begonias 552, Oficina 16, San Isidro

Teléfono: 2080860

e-mail: lexitrans@lexitrans.netweb: www.lexitrans.net

[0064] El término "aldehído," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —C(O)H . En toda esta especificación "C(O)" es una notación abreviada para un grupo carbonilo, es decir, C=O .

[0065] Los términos "amina" o "amino," según su uso en el presente documento, son representados por una fórmula $\text{NA}^1\text{A}^2\text{A}^3$, donde A^1 , A^2 y A^3 pueden ser, de manera independiente, grupo hidrógeno o alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0066] El término "ácido carboxílico," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —C(O)OH .

[0067] El término "éster," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —OC(O)A^1 ó —C(O)OA^1 , donde A^1 puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento. El término "poliéster," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—C(O)O)}_a\text{—ó—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—OC(O))}_a\text{—}$, donde A^1 y A^2 pueden ser, de manera independiente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento y "a" es un número entero de 1 a 500. "Poliéster" es como el término utilizado para describir un grupo que es producido por la reacción entre un compuesto que tiene por lo menos dos grupos ácido carboxílico con un compuesto que posee por lo menos dos grupos hidroxilo.

[0068] El término "éter," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula A^1OA^2 , donde A^1 y A^2 puede ser, de manera independiente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento. El término "poliéter," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula $\text{—(A}^1\text{O—A}^2\text{O)}_a\text{—}$, donde A^1 y A^2 pueden ser, de manera independiente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento y "a" es un número entero de 1 a 500. Ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno y óxido de polibutileno.

[0069] El término "haluro," según su uso en el presente documento hace referencia a los halógenos, flúor, cloruro, bromuro y yodo.

[0070] El término "heterociclo," según su uso en el presente documento, hace referencia a los sistemas del anillo no aromático o aromático multicíclico y unicíclico en los que por lo menos uno de los miembros del anillo no es carbono. El heterociclo incluye la piridina, pirimidina, furano, tiopeno, pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, oxazol, tiazol, imidazol, oxazol, incluyendo 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol y 1,3,4-tiadiazol, triazol, incluyendo 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol, incluyendo 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, incluyendo 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, tetrazina, incluyendo 1,2,4,5-tetrazina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azetidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano y demás similares.

[0071] El término "hidroxilo," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —OH .

[0072] El término "cetona," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula $\text{A}^1\text{C(O)A}^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, de manera independiente, un grupo

alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0073] El término "azida," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —N_3 .

[0074] El término "nitro," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —N_2 .

[0075] El término "nitrilo," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —CN .

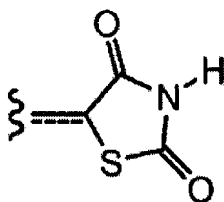
[0076] El término "sililo," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula $\text{—SiA}^1\text{A}^2\text{A}^3$, donde A^1 , A^2 y A^3 pueden ser, de manera independiente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0077] El término "sulfo-oxo," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —S(O)A^1 , $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$, $\text{—OS(O)}_2\text{A}^1$, ó $\text{—OS(O)}_2\text{OA}^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno, o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento. A lo largo de esta especificación, "S(O)" es una notación abreviada para S=O . El término "sulfonilo" es utilizado en el presente documento para hacer referencia al grupo sulfo-oxo representado por una fórmula $\text{—S(O)}_2\text{A}^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento. El término "sulfona," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula $\text{A}^1\text{S(O)}_2\text{A}^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, de manera independiente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento. El término "sulfóxido," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula $\text{A}^1\text{S(O)A}^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, de manera independiente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido de manera opcional, según se describe en el presente documento.

[0078] El término "tiol," según su uso en el presente documento, es representado por una fórmula —SH .

[0079] El término "residuo orgánico," define un residuo con contenido de carbono, es decir, un residuo que comprende por lo menos un átomo de carbono e incluye, a título enunciativo mas no limitativo, grupos con contenido de carbono, o radicales definidos anteriormente en el presente documento. Los residuos orgánicos pueden contener varios heteroátomos o estar ligados a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo el oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o demás similares. Ejemplos de residuos orgánicos incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, grupos alquilo o alquilo sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, amida, etc. Los residuos orgánicos pueden comprender, preferentemente, de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En otro aspecto, un residuo orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono.

[0080] Un sinónimo muy parecido al término "residuo," es el término "radical," el cual, según su uso en la especificación y reivindicaciones concluyentes, hace referencia a un fragmento, grupo, o subestructura de la molécula descrita en el presente documento, sin importar la preparación de la molécula. Por ejemplo, un radical de 2,4-tiazolidinediona en un compuesto particular posee la estructura:



sin importar si la tiazolidinediona es utilizada para preparar el compuesto. En algunos aspectos, el radical (por ejemplo un alquilo) puede ser nuevamente modificado (es decir, alquilo sustituido) por medio de la ligación a uno o más "radicales sustituyentes." El número de átomos en un radical determinado no es crucial para la presente invención a menos que se indique lo contrario en alguna otra parte en el presente documento.

[0081] "Radicales orgánicos," según su definición y uso en el presente documento, contiene uno o más átomos de carbono. Un radical orgánico puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, o 1-4 átomos de carbono. En otro aspecto, un radical orgánico puede tener 2-26 átomos de carbono, 2-18 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, o 2-4 átomos de carbono. Los radicales orgánicos a menudo poseen hidrógeno unido por lo menos a algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftil. En algunos aspectos, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos ligados a él o en él, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y demás similares. Ejemplos de radicales orgánicos incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, radicales alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino mono-sustituido, amino di-sustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclicos o heterocíclicos sustituidos, donde los términos son definidos en otro lugar en el presente documento. Pocos ejemplos no limitativos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y demás similares.

[0082] "Radicales inorgánicos," según su definición y uso en el presente documento, no contiene átomos de carbono. Por lo tanto, solo contiene átomos que no son de carbono. Los radicales inorgánicos incluyen combinaciones ligadas de átomos seleccionados de hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicona, fósforo, azufre, selenio y halógenos como el flúor, cloruro, bromuro y yodo, los cuales pueden estar presentes, de manera individual, o unidos entre si en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos poseen 10 o menos, o de preferencia de uno a seis o de uno a cuatro átomos inorgánicos, según la lista anterior, unidos entre si. Ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, el amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato y demás radicales inorgánicos comúnmente conocidos. Los radicales inorgánicos no poseen elementos metálicos de la tabla periódica ligados en ellos (como los metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos, o metales actínidos). Sin embargo, dichos iones metálicos a veces pueden servir como un catión farmacéuticamente aceptable para los radicales inorgánicos aniónicos como el sulfato, fosfato, o demás radicales inorgánicos aniónicos similares. De manera típica, los radicales

inorgánicos no incluyen elementos metaloides como el boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo o telurio, o los elementos de gas noble, a menos que se indique específicamente lo contrario en otro lugar del presente documento.

[0083] El término "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es biológicamente o de lo contrario, no deseable, es decir, sin causar un nivel inaceptable de efectos biológicos no deseados o interactuar de manera perjudicial.

[0084] Según su uso en el presente documento, el término "derivado" hace referencia a un compuesto que posee una estructura derivada de la estructura de un compuesto original (por ejemplo, compuestos expuestos en el presente documento) y cuya estructura es lo suficientemente similar a las expuestas en el presente y en base a dicha similitud, se espera que un experto en la materia exhiba las mismas actividades y utilidades o similares a los compuestos reivindicados, o induzca, como precursor, las mismas actividades y utilidades o similares a los compuestos reivindicados. Los derivados ejemplares incluyen las sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de un compuesto original.

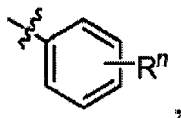
[0085] Se pretende que el término "residuo hidrolizable" haga referencia a un grupo funcional capaz de ser sometido a hidrólisis, por ejemplo, bajo condiciones básicas o ácidas. Ejemplos de residuos hidrolizables incluyen, a título enunciativo mas no limitativo, residuos de haluros de ácido o ácidos carboxílicos activados, residuos de haluros de trialkilsililo, residuos de haluros de alquinoximetilo y otros varios grupos de protección conocidos en el arte (ver, por ejemplo, "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica," T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

[0086] El término "grupo saliente" hace referencia a un átomo (o un grupo de átomos) con habilidad para retirar electrones que puede ser desplazado como una especie estable, llevándose con él los electrones de unión. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen ésteres de sulfonato, incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, triflato, mesilato, tosilato, brosilato y haluros.

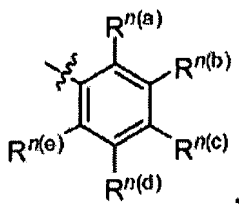
[0087] Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más uniones dobles y; por ende, potencialmente producir isómeros cis/trans (E/Z), así como otros isómeros conformacionales. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos aquellos isómeros posibles, así como las mezclas de dichos isómeros.

[0088] A menos que se indique lo contrario, una fórmula con uniones químicas mostradas solo como líneas rectas y no como brechas o líneas respunteadas contempla cada posible isómero, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, como una mezcla racémica o escalémica. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y; por ende, potencialmente producir diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se indique lo contrario, la presente invención incluye todos aquellos posibles diastereómeros, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las mezclas de estereoisómeros, así como los estereoisómeros específicos aislados también son incluidos. Durante el curso de los procedimientos sintéticos utilizados para preparar dichos compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por aquellos expertos en el arte, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

[0089] En algunos aspectos, una estructura de un compuesto puede ser representada por una fórmula:



la cual se entiende como equivalente a una fórmula:



donde n es típicamente un número entero. Es decir, R^n se entiende que representa cinco sustituyentes independientes, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$. Por "sustituyentes independientes," se entiende que cada sustituyente R puede ser definido de manera independiente. Por ejemplo, si en un caso $R^{n(a)}$ es halógeno, entonces $R^{n(b)}$ no es necesariamente halógeno en dicho caso. Asimismo, cuando un grupo R es definido como cuatro sustituyentes, R se entiende que representa cuatro sustituyentes independientes, R^a , R^b , R^c y R^d .

A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes no se encuentran limitados a ningún orden o arreglo particular.

[0090] Las siguientes abreviaturas son utilizadas en el presente documento. DMF: dimetil formamida, EtOAx: acetato de etilo. THF: tetrahidrofurano. DIPEA o DIEA: diisopropiletilamina. HOBt: 1-hidroxibenzotriazol. EDC: 1-etil-3-[dimetilaminopropil]carbodiimida clorhidrato. DMSO: dimetilsulfóxido. DMAP: 4-Dimetilaminopiridina. RT: Temperatura ambiente. H: Horas. Min. Minutos. DCM: Diclorometano. MeCN: Acetonitrilo. MeOH: metanol. iPrOH: 2-Propanol. n-BuOH: 1-Butanol.

[0091] Se han expuesto componentes para ser utilizados para la preparación de composiciones de la invención así como las mismas composiciones a ser utilizadas dentro de los métodos expuestos en el presente documento. Estos y otros materiales son expuestos en el presente documento, y se entiende que cuando las combinaciones, subgrupos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales son expuestos que mientras que la referencia específica de cada una de las varias combinaciones individuales y colectivas y la permutación de estos compuestos no pueden ser explícitamente expuestos, cada uno es específicamente contemplado y descrito en el presente documento. Por ejemplo, en caso de que un compuesto particular sea expuesto y discutido y el número de modificaciones que se puede hacer a un número de moléculas incluyendo los compuestos, sea discutido, se contempla de manera específica todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que son posibles a menos que se indique específicamente lo contrario. Por consiguiente, si una clase de moléculas A, B y C es expuesta así como una clase de moléculas D, E y F y un ejemplo de una molécula de combinación, A-D, es expuesto, entonces, incluso si cada una no es recitada de manera individual, cada una es contemplada de manera individual y colectiva, las combinaciones de significado A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F son consideradas expuestas. Asimismo, cualquier subgrupo o combinación de éstos también es expuesta. Este concepto es aplicable a todos los aspectos de esta solicitud incluyendo, a título enunciativo mas no limitativo, los pasos en los métodos de realización y utilizando las composiciones de la invención. Por ende, en caso de que hubiese una variedad de pasos adicionales que se pueden llevar a cabo, se entiende que cada uno de estos pasos

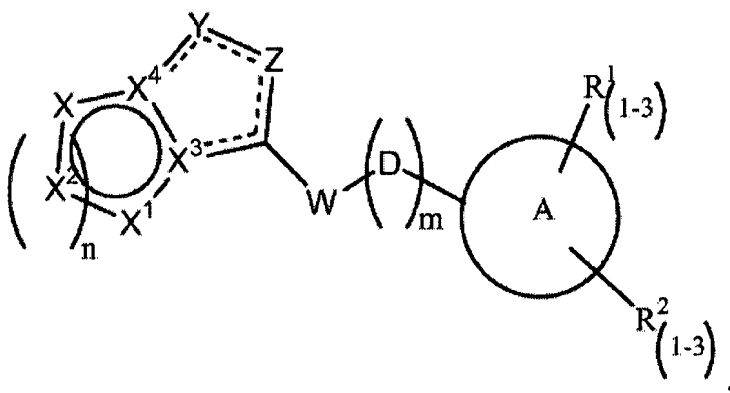
adicionales se puede llevar a cabo con cualquier aspecto específico o combinación de aspectos de los métodos de la invención.

[0092] Se entiende que las composiciones expuestas en el presente documento poseen ciertas funciones. Se han expuesto en el presente documento ciertos requerimientos estructurales para la realización de las funciones expuestas, y se entiende que existe una variedad de estructuras que pueden llevar a cabo la misma función que está relacionada con las estructuras expuestas, y que estas estructuras normalmente lograrán el mismo resultado.

B. COMPUESTOS

[0093] En un aspecto, la invención está relacionada con los compuestos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles como potenciadores de la actividad del mGluR4. En general, se contempla que cada derivado expuesto puede ser nuevamente sustituido de manera opcional. Asimismo, se contempla que cualquier derivado puede ser opcionalmente omitido de la invención. Se entiende que un compuesto expuesto puede ser proporcionado por los métodos expuestos. También se entiende que los compuestos expuestos pueden ser empleados en los métodos de utilización expuestos.

[0094] En un aspecto, la invención está relacionada con los compuestos que poseen una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde:

- X es seleccionado de S, CR⁵, N o NR⁵;
- X¹ es seleccionado de S, CR⁵, N o NR⁵;
- X² es seleccionado, de manera independiente, de S, CR⁵, N o NR⁵;
- X³ es C ó N;
- X⁴ es C ó N;
- m es 0, 1 ó 2;
- n es 1 ó 2;
- D, siempre que estuviera presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³;
- Y es seleccionado de N, NH o NR⁵;
- Z es N, NR⁵, CR⁵;
- W es seleccionado de S, O, NH o NR⁵;
- A es seleccionado de cicloalquilo C₃-C₁₂ ó cicloalquenilo C₃-C₁₂ ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C₃-C₁₂ ó heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N;
- R¹ es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (el cual podría tener un contenido de un anillo de C₃₋₈ miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con

uno o más R^4), OArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ;

R^2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo OC_{1-10} (el cual tendría un contenido de un anillo de C_{3-8} miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4), OArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ;

R^1 y R^2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C_3-C_{12} ó cicloalquenilo C_3-C_{12} ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C_3-C_{12} ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4 ;

R^3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$;

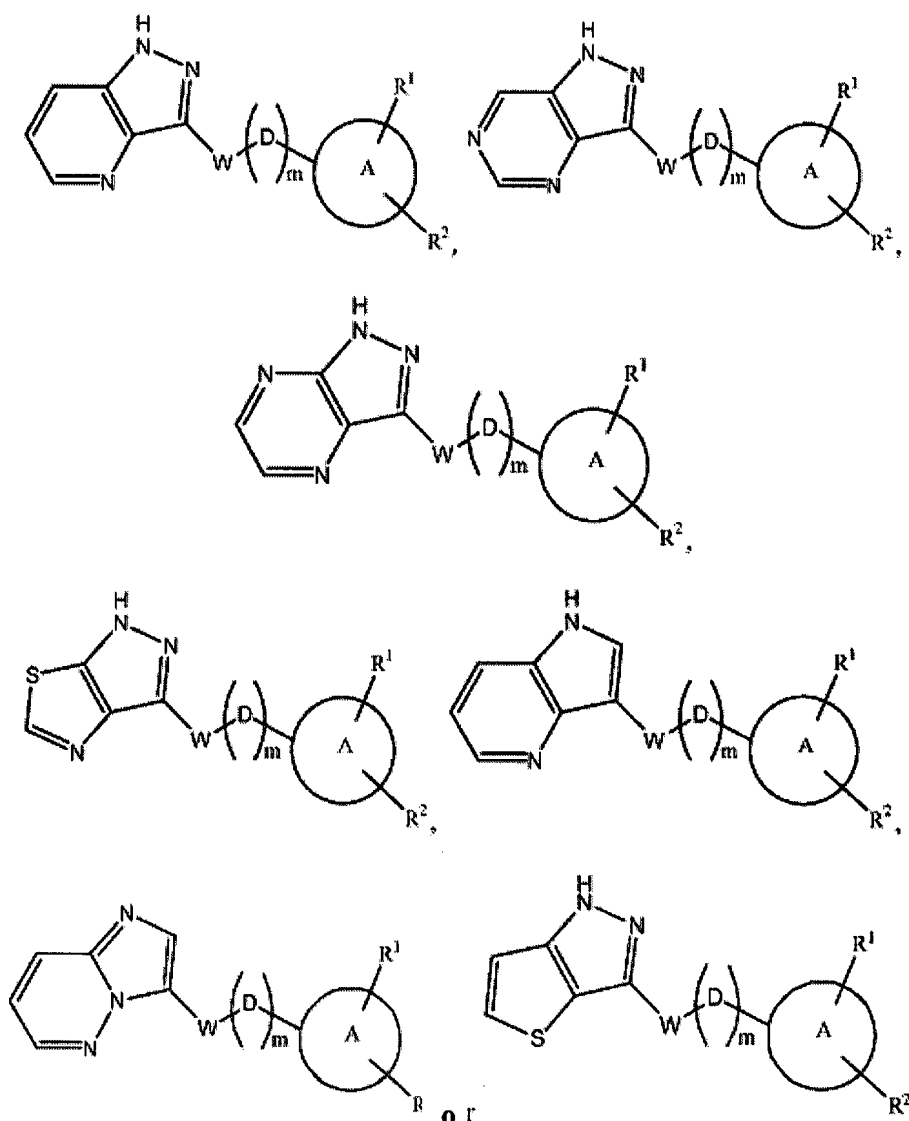
R^4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$;

R^3 y R^4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C_3-C_{12} ó cicloalquenilo C_3-C_{12} ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C_3-C_{12} ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ;

R^5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC_{1-10} (el cual podría tener un contenido de un anillo de C_{3-8} miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R^4), CN, CF_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0095] Asimismo, se han expuesto los compuestos de la siguiente fórmula:



[0096] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde n es 2.

[0097] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde X es N, S o CR^5 .

[0098] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde Y es N o NH.

[0099] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde Z es N, NR^5 o C.

[0100] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde W es NH o NR^5 .

[0101] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde X^1 es N o S.

[0102] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde X^2 y X^3 son C o N de manera independiente.

[0103] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde X^4 es C.

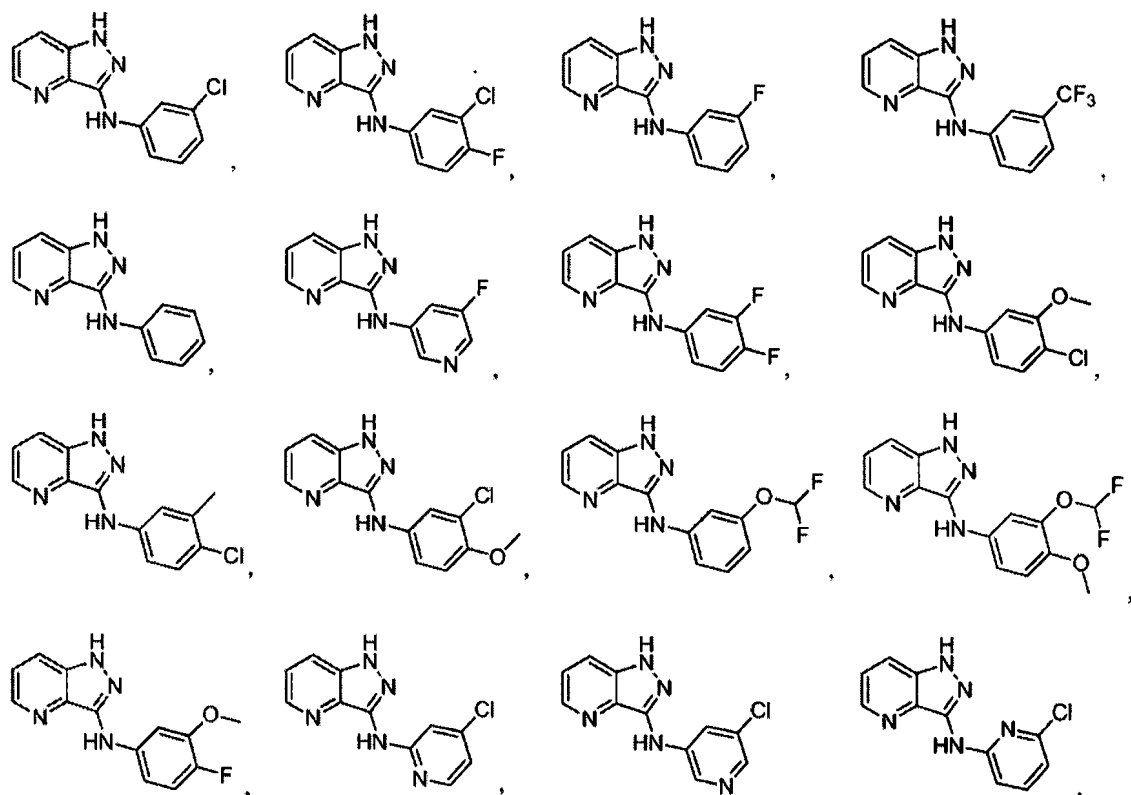
[0104] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde A es sustituida o no sustituida y seleccionada de fenilo, ciclohexano, pirazina, pirimidina, quinolina, tiazol o piridina.

WO 2011/100607

Página 35 de 102
PCT/US2011/024618

[0105] Asimismo, se han expuesto compuestos de la fórmula (I), donde R^1 y R^2 son, de manera independiente, hidrógeno, halógeno, metoxi, difluorometoxi, nitrilo, O-arilo, opcionalmente sustituido, O-heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, O-arilo u O-heteroarilo es opcionalmente sustituido con por lo menos un halógeno, por lo menos un metilo y/o CF_3 .

[0106] Asimismo, se han expuesto los siguientes compuestos de la fórmula (I):





162

MARÍA DEL CARMEN PIZARRO SABOGAL

CTP No. 0051

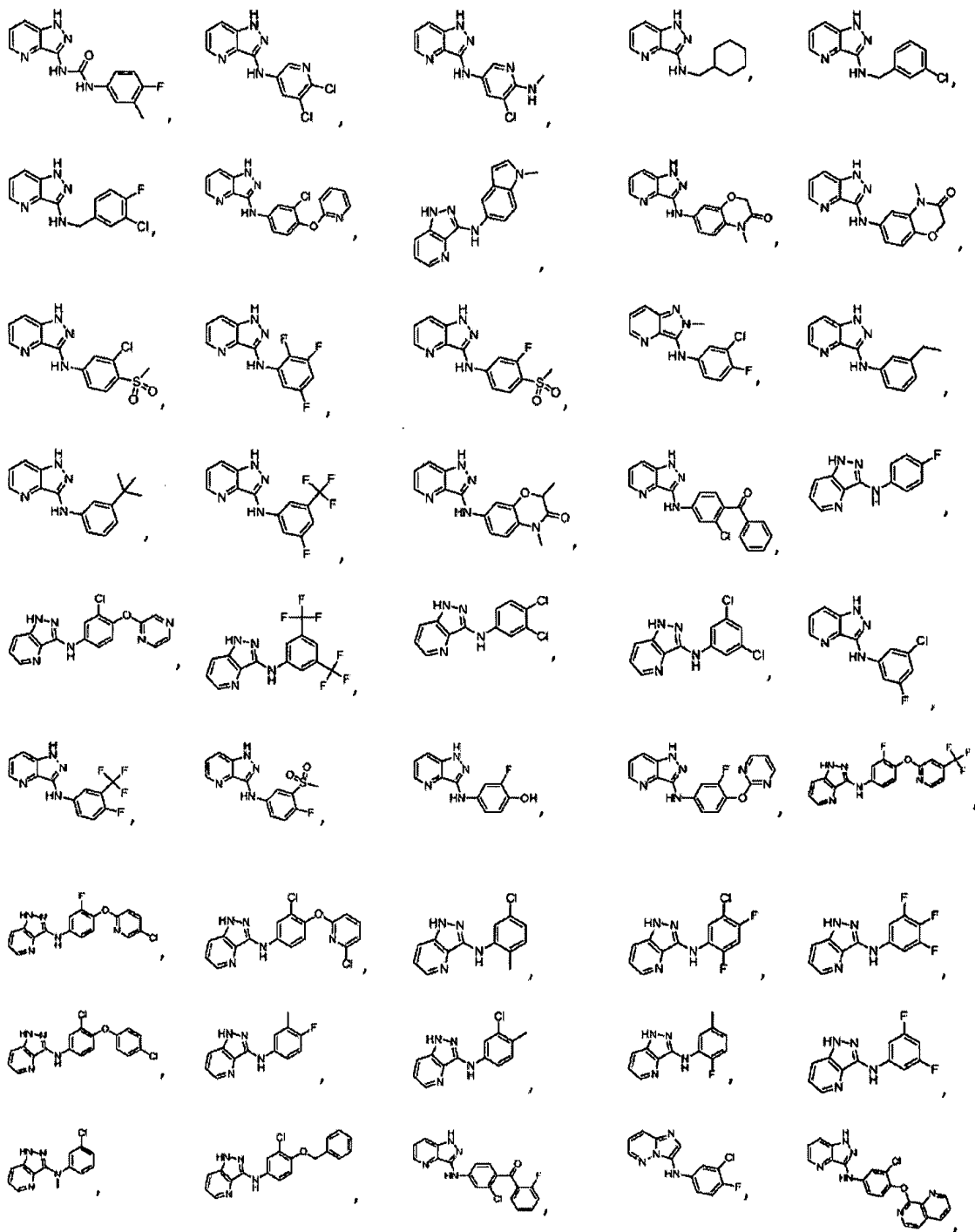
Traductora Colegiada Certificada

TRADUCCIÓN CERTIFICADA No. 0645-2012

WO 2011/100607

Página 37 de 102

PCT/US2011/024618

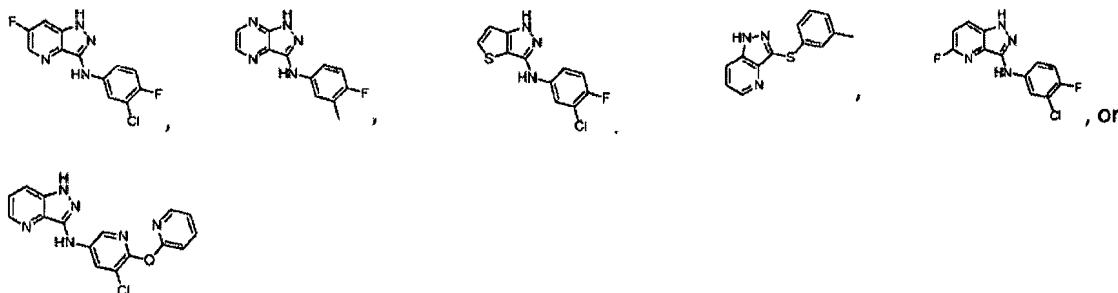


Las Begonias 552, Oficina 16, San Isidro

Teléfono: 2080860

e-mail: lexitrans@lexitrans.net

web: www.lexitrans.net



[0107] Los compuestos expuestos en el presente documento pueden incluir todas las formas de la sal, por ejemplo, sales de ambos grupos básicos, *inter alia*, aminas, así como sales de grupos ácidos, *inter alia*, ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos no limitativos de aniones que pueden formar sales con grupos básicos protonados: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato y demás similares. Los siguientes son ejemplos no limitativos de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos: amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto, lisina y demás similares.

[0108] Los análogos (compuestos) de la presente revelación son organizados en varias categorías con el fin de asistir al formulador en la aplicación de una estrategia sintética racional para la preparación de análogos que no son ejemplificados de manera expresa en el presente documento. La organización en categorías no implica un incremento o reducción de la eficacia de ninguna de las composiciones de materia descritas en el presente documento.

C. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0109] En un aspecto, la invención está relacionada con las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos expuestos. Es decir, una composición farmacéutica puede ser proporcionada incluyendo una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto expuesto o por lo menos un producto de un método expuesto y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0110] En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas expuestas contienen los compuestos expuestos (incluyendo la(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos) como un ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y, de manera opcional, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones instantáneas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, tópica y parental (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa). Sin embargo, la ruta más adecuada en cualquier caso determinado depende del huésped particular y la naturaleza y severidad de las condiciones por las que el ingrediente activo está siendo administrado. Las composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas, de manera conveniente, en forma de dosificación de unidad y preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el Área farmacéutica.

[0111] Según su uso en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" hacen referencia a las sales preparadas de ácidos o bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede ser preparada, de manera conveniente, de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen el aluminio, amonio, calcio, cobre (-ico y -oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (-ico y -oso), potasio, sodio, zinc y

las demás sales similares. De manera particular, las sales preferidas son el amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminos primarios, secundarios y terciarios, así como aminos cíclicos y aminos sustituidos como los aminos sustituidos sintetizados y de ocurrencia natural. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables de las que las sales pueden ser formadas incluyen resinas de intercambio de iones como por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N-N'-dibencil etilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y demás similares.

[0112] Según su uso en el presente documento, el término "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables" incluyen los ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y sales preparadas de las mismas, por ejemplo, ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, hidrobromico, hidrocórico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y demás similares. Se prefieren los ácidos cítrico, hidrobromico, hidrocórico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

[0113] En la práctica, los componentes de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de esta invención pueden ser combinados como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de conformidad con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parental (incluyendo intravenosa). Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser presentadas como unidades discretas adecuadas para administración oral como cápsulas, cachets o comprimidos, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Asimismo, las composiciones pueden ser presentadas como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación común establecidas anteriormente, los compuestos de la invención, y/o la(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos, también pueden ser administradas por medios de liberación controlada y/o dispositivos de entrega. Las composiciones pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, dichos métodos incluyen un paso de asociación del ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones son preparadas por medio de una mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos. El producto puede entonces ser formado de manera conveniente a la presentación deseada.

[0114] Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden ser incluidos en las composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos. El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Ejemplos de los portadores sólidos incluyen la lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de maní, aceite de oliva y agua. Ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

[0115] En la preparación de composiciones para la forma de dosificación oral, cualquier medio farmacéutico conveniente puede ser empleado. Por ejemplo, el agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservantes, agentes de coloración y demás similares pueden ser utilizados para formar preparaciones líquidas orales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que los portadores como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y demás similares pueden ser utilizados para formar preparaciones sólidas orales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferida por medio de las cuales se emplean los portadores farmacéuticos sólidos. De manera opcional, los comprimidos pueden ser recubiertos por medio de técnicas acuosas y no acuosas estándares.

[0116] Un comprimido que contiene la composición de esta invención puede ser preparado por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingrediente accesorios o adyuvantes. Los comprimidos compactados pueden ser preparados mediante la compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma de libre fluidez como polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden ser fabricados por medio del moldeo en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

[0117] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un compuesto de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como un ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y, de manera opcional, uno o más agentes o adyuvantes terapéuticos adicionales. Las composiciones instantáneas incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica y parental (incluyendo la subcutánea, intramuscular e intravenosa). Sin embargo, la ruta más adecuada en cualquier caso determinado dependerá del huésped particular y la naturaleza y severidad de las condiciones por las que el ingrediente activo está siendo administrado. Las composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas, de manera conveniente, en forma de dosificación de unidad y preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

[0118] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parental pueden ser preparadas como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Un surfactante puede ser incluido como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Asimismo, las dispersiones pueden ser preparadas glicerol, glicoles de polietileno líquido y mezclas de las mismas en aceites. Además, un preservante puede ser incluido para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

[0119] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen las soluciones o dispersiones acuosas estériles. Asimismo, las composiciones pueden adoptar la forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente fluida para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. Por ende, de preferencia deben ser conservadas contra la acción contaminante de microorganismos como las bacterias y hongos. El portador puede ser un medio solvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

[0120] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adoptar la una forma adecuada para uso tópico como por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvos secantes/sueltos, enjuagues bucales, gárgaras y demás similares. Además, las composiciones pueden adoptar una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden ser preparadas, utilizando un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por medio de métodos de procesamiento convencionales. A manera de ejemplo, una crema o ungüento es preparado por medio de la mezcla de material hidrofílico y agua, junto con aproximadamente 5% de peso a aproximadamente 10% de peso del compuesto, con el propósito de producir una crema o ungüento con una consistencia deseada.

[0121] Las composiciones de esta invención pueden adoptar una forma adecuada para la administración rectal donde el portador es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis de unidad. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente utilizados en el arte. Los supositorios pueden ser formados, de manera conveniente, primero mediante la mezcla de la composición con el(los) portador(es) derretido(s) o suavizado(s) seguido del enfriamiento y formación en moldes.

[0122] Además de los ingredientes del portador antes mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según fuese apropiado, uno o más ingredientes adicionales del portador como diluyentes, catalizadores, tampones (*búfers*), agentes saborizantes, aglutinantes, agentes de superficie activa, espesadores, lubricantes, preservantes (incluyendo antioxidantes) y demás similares. Asimismo, otros adyuvantes pueden ser incluidos para volver a la formulación isotónica con la sangre del recipiente pretendido. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también pueden ser preparadas en forma concentrada líquida o en polvo.

[0123] Se espera que una cantidad potenciada de un agonista del mGluR a ser administrada en combinación con una cantidad efectiva de un compuesto expuesto tenga una variación de aproximadamente 0.1 miligramo por kilogramo del peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día y se espera que sea menor que la cantidad que es requerida para proporcionar el mismo efecto al ser administrada sin una cantidad efectiva de un compuesto expuesto. Las cantidades de un agonista de mGluR co-administrado pueden ser determinadas por un experto en la materia.

[0124] En el tratamiento de padecimientos que requieren la potenciación de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, una dosis adecuada será generalmente de aproximadamente 0.01 a 500 mg al día, por kg del peso corporal del paciente y se puede administrar en dosis únicas o múltiples. De preferencia, el nivel de la dosis será de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; será mejor aún si fuera 0.5 a 100 mg/kg al día. Un nivel de dosis adecuado puede ser de aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg al día, aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg al día, o aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este rango, la dosis puede ser de 0.05 a 0.5, 0.5 a 5.0 o 5.0 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones son suministradas de preferencia en la forma de tabletas que contengan de 1.0 a 1000 miligramos de la sustancia activa, particularmente 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos de la sustancia activa para el ajuste sintomático de la dosis del paciente que recibirá el tratamiento. El compuesto puede ser administrado en un régimen de 1 a 4 veces al día, de preferencia una o dos veces al día. El régimen de la dosificación se puede ajustar para obtener la respuesta terapéutica óptima.

[0125] Sin embargo, se entiende que el nivel y la frecuencia específicos de la dosis específico para cualquier paciente en particular depende de una gama de factores. Tales factores incluyen edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Otros factores incluyen el periodo y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

[0126] Las composiciones farmacéuticas divulgadas se pueden componer igualmente de otros compuestos terapéuticamente activos, que con frecuencia se emplean en el tratamiento de los padecimientos patológicos que se mencionan arriba.

[0127] Se entiende que las composiciones divulgadas se pueden preparar a partir de los componentes divulgados. Asimismo, se entiende que las composiciones divulgadas se pueden utilizar en los métodos de uso divulgados.

[0128] Otras composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento, que consisten de uno o más de los potenciadores mGluR4 divulgados y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0129] Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellos que contienen una o más de las sustancias activas, además de un compuesto de la presente invención.

[0130] Las combinaciones que aparecen arriba incluyen combinaciones de un compuesto divulgado, no sólo con uno que otro compuesto activo, pero también con dos o más de otros compuestos activos. Asimismo, los compuestos activos se pueden usar en combinación con otros fármacos utilizados en la prevención, tratamiento, control, mejoramiento, o reducción del riesgo de enfermedades o padecimientos para los que los compuestos divulgados fueron útiles. Tales drogas pueden ser administradas por una vía y por una cantidad comúnmente usadas para ese fin, al mismo tiempo o de forma consecutiva con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa al mismo tiempo con uno o más de los otros fármacos, se da preferencia a una composición farmacéutica que contiene tales fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen una o más sustancias activas, en adición a un compuesto de la presente invención.

[0131] La relación del peso del compuesto de la presente invención con la segunda sustancia activa puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada sustancia. Por lo general, se empleará una dosis efectiva de cada uno. Por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación del peso del compuesto de la presente invención con el otro agente irá generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200 de preferencia. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otras sustancias activas estarán generalmente dentro del rango antes mencionado, pero en cada caso, se debería una utilizar una dosis efectiva de cada sustancia activa.

[0132] En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden ser administrados por separado o conjuntamente. Adicionalmente, la administración de un elemento puede ocurrir antes, al mismo tiempo o después de la administración de otro(s) agente(s).

[0133] En consecuencia, los compuestos para sujetos se pueden usar individualmente o en combinación con otros agentes cuyos beneficios en las indicaciones de sujeto son conocidos, u otros fármacos que afectan los receptores o enzimas que

aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia, o reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos divulgados. El compuesto para sujetos y el otro agente se pueden coadministrar, ya sea en terapia concomitante o en una combinación fija.

[0134] En un aspecto, el compuesto puede ser usado en combinación con agentes anti-Alzheimer, inhibidores beta-secretasa, inhibidores gamma-secretasa, inhibidores HMG-CoA reductasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos anti-amiloides. En otro aspecto, el compuesto para sujeto puede ser empleado en combinación con otros sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antisicóticos, agentes antiansiedad, ciclopironas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, menores tranquilizadores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatónicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas 5HT-2, y similares, tales como adinazolam, alobarbitol, alonimido, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbitol, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropion, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína de cloral, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepoxida, clorurato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midafur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehida, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, cuazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, Zolpidem, y sus sales y combinaciones, y similares, o el compuesto para sujeto pueden ser administrados conjuntamente con el uso de métodos físicos como aquellos que usan fototerapia o estimulación eléctrica.

[0135] Por otra parte, el compuesto puede ser usado en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor de decarboxilasa extracerebral selectivo como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos como el biperideno (opcionalmente como la sal de hidrocloreto o de lactato) y hidrocloreto de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores COMT como la entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas de receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptor NMDA, antagonistas de receptor de serotonina y agonistas de receptor de dopamina como el alantemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se agradecerá que el agonista de dopamina pueda estar en la forma de la sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrobromida de alantemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, hidrocloreto de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se usan comúnmente en una forma no salina.

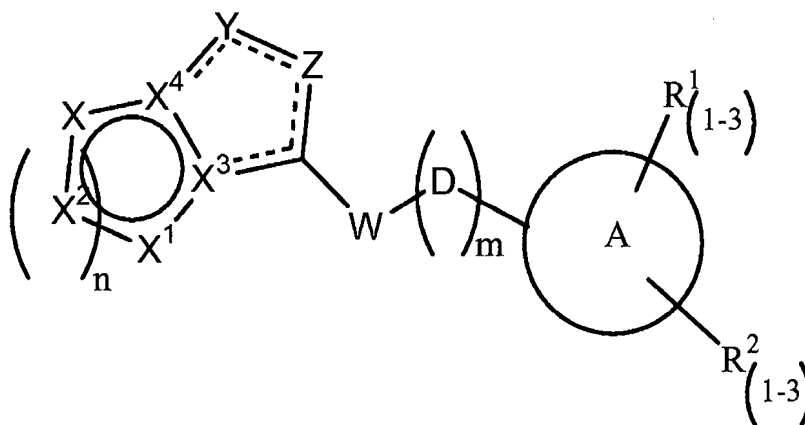
[0136] Por otra parte, el compuesto puede ser empleado en combinación con un compuesto de las clases de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona del agente neuroléptico. Ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Ejemplos adecuados de un butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de un difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de un indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se agradecerá que los agentes neurolépticos cuando se usen en combinación con el compuesto para sujeto puedan estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable como por ejemplo, el hidrocloreto de clorpromazina,

besilato de mesoridazina, hidrocloreto de tioridazina, maleato de acetofenazina, hidrocloreto de flufenazina, enato de flufenazina, decanoato de flufenazina, hidrocloreto de trifluoperazina, hidrocloreto de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y hidrocloreto de molindona. Ferfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona son usados comúnmente en una forma no salina. Por ejemplo, el compuesto para sujeto puede ser empleado en combinación con acetofenazina, alantemol, aripiprazol, amisuprida, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

[0137] En un aspecto, el compuesto puede ser empleado en combinación con un agente antidepresivo o ansiolítico, incluyendo los inhibidores de reabsorción de norepinefrina (incluyendo aminas tricíclicas terciarias y secundarias), inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (SSRI), inhibidores de oxidasa monoamina (MAOI), inhibidores reversibles de oxidasa de monoamina (RIMA), inhibidores de reabsorción de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas de factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas α -adrenoreceptores, antagonistas de receptor neurocinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, antagonistas o antagonistas 5-HT_{1A}, especialmente antagonistas parciales 5-HT_{1A}, y antagonistas de factor de liberación de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida; venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropiona, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxano, gepirona y ipsapirona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0138] En el tratamiento de condiciones que requieren la potenciación de la actividad de mGluR4, un nivel de dosis adecuado será generalmente de aproximadamente 0.01 a 500 mg por kg del peso corporal del paciente al día, que podrá ser administrado en dosis únicas o múltiples. De preferencia, el nivel de la dosis será de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; será mejor aún si fuera 0.5 a 100 mg/kg al día. Un nivel de dosis apropiado será aproximadamente de 0.01 a 250 mg/kg al día, aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg al día, o aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este rango, la dosis puede ser de 0.05 a 0.5, 0.5 a 5 o 5 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones son suministradas de preferencia en la forma de tabletas que contengan de 1.0 a 1000 miligramos de la sustancia activa, particularmente 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos de la sustancia activa para el ajuste sintomático de la dosis del paciente que recibirá el tratamiento. Los compuestos pueden ser administrados en un régimen de 1 a 4 veces al día, de preferencia una o dos veces al día. El régimen de la dosificación se puede ajustar para obtener la respuesta terapéutica óptima. Sin embargo, se entiende que el nivel y la frecuencia específicos de la dosis para cualquier paciente en particular podrá variar y dependerá de una gama de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y periodo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la enfermedad particular, y el huésped sometido a terapia.

[0139] En un aspecto, la invención se relaciona a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ es seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X² es independientemente seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, si estuviera presente, es CH₂, C³R⁴, CONH, o CONR³; Y es seleccionado de N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, o NR⁵; A es seleccionado de C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquenilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N; R¹ es seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo de miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado independientemente del hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un anillo de miembros C₃₋₈ que contenga C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), NR₃R₄, CR₃R₄, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizar opcionalmente para formar un anillo con miembros que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado del hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, arilo, bencilo, heteroaril, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ puede ciclizar opcionalmente para formar un anillo que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, aril, heteroaril, bencilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo con miembros que contenga C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), CN, CF₃; o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado farmacéuticamente aceptable; y un portador farmacéuticamente aceptable.

D. MÉTODOS DE USO DE COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

[0140] mGluR4 pertenece al grupo III subfamilia mGluR y está situado en ubicaciones predominantemente en presinapsis en el sistema nervioso central, donde funciona como un autoreceptor y heteroreceptor para regular la liberación de GABA y glutamato. Adicionalmente, mGluR4 también es expresado a un nivel bajo en algunas ubicaciones postsinápticas. mGluR4 es expresada en la mayoría de las regiones del

cerebro, particularmente en las neuronas reconocidas por jugar roles vitales en las siguientes funciones del SNC:

- a) Aprendizaje y memoria
- b) Regulación de movimientos voluntarios y otras funciones motoras
- c) Aprendizaje motriz
- d) Respuestas emocionales
- e) Formación de hábitos, incluyendo tareas repetitivas y procesos repetitivos de pensamiento
- f) Sistemas de recompensa
- g) Visión y olfato
- h) Funciones del cerebelo
- i) Alimentación y la regulación de hormonas del hipotálamo
- j) Sueño y vigilia

Como tal, mGluR4 juega un papel importante en la modulación de enfermedades y síndromes relacionados con el CNC, y enfermedades no relacionadas con el SNC o padecimientos similares; por ejemplo:

- a) Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, y otras enfermedades que involucren acinesia, bradiquinesia
- b) Disonía
- c) Enfermedades de Huntington y otros desórdenes que involucren movimientos involuntarios y discinesias
- d) Síndrome de Tourette y desórdenes de tics relacionados
- e) Trastorno obsesivo compulsivo y otros desórdenes de comportamiento repetitivo
- f) Adicciones (incluyendo abuso de drogas, desórdenes alimenticios)
- g) Esquizofrenia y otros desórdenes psicóticos
- h) Trastorno por estrés postraumático
- i) Desórdenes de ansiedad
- j) Efectos de la motricidad después del consumo de alcohol y otros desórdenes motrices inducidos por fármacos
- k) Compromiso de destino neurogénico y supervivencia neuronal
- l) Epilepsia
- m) Ciertos tipos de cáncer, por ejemplo, meduloblastoma
- n) Diabetes de tipo 2, y/u otros desórdenes metabólicos
- o) Mejora/bloqueo del gusto

[0141] Los compuestos divulgados pueden actuar como potenciadores de la actividad del receptor glutamato metabotrópico (mGluR4). En consecuencia, en un aspecto, los compuestos divulgados pueden ser usados para tratar uno o más desórdenes asociados con mGluR4 que deriven en disfunciones en un mamífero.

[0142] Los compuestos divulgados pueden ser utilizados como agentes individuales o en combinación con uno o más de los otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción de riesgo de las enfermedades, desórdenes y padecimientos mencionados anteriormente, para los que los compuestos de la fórmula I o los otros fármacos tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos es más seguro y más efectivo que cualquier fármaco utilizado individualmente. El(los) otro(s) fármaco(s) puede ser administrado por una vía y en una cantidad utilizada comúnmente, por lo tanto, de forma paralelo o consecutiva con un compuesto divulgado. Cuando un compuesto divulgado es usado paralelamente con uno o más de los otros fármacos, se dará la preferencia a una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria que contengan tales fármacos y el compuesto divulgado. Sin embargo, la terapia combinatoria también puede ser administrada en cronogramas que coincidan parcialmente. También se

ha previsto que la combinación de una o más sustancias activas y un compuesto divulgado será más eficaz que un único agente.

1. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[0143] Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de desórdenes neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato. En consecuencia, siempre que sea un método para tratar o prevenir un desorden en un sujeto que comprenda el paso de administración de al menos un compuesto divulgado al sujeto; al menos un compuesto farmacéutico divulgado; y/o al menos un producto divulgado en una dosis y cantidad efectivos para tratar un trastorno en el sujeto.

[0144] Asimismo, siempre que sea un método para el tratamiento de uno o más desórdenes neurológicos y/o psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un sujeto, que comprenda el paso de administrar al sujeto al menos un compuesto divulgado; al menos una composición farmacéutica divulgada; y/o al menos un producto divulgado en una dosis y cantidad efectiva para tratar un trastorno en el sujeto.

[0145] Los ejemplos de desórdenes asociados con disfunción de glutamato incluyen: desórdenes neurológicos y psiquiátricos, agudos y crónicos, tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía de bypass cardíaco e injertos cardíacos, derrame cerebral, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, daño ocular, retinopatía, desórdenes cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y desórdenes asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo jaquecas), incontinencia urinaria, tolerancia de sustancias, conducta adictiva, incluyendo la adicción a sustancias (incluyendo opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), abstinencia de dichas sustancias adictivas (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), obesidad, psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manías, trastornos bipolar), neuralgia del trigémino, pérdida de la audición, tinnitus, degeneración macular, vómito, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor severo, dolor incoercible, dolor neuropático y dolor postraumático), discinesia tardía, desórdenes del sueño (incluyendo narcolepsia), déficit de atención/trastorno de hiperactividad, trastorno de conducta, diabetes y otros trastornos metabólicos, alteración del gusto, y cáncer.

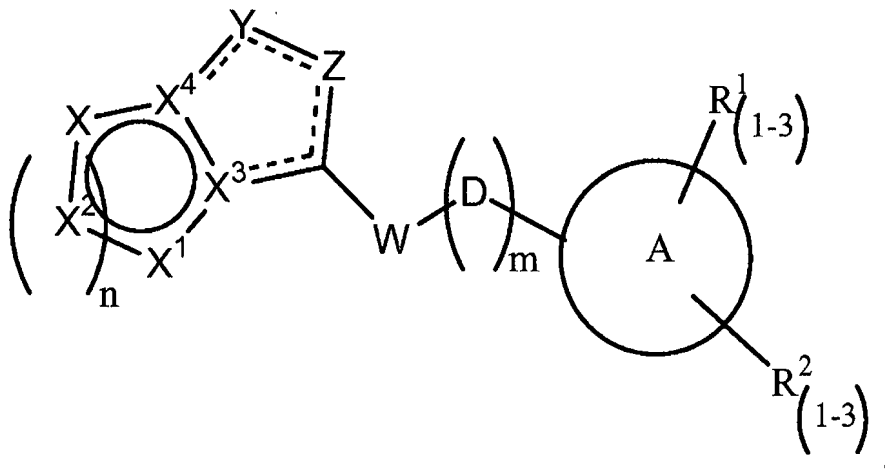
[0146] Los trastornos de ansiedad que puedan tratarse o prevenirse con las composiciones divulgadas en el presente documento incluyen trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo. Las conductas adictivas incluyen adicción a sustancias (incluyendo opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), abstinencia de dichas sustancias adictivas (incluyendo sustancias como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.) y tolerancia a sustancias.

[0147] Por lo tanto, en algunos aspectos del método divulgado, el desorden es demencia, delirio, trastornos amnésicos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, esquizofrenia, psicosis incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno sicótico breve, trastorno relacionado con

sustancias, trastornos de motricidad, epilepsia, corea, dolor, migraña, diabetes, distonía, obesidad, desórdenes alimenticios, edema cerebral, trastornos del sueño, narcolepsia, ansiedad, trastorno de afectividad, ataques de pánico, depresión unipolar, trastorno bipolar, depresión sicótica.

[0148] Asimismo, siempre que sea un método para tratar o prevenir la ansiedad, lo que comprende: administración a un sujeto de al menos un compuesto divulgado; al menos una composición farmacéutica divulgada; y/o al menos un producto divulgado en una dosis y cantidad efectiva para tratar un trastorno en el sujeto. Actualmente, la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) (1994, Asociación Americana de Psiquiatría, Washington, D.C.), constituye una herramienta de diagnóstico que incluye ansiedad y desórdenes afines, entre ellos: trastorno de pánico, con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad por enfermedad, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, y otro tipo de trastorno de ansiedad no especificado.

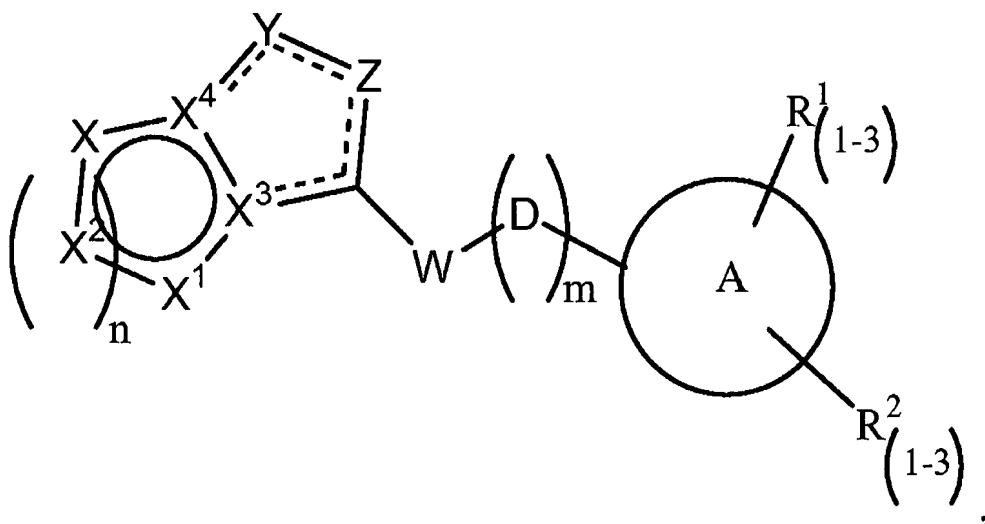
[0149] En un aspecto, la invención está relacionada con métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión u otras enfermedades asociadas con actividad de mGluR4 en un mamífero que comprenda el paso de administración al mamífero de al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectivos para tratar la disfunción en el mamífero, teniendo el compuesto una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ es seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X² es independientemente seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, si estuviera presente, es CH₂, C³R⁴, CONH, o CONR³; Y es seleccionado de N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, o NR⁵; A es seleccionado de C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquenilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N; R¹ es seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo de miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CON R³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado independientemente del hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un anillo de miembros C₃₋₈ que contenga C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o

$_2 \text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S(O)}_{0-2} \text{CR}^3\text{R}^4$, CN o CF_3 ; R^1 y R^2 pueden ciclizar opcionalmente para formar un anillo con miembros que comprenda $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4 ; R^3 es seleccionado del hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, arilo, bencilo, heteroaril, halógeno, CN , CF_3 , CONR^3R^4 , CO , $\text{S(O)}_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$; R^3 y R^4 puede ciclizar opcionalmente para formar un anillo que comprenda $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; R^5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, aril, heteroaril, bencilo, OC_{1-10} alquilo (que contendría un C_{3-8} anillo con miembros que contenga C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4), CN , CF_3 ; o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado farmacéuticamente aceptable, en una dosis y cantidad efectivas para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en el sujeto.

[0151] En un aspecto, la invención se relaciona como los métodos para potenciar la actividad de mGluR4 en al menos una célula que comprenda el paso de tener contacto con al menos una célula con al menos un compuesto que tenga una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR^5 , N o NR^5 ; X^1 es seleccionada de S, CR^5 , N o NR^5 ; X^2 es independientemente seleccionada de S, CR^5 , N o NR^5 ; X^3 es C o N; X^4 es C o N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, si estuviera presente, es CH_2 , C^3R^4 , CONH , o CONR^3 ; Y es seleccionado de N, NH o NR^5 ; Z es N, NR^5 , CR^5 ; W es seleccionado de S, O, NH, o NR^5 ; A es seleccionado de $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heterocicloalquilo o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heterocicloalquenilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N; R^1 es seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C_{1-10} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, OC_{1-10} alquilo (que contendría un C_{3-8} anillo de miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4), OAril (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , CONR^3R^4 , COCR^3R^4 , COAril (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $\text{S(O)}_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S(O)}_{0-2}\text{CR}^3\text{R}^4$, CN o CF_3 ; R^2 es seleccionado independientemente del hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C_{1-10} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo, OC_{1-10} alquilo (que contendría un anillo de miembros C_{3-8} que contenga C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R_4), OAril (opcionalmente sustituido con R^1 y R^2), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R^1 y R^2), NR_3R_4 , CR_3R_4 , CONR^3R^4 , COCR^3R^4 , COAril (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R^1 y R^2), $\text{S(O)}_{0-2}\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S(O)}_{0-2}\text{CR}^3\text{R}^4$, CN o CF_3 ; R^1 y R^2 pueden ciclizar opcionalmente para formar un

anillo con miembros que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado del hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, arilo, bencilo, heteroaril, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ puede ciclizar opcionalmente para formar un anillo que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, aril, heteroaril, bencilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo con miembros que contenga C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), CN, CF₃; o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado farmacéuticamente aceptable, en una cantidad efectiva para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en al menos una célula.

[0152] En ciertos aspectos, un sujeto, por ejemplo un mamífero o un humano, ha sido diagnosticado con la disfunción antes del paso de administración. En otros aspectos, un método divulgado también puede comprender el paso de identificar un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un humano, que necesite el tratamiento de una disfunción. En aspectos adicionales, un sujeto, por ejemplo un mamífero o un humano, ha sido diagnosticado con la necesidad de potenciación de la actividad del receptor mGluR4 antes del paso de administración. En otros aspectos, un método divulgado también puede comprender el paso de identificar un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un humano, que necesiten la potenciación de la actividad del receptor mGluR4. En aspectos adicionales, una célula (por ejemplo, una célula de mamífero o una célula humana) ha sido aislada de un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un humano, antes del paso de contacto. En otros aspectos, el contacto sucede vía administración a un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un humano.

[0153] En un aspecto, la invención se relaciona con los métodos para potenciar la actividad de mGluR4 en al menos una célula que comprenda el paso de tener contacto con al menos una célula con al menos un compuesto no divulgado en una cantidad efectiva para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en al menos una célula.

[0154] En un aspecto, la invención se relaciona con los métodos para potenciar la actividad de mGluR4 en un sujeto que comprenda el paso de administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto divulgado en una dosis y cantidad efectivas para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en el sujeto.

[0155] En un aspecto, la invención se relaciona con los métodos para el tratamiento de un desorden asociado con la disfunción de la neurotransmisión de mGluR4 u otra enfermedad en un mamífero, que comprenda el paso de administración al mamífero de al menos un compuesto divulgado en una dosis y cantidad efectivas para tratar un trastorno en el mamífero.

[0156] Los compuestos divulgados pueden ser usados para tratar una amplia gama de trastornos neurológicos y psiquiátricos y otras enfermedades asociadas con la disfunción de glutamato. Los ejemplos no limitativos de estas enfermedades incluyen los trastornos de la motricidad, incluyendo la acinesias y síndromes rígido acinéticos (incluyendo la enfermedad de Parkinson), distonía, epilepsia, corea, enfermedades neurodegenerativas como la demencia, enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, dolor, migrañas, diabetes, obesidad y trastornos alimenticios, trastornos del sueño incluyendo la narcolepsia, y trastornos de ansiedad o afectivos, incluyendo trastorno de ansiedad generalizado, ataques de pánico, depresión unipolar, trastorno bipolar, depresión sicótica, y trastornos afines, trastornos cognitivos incluyendo la demencia (asociados con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, derrame cerebral,

enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y otros padecimientos o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, esquizofrenia o psicosis incluyendo la esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno relacionado con sustancias, cáncer e inflamación (incluyendo esclerosis múltiple). De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los trastornos de la motricidad, los trastornos cognitivos, las enfermedades neurodegenerativas, la obesidad y el dolor son los de mayor importancia.

[0157] En un aspecto, los compuestos divulgados pueden ser usados para tratar o pueden ser un componente de una composición farmacéutica utilizada para tratar trastornos de la motricidad. Como tal, se divulga en el presente documento un método para tratar un trastorno de la motricidad, que comprenda el paso de la administración a un mamífero que necesite tratamiento de al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectivas para tratar un trastorno en el mamífero, donde el desorden seleccionado puede ser la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distonía, enfermedad de Wilson, corea, ataxia, balismo, acatisia, atetosis, bradiquinesia, rigidez, trastorno del equilibrio, ataxias heredadas tales como la ataxia de Friedreich, enfermedad de Machado-Joseph, degeneraciones espinocerebelosas, síndrome de Tourette y otros trastornos de tics, temblor esencial, parálisis cerebral, derrame cerebral, encefalopatía e intoxicación.

[0158] En otro aspecto, los compuestos divulgados pueden ser usados para tratar, o pueden ser un componente de una composición farmacéutica utilizada para tratar los trastornos cognitivos. Como tal, se divulga en el presente documento un método para tratar un trastorno cognitivo, que comprenda el paso de administración a un mamífero que necesite un tratamiento de al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectivas para tratar un trastorno en el mamífero, donde el desorden sea seleccionado de las siguientes enfermedades: demencia (asociadas con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, derrame cerebral, enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y otras enfermedades o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad. La cuarta edición (Revisada) del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (2000, Asociación Americana de Psiquiatría, Washington, D.C.), constituye una herramienta de diagnóstico de trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociados con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, derrame cerebral, enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y otras enfermedades o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

[0159] En otro aspecto, los compuestos divulgados pueden ser usados para tratar, o pueden ser un componente de una composición farmacéutica utilizada para trastornos neurodegenerativos. Como tal, se divulga en el presente documento un método para tratar un trastorno neurodegenerativo, que comprenda el paso de administración a un mamífero que necesite un tratamiento con al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectivas para tratar un trastorno en el mamífero.

[0160] En un aspecto adicional, los compuestos divulgados constituyen un método para tratar la esquizofrenia o la psicosis. Como tal, se divulga en el presente documento un método para tratar un trastorno relacionado con la esquizofrenia o la psicosis, que comprenda el paso de la administración a un mamífero que necesite tratamiento con al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectivas para tratar el trastorno en el mamífero, donde el trastorno relacionado a la esquizofrenia o la psicosis se selecciona de los siguientes tipos: paranoide, desorganizado, catatónico indiferenciado, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias. La cuarta edición (Revisada) del Manual

Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (2000, Asociación Americana de Psiquiatría, Washington, D.C.), constituye una herramienta de diagnóstico de c (*sic*), incluye paranoide, desorganizado, catatónico o indiferenciado, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno sicótico breve, trastorno sicótico inducido por sustancias.

[0161] Los compuestos de sujeto también sirven para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y padecimientos mencionados anteriormente en combinación con otros agentes, incluyendo un agonista de mGluR.

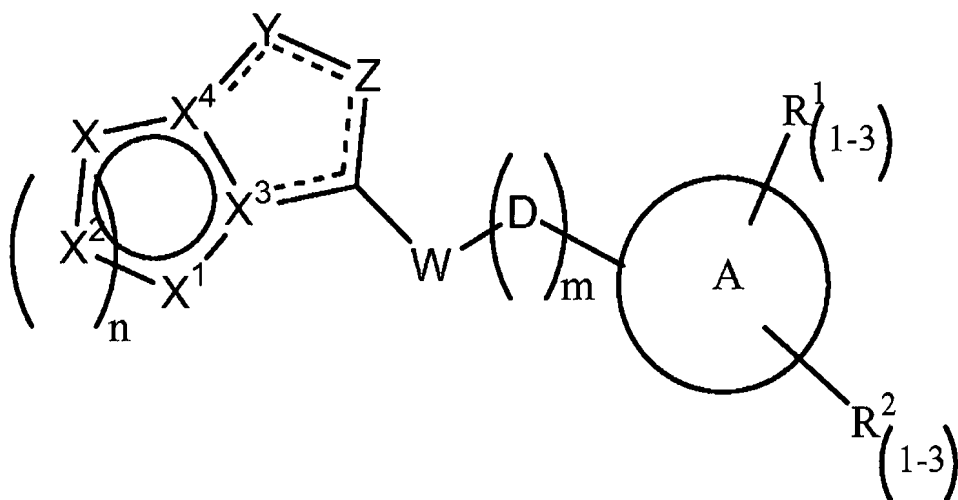
2. MÉTODOS DE COADMINISTRACIÓN

[0162] Los compuestos divulgados pueden ser usados como agentes únicos o en combinación con uno o más de los otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y padecimientos mencionados anteriormente en los que los compuestos de la fórmula I o los otros fármacos tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos es más segura y más efectiva que un único fármaco. El(los) otros fármaco(s) puede ser administrado por una vía y en una cantidad que sean de uso común, por lo tanto, de forma paralela o consecutiva con un compuesto divulgado. Cuando un compuesto divulgado es usado de forma paralela con uno o más de los otros fármacos, se dará preferencia a una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria que contenga tales fármacos y el compuesto. Sin embargo, la terapia combinatoria también puede ser administrada en cronogramas que coincidan parcialmente. También se ha previsto que la combinación de una o más sustancias activas y un compuesto divulgado puede ser más eficaz que un único agente.

[0163] En un aspecto, los compuestos pueden ser coadministrados con agentes anti-Alzheimer, inhibidores beta-secretasa, inhibidores gamma-secretasa, agonistas muscarínicos, potenciadores muscarínicos, inhibidores HMG-CoA reductasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y anticuerpos anti-amiloides. En otro aspecto, los compuestos pueden ser administrados en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antiespasmódicos, inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (SSRI), inhibidores de oxidasa monoamina (MAOI), antagonistas 5-HT₂, inhibidores GlyT1 y similares, incluyendo de manera enunciativa mas no limitativa: risperidona, clozapina, haloperidol, fluoxetina, prazepam, xanomelina, litio, fenobarbital y sus sales y sus combinaciones.

[0164] En un aspecto adicional, el compuesto para sujeto puede ser usado en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor de decarboxilasa extracerebral selectivo), anticolinérgicos como el biperideno, inhibidores COMT como la entacapona, antagonistas de receptor de adenosina A_{2a}, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptor NMDA, antagonistas de dopamina.

[0165] En un aspecto, la invención se relaciona como los métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades asociadas con la actividad de mGluR4 en un mamífero que comprenda el paso de coadministración al mamífero de al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectivas para tratar la disfunción en el mamífero, teniendo el compuesto una estructura representada por la fórmula (I):



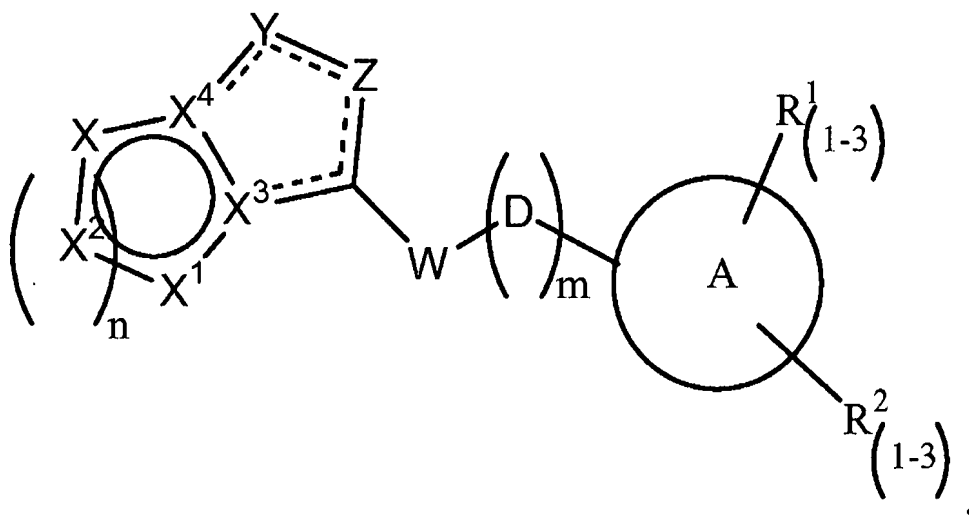
incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ es seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X² es independientemente seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, si estuviera presente, es CH₂, C³R⁴, CONH, o CONR³; Y es seleccionado de N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, o NR⁵; A es seleccionado de C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquenilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N; R¹ es seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo de miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CON R³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado independientemente del hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un anillo de miembros C₃₋₈ que contenga C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), NR₃R₄, CR₃R₄, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizar opcionalmente para formar un anillo con miembros que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado del hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, arilo, bencilo, heteroaril, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ puede ciclizar opcionalmente para formar un anillo que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, aril, heteroaril, bencilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo con miembros que contenga C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), CN, CF₃; o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado farmacéuticamente aceptable con un fármaco que tiene un efecto adverso conocido de aumento en la actividad del receptor del glutamato metabotrópico.

[0166] En un aspecto, la invención se relaciona como los métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades asociadas con la actividad de mGluR4 en un mamífero que comprenda el paso de coadministración al mamífero de al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectivas para tratar la

WO 2011/100607

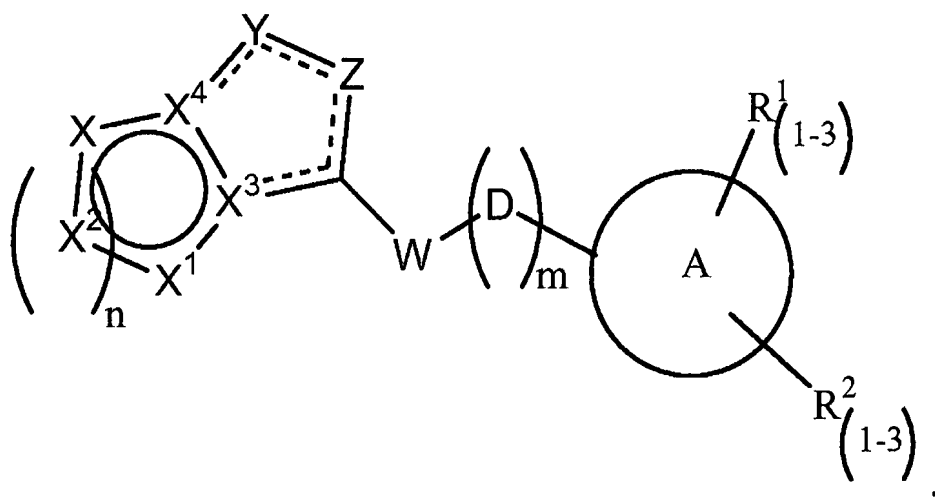
PCT/US2011/024618

disfunción en el mamífero, teniendo el compuesto una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ es seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X² es independientemente seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, si estuviera presente, es CH₂, C³R⁴, CONH, o CONR³; Y es seleccionado de N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, o NR⁵; A es seleccionado de C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalqueno o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o C₃-C₁₂ heterocicloalqueno o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N; R¹ es seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo de miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CON R³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado independientemente del hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un anillo de miembros C₃₋₈ que contenga C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), NR₃R₄, CR₃R₄, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizar opcionalmente para formar un anillo con miembros que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalqueno o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado del hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, arilo, bencilo, heteroaril, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ puede ciclizar opcionalmente para formar un anillo que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalqueno o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, aril, heteroaril, bencilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo con miembros que contenga C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), CN, CF₃; o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado farmacéuticamente aceptable con un fármaco que es conocido por tratar un trastorno asociado con el aumento en la actividad del receptor del glutamato metabotrópico.

[0167] En un aspecto, la invención se relaciona como los métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades asociadas con la actividad de mGluR4 en un mamífero que comprenda el paso de coadministración al mamífero de al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectivas para tratar la disfunción en el mamífero, teniendo el compuesto una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ es seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X² es independientemente seleccionada de S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, si estuviera presente, es CH₂, C³R⁴, CONH, o CONR³; Y es seleccionado de N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W es seleccionado de S, O, NH, o NR⁵; A es seleccionado de C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquenilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N; R¹ es seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo de miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CON R³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² es seleccionado independientemente del hidrógeno, halógeno, aril, heteroaril, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un anillo de miembros C₃₋₈ que contenga C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), OAril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), OHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), NR₃R₄, CR₃R₄, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COAril (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroaril (opcionalmente sustituido con R¹ y R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² pueden ciclizar opcionalmente para formar un anillo con miembros que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R³ es seleccionado del hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, arilo, bencilo, heteroaril, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ puede ciclizar opcionalmente para formar un anillo que comprenda C₃-C₁₂ cicloalquilo o C₃-C₁₂ cicloalquenilo o arilo o heteroarilo o C₃-C₁₂ heterocicloalquilo o un anillo de 3-8 miembros que comprenda C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄; R⁵ es seleccionado de hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, aril, heteroaril, bencilo, OC₁₋₁₀ alquilo (que contendría un C₃₋₈ anillo con miembros que contenga C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R₄), CN, CF₃; o su sal farmacéuticamente aceptable o su derivado farmacéuticamente aceptable con un fármaco que es conocido por tratar la disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades.

E. ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO

[0168] Los compuestos y composiciones descritos pueden ser evaluados por su capacidad para actuar como potenciadores de la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato, en especial en la actividad de mGluR4, por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, las células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas con mGluR4 humano o células HEK cotransfectadas con mGluR4 de rata y el canal de potasio rectificador interno (GIRK) regulado por proteína G se colocaron en placas de ensayo de fondo claro para el ensayo en un Lector de Placas Fluorométrico FDSS Hamamatsu. Las células fueron cargadas con tinción fluorescente sensible a Ca^{2+} o tinción sensible al talio y las placas se lavaron y colocaron en un lector de placas cinético adecuado. Para los ensayos de mGluR4 humano, se estableció un valor basal de fluorescencia durante 3-5 segundos, luego se añadieron a las células los compuestos descritos a continuación, y se midió la respuesta en las células. Aproximadamente dos y medio minutos más tarde, una concentración de agonista ortostérico de mGluR4 (por ejemplo, glutamato o L-AP4) que origina aproximadamente 20% (EC20) de la respuesta agonista máxima se añadió a las células, y se midió la respuesta. Dos minutos más tarde, una concentración de agonista de mGluR4 (por ejemplo, glutamato o L-AP4) que origina 80% (EC80) de la respuesta agonista máxima se añadió a las células, y se midió la respuesta. Para los experimentos con mGluR4/GIRK de rata, se estableció un valor basal durante aproximadamente cinco segundos, se añadieron los compuestos descritos, y, o bien se añadió una concentración EC20 o EC80 de agonista aproximadamente dos y medio minutos más tarde. La potenciación de la respuesta del agonista de mGluR4 por los compuestos descritos se observó como un aumento en la respuesta a la concentración EC20 de agonista en presencia del compuesto en comparación con la respuesta al agonista en ausencia de compuesto. De manera similar, el antagonismo de la respuesta del agonista de mGluR4 por los compuestos descritos se observó como una disminución en la respuesta a la concentración EC80 de agonista en presencia del compuesto en comparación con la respuesta al agonista en ausencia de compuesto.

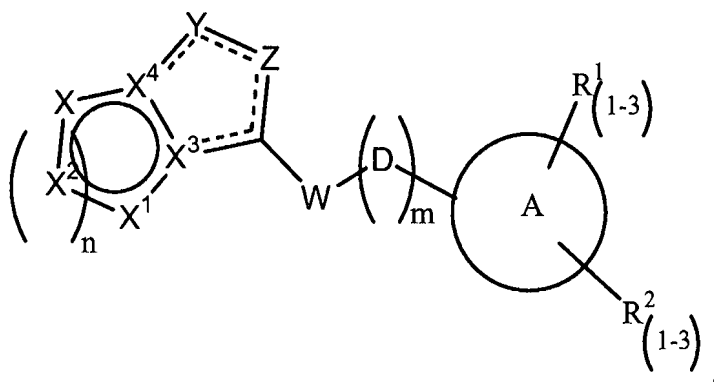
[0169] El ensayo descrito anteriormente se operó de dos modos. En el primer modo, se añade diversas concentraciones de los compuestos descritos a las células, seguido por una sola concentración fija de agonista. Si el compuesto actúa como potenciador, un valor EC_{50} para la potenciación y un máximo de potenciación por el compuesto a esta concentración de agonista está determinado por el ajuste de curva no lineal. Si el compuesto actúa como un antagonista no competitivo, un valor de IC_{50} está determinado por el ajuste de curva no lineal. En el segundo modo, varias concentraciones fijas de los compuestos descritos se añaden a diversos pocillos de una placa, seguido por varias concentraciones de agonista para cada concentración de compuesto descrito. Los valores EC_{50} para el agonista en cada concentración de compuesto se determinan por ajuste de la curva no lineal. Una disminución en el valor EC_{50} del agonista con concentraciones crecientes del compuesto de muestra (un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de concentración de agonista-respuesta) es una indicación del grado de potenciación de mGluR4 a una concentración dada del compuesto de muestra. Una disminución en la respuesta máxima del agonista con concentraciones crecientes de los compuestos de muestra, con o sin un desplazamiento hacia la derecha en la potencia del agonista, es una indicación del grado de antagonismo no competitivo en mGluR4. El segundo modo también indica si los compuestos de muestra también afectan a la respuesta máxima de mGluR4 a agonistas.

[0170] En particular, se halló que los compuestos de los siguientes ejemplos que tenían actividad potenciadora del receptor mGluR4 en los ensayos antes mencionados, generalmente con un valor EC_{50} para la potenciación de menos de aproximadamente 10 μM . Un aspecto de los compuestos descritos tienen actividad en la potenciación de receptores mGluR4 de rata y humano con un valor EC_{50} para la potenciación de menos de

aproximadamente 500 nM. Asimismo estos compuestos causaron un desplazamiento a la izquierda del valor EC_{50} agonista de más del triple. Estos compuestos son moduladores alostéricos positivos (potenciadores) de mGluR4 humano y de rata y fueron selectivos para mGluR4 en comparación con los otros siete subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato.

F. FABRICACIÓN DE UN FÁRMACO

[0171] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para la fabricación de un fármaco para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero que comprende la combinación de un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (I):



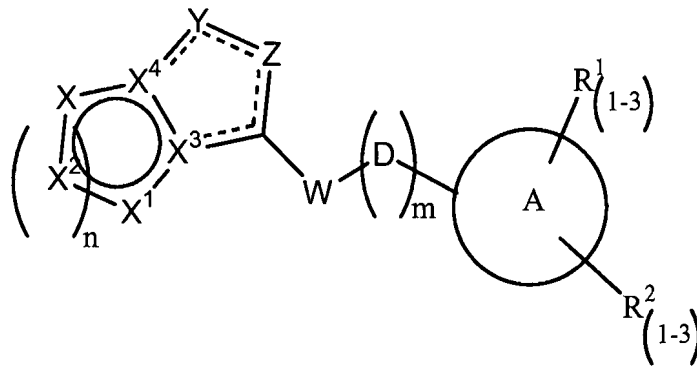
incluyendo donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH, o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), CN, CF₃; o sus sales

farmacéuticamente aceptables o sus derivados farmacéuticamente aceptables con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0172] Por ende, los compuestos y composiciones descritos se pueden dirigir también a un método para la fabricación de un fármaco para potenciar la actividad del receptor de glutamato (por ejemplo, el tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y/o psiquiátricos y otros estados de enfermedad asociados con la disfunción de glutamato) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) lo cual comprende la combinación de uno o más compuestos, productos o composiciones descritos con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

G. USOS DE LOS COMPUESTOS

[0173] En un aspecto, la invención se refiere a los usos de un compuesto para potenciar la actividad del receptor de mGluR4 en mamíferos, en donde el compuesto tiene una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH, o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o

WO 2011/100607

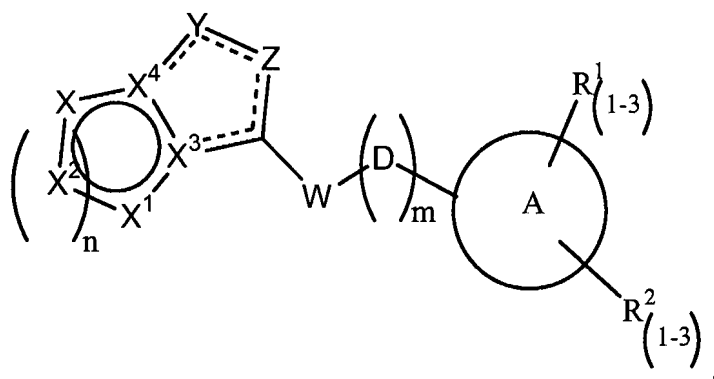
PCT/US2011/024618

más R⁵; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), CN, CF₃; o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

[0174] Los usos descritos para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero puede también dirigirse para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos, por ejemplo, trastornos neurológicos y psiquiátricos y otros estados patológicos asociados con la disfunción de glutamato (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson) en un paciente, por ejemplo, mamífero o humano.

H. JUEGOS

[0175] En un aspecto, la invención se refiere a juegos (kits) que comprenden un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (I):



incluyendo donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH, o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, Alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o

más R5; R5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), CN, CF₃; o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados farmacéuticamente aceptables, y uno o más fármacos que tienen un conocido efecto secundario de aumentar la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato, un fármaco conocido para tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato, y/o un fármaco conocido para el tratamiento de la disfunción de la neurotransmisión y otros estados patológicos.

[0176] En diversos aspectos, los juegos pueden comprender los compuestos, composiciones, y/o productos descritos coenvasados, coformulados y/o coentregados con otros componentes. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un distribuidor de fármacos, un médico o un farmacéutico puede proporcionar un juego que comprende las presentaciones orales descritas y otro componente para su entrega a un paciente.

[0177] En otros aspectos, los juegos pueden comprender uno o más de otros componentes (por ejemplo, uno o más fármacos que tienen un conocido efecto secundario de aumentar la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato, un fármaco conocido para el tratamiento de un trastorno asociado con el aumento de la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato, y/o un fármaco conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad) y las instrucciones para la coadministración a un paciente con uno o más de los compuestos, composiciones y/o productos descritos. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un distribuidor de fármacos, un médico, o un farmacéutico pueden proporcionar un juego que comprende uno o más de otros componentes (por ejemplo, uno o más fármacos que tiene un conocido efecto secundario de aumentar la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato, un fármaco conocido para tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato, y/o un fármaco conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad) y las instrucciones para la coadministración a un paciente con uno o más de los compuestos, composiciones y/o productos descritos.

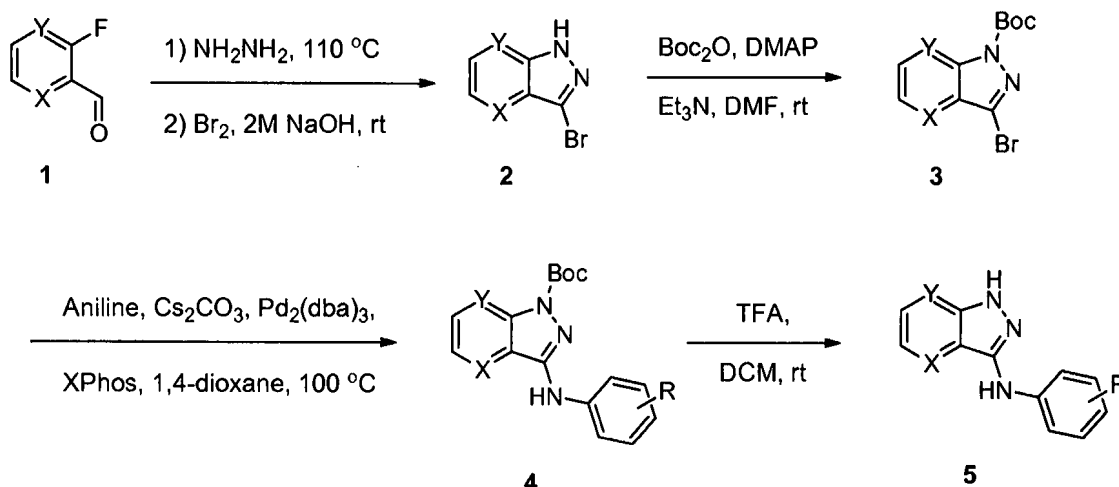
I. EXPERIMENTAL

[0178] Los ejemplos siguientes se presentan con el fin de proporcionar a los expertos en la técnica información y descripción completas de cómo se realizan y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en este documento, y están destinados a ser simplemente ejemplos de la invención y no están destinados a limitar el alcance de lo que los inventores consideran en su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero algunos errores y desviaciones deben ser contabilizados. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o se encuentra a temperatura ambiente, y la presión está en o cerca de la presión atmosférica.

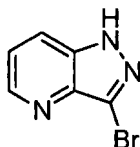
[0179] Varios métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes ejemplos. Los materiales de partida y los productos intermedios necesarios están en algunos casos comercialmente disponibles, o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos de la literatura o ilustrados en este documento. Todos los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en un espectrofotómetro Varian Inova 400 (400 MHz) o Varian Inova 500 (500 MHz). Los desplazamientos de los químicos ¹H se expresan en valores de δ en ppm campo abajo a partir de Me₄Si como estándar interno en CDCl₃. Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, br = ancho, m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz). Los desplazamientos de

químicos ^{13}C se expresan en valores δ en ppm con el pico de carbono CDCl_3 a 77.23 ppm. Se obtuvieron los espectros de masa de baja resolución en un MSD HP1100 con ionización por electroatomización. Los espectros de masa de alta resolución se registraron en un espectrómetro de masa de resonancia de ciclotrón de iones con transformada de Fourier Bruker Daltonics 3T (FT/ICR) con ionización por electroatomización. Se realizó la cromatografía analítica de capa fina en placas 60-F de gel de sílice de 0.25 mm con Reactivo EM. Se realizó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) analítica en un HP1100 con detección UV a 214 nm y 254 nm junto con detección de ELSD, LC/MS (J-Sphere80-C18, 3.0 x 50 mm, gradiente 4.1 min, 5% [TFA/ CH_3CN al 0.05%]:95% [TFA/ H_2O al 0.05%] a 100% [TFA/ CH_3CN al 0.05%]. Se realizó la purificación preparativa en un sistema de purificación de HP1100 personalizado (referencia 16) con recolección accionada con detección de masa. Los solventes para la extracción, lavado y cromatografía fueron de grado HPLC. Se adquirió N-Boc-p-fenilendiamina de Fluka y 1,2-benzenedisulfonil dicloruro de TCI America. Todos los demás reactivos fueron adquiridos de Aldrich Chemical Co. y se utilizaron sin purificación.

Esquema General



Generalidades. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro AMX Bruker NMR de 400 MHz. Se informan los desplazamientos químicos de ^1H en valores de δ en ppm campo abajo con el disolvente deuterado como estándar interno. Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, br = ancho, m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz). Los espectros de masa de baja resolución se obtuvieron en un espectrómetro de masa Agilent 1200 serie 6130 con ionización por electroatomización. Los espectros de masa de alta resolución se registraron en un sistema Waters Q-TOF API-US con ionización por electroatomización. Se realizó la cromatografía analítica de capa fina en placas 60-F de gel de sílice de 0.25 mm con Reactivo EM. Se realizó la HPLC analítica en un Agilent serie 1200 con detección UV a 214 nm y 254 nm junto con detección de ELSD. LC/MS: (Phenomenex-C18, 2.1 x 30 mm, gradiente 1 min, 7% [TFA/CH₃CN al 0.1%]:93% [TFA/H₂O al 0.1%] a 95% [TFA/CH₃CN al 0.1%]). Se realizó la purificación preparativa en un sistema de purificación de HP1100 personalizado (referencia 16) con recolección accionada con detección de masa. Los solventes para la extracción, lavado y cromatografía fueron de grado HPLC. Todos los reactivos se adquirieron de Aldrich Chemical Co. y se utilizaron sin purificación.

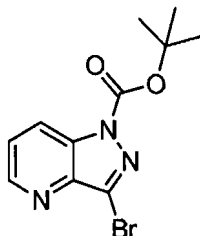


3-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2). Una mezcla de 3-fluoro-2-formilpiridina (1) (1.02 g, 8.15 mmol) e hidrazina anhidra (2 ml) se calentó a 110°C. Después de 16 h, la reacción se vertió sobre agua y hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas recolectadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite de color pardo oscuro.

LCMS: $R_T = 0.102$ min, > 98% @ 254 nm, $m/z = 120.2$ [M + H]⁺.

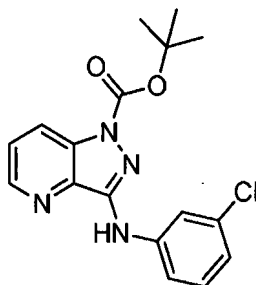
El residuo bruto se disolvió en NaOH 2M (10 ml) y se añadió por goteo una solución de Br₂ (0.2 ml) en NaOH 2M (5 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se añadió NaHSO₃ (acuoso) (1 ml), seguido por 4N HCl (~6 ml). Se recolectó un sólido precipitado por filtración y se secó al aire proporcionando un sólido de color blanquecino (463 mg, rendimiento 29% en 2 pasos).

LCMS: $R_T = 0.270$ min, > 98% @ 254 nm, $m/z = 200.0$ [M + H]⁺.



terc-butilo 3-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-1-carboxilato (3). A una solución de **2** (1.0 g, 5.05 mmol), DMAP (10 mg) y Et₃N (0.88 ml, 6.31 mmol) en DMF seca (20 ml) se añadió a temperatura ambiente B_{oc}2O (1.39 ml, 6.06 mmol). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la reacción se añadió a EtOAc: H₂O (1:1, 200 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado **3** (1.3 g, 88% de rendimiento). El material fue tomado sin purificación adicional.

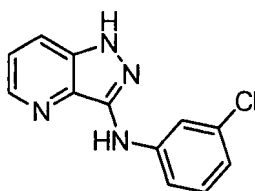
LCMS: R_T = 0,793 min, > 98% @ 254 nm, *m/z* = 298.2 [M + H]⁺.



terc-butil 3-((3-clorofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-1-carboxilato (4). Una mezcla de **3** (505 mg, 1.7 mmol), CS₂CO₃ (1.1 g, 3.4 mmol), Pd₂(dba)₃ (119 mg, 0.13 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (XPhos) en un matraz de fondo redondo de 50 ml se sometió a la evacuación y la purga (3 x con argón). Se añadió una solución de 3-cloroanilina (0.20 ml, 1.87 mmol) en 1,4-dioxano (0.1 M). La mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 12 horas, la reacción se añadió a EtOAc:H₂O (1:1; 250 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido bruto.

El material fue tomado con el siguiente paso.

Ejemplo 1: N-(3-clorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



N-(3-clorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina. El residuo bruto se disolvió en DCM (20 ml) a 0°C y se añadió TFA (2 ml). Se retiró el baño de hielo. Después de 30 minutos adicionales, se retiró el solvente bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna líquida de fase inversa (35-65% de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0.1%) para producir un sólido anaranjado (0.29 g, 70% en dos etapas).

Para obtener la sal de HCl del compuesto original, el sólido TFA (**5**) se añadió a DCM: NaHCO₃ (sal acuosa) (1:1, 150 ml) y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Posteriormente, el compuesto del título se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió HCl 4M a 0°C en 1,4-dioxano (1 ml). Después de 10 minutos, se retiró el baño

WO 2011/100607

PCT/US2011/024618

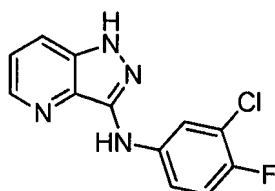
de hielo. Se formó un precipitado después de 30 minutos. El solvente se retiró a presión reducida para producir sal de N-(3-clorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina.

LCMS: $R_T = 0.734$ min, > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 245.2$ [M + H]⁺.

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.50 (br s, 1 H), 8.48 (d, 1 H, *J* = 3.6 Hz), 7.98-7.97 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.54 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 7.25 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 8.0 Hz), 6.84 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.2 Hz).

HRMS, calculado para C₁₂H₁₀N₄Cl [M + H]⁺, 245.0594; se halló 245.0589.

Ejemplo 2: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



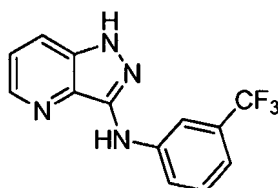
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina(XX). Siguiendo un procedimiento similar a (5), se obtuvo N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina como un sólido anaranjado (61% de rendimiento).

LCMS: $R_T = 0.753$ min, > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 263.1$ [M + H]⁺.

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.55 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.11 a 8.10 (m, 1 H), 7.99 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.66 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.30 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 8.8 Hz).

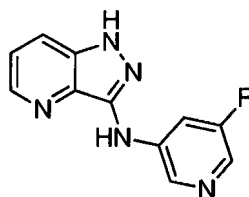
HRMS, calculado para C₁₂H₉N₄FCI [M + H]⁺, 263.0500; se halló 263.0499.

Ejemplo 3: N-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



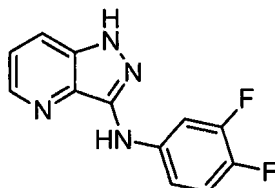
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 279.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 4: N-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



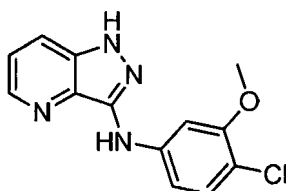
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 230.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 5: N-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



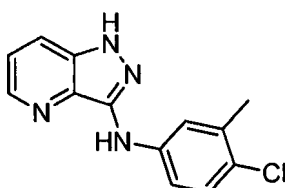
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 247.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 6: N-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



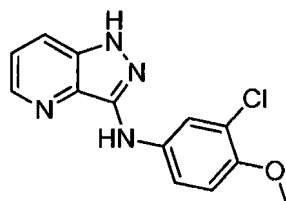
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 275.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 7: N-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



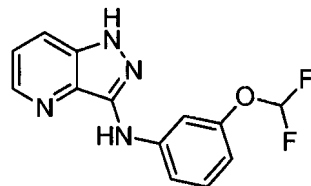
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 259.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 8: N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



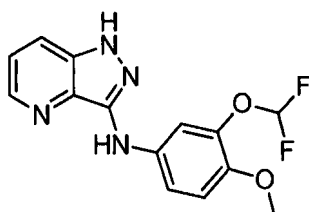
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 275.1$ [M + H]⁺.

Ejemplo 9: N-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



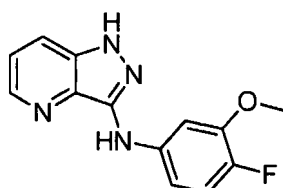
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 277.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 10: N-(3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



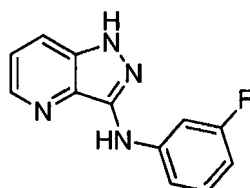
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 307.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 11: N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



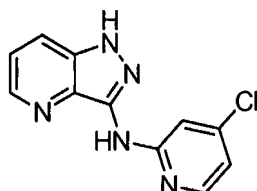
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 259.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 12: N-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



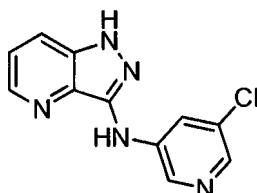
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 229.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 13: N-(4-cloropiridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 246.2$ [M + H]⁺.

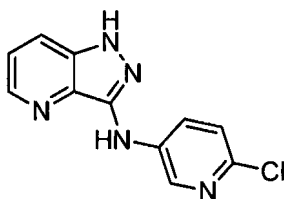
Ejemplo 14: N-(5-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



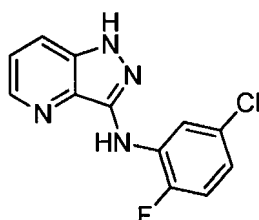
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 246.2$ [M + H]⁺.

Ejemplo 15: N-(6-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina

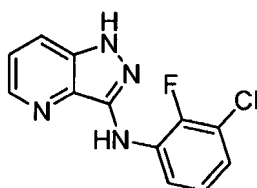
WO 2011/100607

Página 68 de 102
PCT/US2011/024618LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 246.2$ $[M + H]^+$.

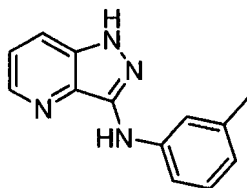
Ejemplo 16: N-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina

LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 263.2$ $[M + H]^+$.

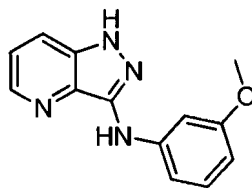
Ejemplo 17: N-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina

LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 263.2$ $[M + H]^+$.

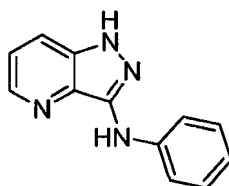
Ejemplo 18: N-(m-tolil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina

LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 225.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 19: N-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina

LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 241.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 20: N-fenil-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina

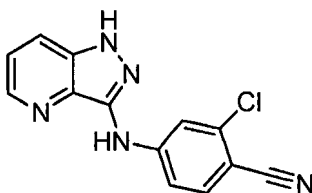


WO 2011/100607

Página 69 de 102
PCT/US2011/024618

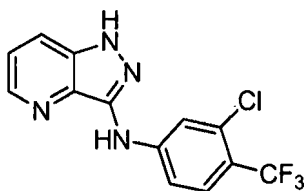
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 211.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 21: 4-((1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino)-2-clorobenzonitrilo



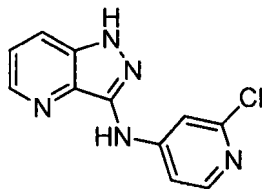
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 270.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 22: N-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



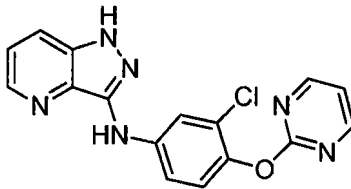
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 313.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 23: N-(2-cloropiridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



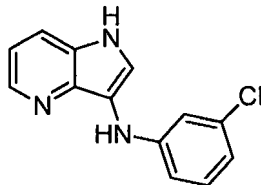
LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 246.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 24: N-(3-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina



LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 339.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo 25: N-(3-clorofenil)-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-3-amina



LCMS: > 98% @ 220 y 254 nm, $m/z = 244.2$ $[M + H]^+$.

Ejemplo	Fórmula	Peso Molecular	EC ₅₀ (nM)
1	C ₁₂ H ₈ ClFN ₄	262.67	138
2	C ₁₂ H ₉ ClN ₄	244.68	33
3	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₄	278.233	145
4	C ₁₁ H ₈ FN ₅	229.213	9180
5	C ₁₂ H ₈ F ₂ N ₄	246.216	644
6	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O	274.706	1110
7	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄	258.706	164
8	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O	274.706	282
9	C ₁₃ H ₁₀ F ₂ N ₄ O	276.242	254
10	C ₁₄ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₂	306.267	885
11	C ₁₃ H ₁₁ FN ₄ O	258.251	1030
12	C ₁₂ H ₉ FN ₄	228.225	584
13	C ₁₁ H ₈ ClN ₅	245.668	284
14	C ₁₁ H ₈ ClN ₅	245.668	353
15	C ₁₁ H ₈ ClN ₅	245.668	5500
16	C ₁₂ H ₈ ClFN ₄	262.67	116
17	C ₁₂ H ₈ ClFN ₄	262.67	623
18	C ₁₃ H ₁₂ N ₄	224.261	51.4
19	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	240.261	169
20	C ₁₂ H ₁₀ N ₄	210.235	1440
21	C ₁₃ H ₈ ClN ₅	269.689	93
22	C ₁₃ H ₈ ClF ₃ N ₄	312.678	2150
23	C ₁₁ H ₈ ClN ₅	245.668	1490
24	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₆ O	338.751	116
25	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃	243.692	6360

Ejemplo	Fórmula	Nombre	LCMS	EC ₅₀ (nM)
26	C ₁₁ H ₇ ClFN ₅	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-d] pirimidin-3-amina	R _T = 0.645 min, <i>m/z</i> = 264 [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	3070
27	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₈ O	N-(3-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-N-(pirimidin-2-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.767 min, <i>m/z</i> = 417.1 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm.	9070
28	C ₁₁ H ₇ ClFN ₅	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazolo [3,4-b] pirazin-3-amina	R _T = 0.746 min, <i>m/z</i> = 264.1 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm.	156
29	C ₁₅ H ₂₂ N ₄	N-(4-isopropilciclohexil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 1.02 min., <i>m/z</i> = 259.3 [M + H]; > 98% @ 215 nm y ELSD	5220
30	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₆ O	N-(5-cloro-6-morfolinopiridin-3-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.77 min, > 98% @ 254 nm	2380
31	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₆	N-(5-cloro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.71 min, <i>m/z</i> = 315 [M + H], 95% @ 254 nm	1550
32	C ₁₀ H ₇ ClN ₆	N-(6-cloropirazin-2-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	<i>m/z</i> = 247.1 [M + H], > 98% @ 215 nm, 254 y ELSD	9990
33	C ₁₂ H ₁₁ N ₅	N-(5-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.441 min, <i>m/z</i> = 226.2 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm.	7380
34	C ₁₁ H ₇ ClFN ₅	N-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.603 min, <i>m/z</i> = 264.2 [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	597
35	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	3-(4-((1 H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino)-2-clorofenil)-5-(terc-butil)-1-metilimidazolidina-2,4-diona	R _T = 0.94 min, <i>m/z</i> = 412 [M + H]; 90% @ 254 nm	753
36	C ₁₂ H ₉ ClN ₄ O	4-((1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino)-2-clorofenol	R _T = 0.592 min, <i>m/z</i> = 261.1 [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	217
37	C ₁₄ H ₁₄ N ₄	N-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	<i>m/z</i> = 239.1 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm.	177
38	C ₂₀ H ₁₂ ClF ₃ N ₄ O	(4-((1 H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il)amino)-2-clorofenil) (3-(trifluorometil)fenil) metanona	<i>m/z</i> = 417.0 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm	3880
39	C ₁₀ H ₈ N ₆	N-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	<i>m/z</i> = 213.2 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm	8990

40	C ₁₅ H ₁₁ N ₅	N-(1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) quinolin-3-amina	R _T = 0.495 min, m/z = 262.2 [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	961
41	C ₁₀ H ₆ ClFN ₄ S	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-d] tiazol-3-amina	R _T = 0.647 min, m/z = 269.2 [M + H]; > 97% @ 220 y 254 nm	1180
42	C ₁₂ H ₇ Cl ₃ N ₄	N-(3,4,5-triclorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.831 min, m/z = 313.0 [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	721
43	C ₁₂ H ₇ Cl ₂ FN ₄	N-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.807 min, m/z = 297.0 [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	410
44	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O	1-(3,4-dimetilfenil)-3-(1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il)urea	m/z = 282.2 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm	12800
45	C ₉ H ₇ N ₅ S	N-(1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) tiazol-2-amina	m/z = 218.1 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm	10000
46	C ₁₄ H ₁₂ FN ₅ O	1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il)urea	m/z = 286.0 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm	6840
47	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ N ₅	N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.86 min, m/z = 281 [M + H]; > 98% @ 254 nm	1020
48	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₆	3-cloro-N2-metil-N5-(1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) piridina-2,5-diamina	R _T = 0.52 min, m/z = 275 [M + H]; > 98% @ 254 nm	6440
49	C ₁₃ H ₁₈ N ₄	N-(ciclohexilmetil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	m/z = 231.3 [M + H]; > 98% @ 214 nm y 254 nm	5300
50	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄	N-(3-clorobenzil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	m/z = 259.2 [M + H]; > 98% @ 215 y 254 nm	17300
51	C ₁₃ H ₁₀ ClFN ₄	N-(3-cloro-4-fluorobenzil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	m/z = 277.1 [M + H]; 93.3% @ 215 nm, > 98% @ 254 nm	7080
52	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ O	N-(3-cloro-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.641 min, m/z = 338.2 [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	112
53	C ₁₅ H ₁₃ N ₅	N-(1-metil-1H-indol-6-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	R _T = 0.567 min, m/z = 264.2 [M + H]; > 98% @ ELSD y 254 nm	3590
54	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂	7-((1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino)-4-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona	R _T = 0.632 min, m/z = 296.0 [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	>1000 0

WO 2011/100607

PCT/US2011/024618

55	$C_{15}H_{13}N_5O_2$	6-((1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino)-4-metil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona	$R_T = 0.624 \text{ min}$, $m/z = 296.0 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	8140
56	$C_{13}H_{11}ClN_4O_2S$	N-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.641 \text{ min}$, $m/z = 323.0 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	7860
57	$C_{12}H_7F_3N_4$	N-(2,3,5-trifluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.733 \text{ min}$, $m/z = 265.2 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	782
58	$C_{13}H_{11}FN_4O_2S$	N-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.612 \text{ min}$, $m/z = 307.0 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	11500
59	$C_{13}H_{10}ClFN_4$	N-(3-cloro-4-fluorofenil) -2-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.667 \text{ min}$, $m/z = 277.2 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	11900
60	$C_{14}H_{14}N_4$	N-(3-etilfenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.723$, $m/z = 239.2 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	2580
61	$C_{16}H_{18}N_4$	N-(3-(terc-butil)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.784 \text{ min}$, $m/z = 267.4 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	7930
62	$C_{13}H_8F_4N_4$	N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.798 \text{ min}$, $m/z = 297.2 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	217
63	$C_{16}H_{15}N_5O_2$	6-((1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino) -2,4-dimetil-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3(4H)-ona	$R_T = 0.654 \text{ min}$, $m/z = 310.2 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	8340
64	$C_{19}H_{13}ClN_4O$	(4-((1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino) -2-clorofenil) (fenil) metanona	$m/z = 349.1 [M + H]^+$, 91.8% @ 215 nm, 92.2% @ 254 nm	351
65	$C_{12}H_9FN_4$	N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.658 \text{ min}$, $m/z = 229.2 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	1420
66	$C_{16}H_{11}ClN_6O$	N-(3-cloro-4-(pirazin-2-iloxi)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.713 \text{ min}$, $m/z = 339.2 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	108
67	$C_{14}H_8F_6N_4$	N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.852 \text{ min}$, $m/z = 347.2 [M + H]^+$; > 98% @ 220 y 254 nm	3050

WO 2011/100607

PCT/US2011/024618

68	$C_{12}H_8Cl_2N_4$	N-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.784$ min, $m/z = 279.0$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	113
69	$C_{12}H_8Cl_2N_4$	N-(3,5-diclorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.803$ min, $m/z = 279.1$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	43
70	$C_{12}H_8ClFN_4$	N-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.765$ min, $m/z = 263.1$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm;	32
71	$C_{13}H_8F_4N_4$	N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.779$ min, $m/z = 297.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	385
72	$C_{13}H_{11}FN_4O_2S$	N-(4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.623$ min, $m/z = 307.0$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	9100
73	$C_{12}H_9FN_4O$	4-((1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino)-2-fluorofenol	$R_T = 0.531$ min, $m/z = 245.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	349
74	$C_{16}H_{11}FN_6O$	N-(3-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.656$ min, $m/z = 323.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	2760
75	$C_{18}H_{11}F_4N_5O$	N-(3-fluoro-4-((4-(trifluorometilpiridin-2-ipoxi)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.824$ min, $m/z = 390.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	497
76	$C_{17}H_{11}ClFN_5O$	N-(4-((5-cloropiridin-2-il) oxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.793$ min, $m/z = 356.0$ [M + H]; > 95% @ 220 nm y > 98% @ 254 nm	151
77	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O$	N-(3-cloro-4-((6-cloropiridin-2-ipoxi)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.815$ min, $m/z = 372.0$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	88
78	$C_{13}H_{11}ClN_4$	N-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.761$ min, $m/z = 259.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y > 95% @ 254 nm	410
79	$C_{12}H_7ClF_2N_4$	N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.767$ min, $m/z = 281.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	342
80	$C_{12}H_7F_3N_4$	N-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.759$ min, $m/z = 265.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	146

WO 2011/100607

PCT/US2011/024618

81	$C_{18}H_{12}Cl_2N_4O$	N-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.880$ min, $m/z = 371.1$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	1540
82	$C_{13}H_{11}FN_4$	N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.710$ min, $m/z = 243.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	68
83	$C_{13}H_{11}ClN_4$	N-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.770$ min, $m/z = 259.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	165
84	$C_{13}H_{11}FN_4$	N-(2-fluoro-5-metilfenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.711$ min, $m/z = 243.1$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	314
85	$C_{12}H_8F_2N_4$	N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$m/z = 247.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	101
86	$C_{13}H_{11}ClN_4$	N-(3-clorofenil)-N-metil-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$m/z = 259.2$ [M + H]; > 90% @ 220 y > 95% @ 254 nm	8010
87	$C_{19}H_{15}ClN_4O$	N-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$m/z = 351.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	426
88	$C_{19}H_{12}ClFN_4O$	(4-((1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-il) amino)-2-clorofenil) (2-fluorofenil)metanona	$m/z = 367.1$ [M + H]; > 98% @ 215, 254 nm y ELSD	311
89	$C_{12}H_8ClFN_4$	N-(3-cloro-4-fluorofenil)imidazol[1,2-b]piridazin-3-amina	$R_T = 0.594$ min, $m/z = 263.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	
90	$C_{20}H_{13}ClN_6O$	N-(4-((1,7-naftiridin-8-il) oxi)-3-clorofenil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.631$ min, $m/z = 389.0$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	
91	$C_{12}H_7ClF_2N_4$	N-(3-cloro-4-fluorofenil) -6-fluoro-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 1.03$ min, $m/z = 281$ [M + H]; 90% @ 254 nm	
92	$C_{12}H_{10}FN_5$	N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-pirazolo [3,4-b] pirazin-3-amina	$R_T = 0.649$ min, $m/z = 244.2$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	
93	$C_{11}H_7ClFN_3S$	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-tieno [3,2-c] pirazol-3-amina	$R_T = 0.697$ min, $m/z = 268.0$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm.	
94	$C_{13}H_{11}N_3S$	3-(m-toliltio)-1H-pirazolo [4,3-b]piridina	$R_T = 1.25$ min, $m/z = 242$ [M + H]; > 98% @ 220 y 254 nm	
95	$C_{12}H_7ClF_2N_4$	N-(3-cloro-4-fluorofenil) -5-fluoro-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 1.05$ min, $m/z = 281$ [M + H]; 98% 254 nm	312

199
200

96	$C_{16}H_{11}ClN_6O$	N-(5-cloro-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-1H-pirazolo [4,3-b]piridin-3-amina	$R_T = 0.86 \text{ min}$, $m/z = 339 [M + H]^+$; > 98% 254 nm	3360
----	----------------------	--	--	------

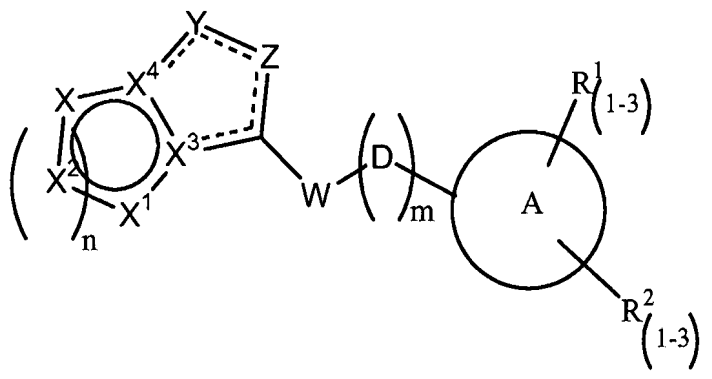
[0180] Será evidente para los expertos en la técnica que varias modificaciones y variaciones se pueden hacer en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otros aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y la práctica de la invención descrita en este documento. Se pretende que las especificaciones y ejemplos sean considerados sólo ejemplos, con un verdadero alcance y espíritu de la invención indicados por las siguientes reivindicaciones.

[0181] A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como las condiciones de reacción, y lo usado sucesivamente en este documento se deben entender como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en este documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende determinar con la presente invención.

REIVINDICACIONES

Las reivindicaciones son:

1. Un método para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad de mGluR4 en mamíferos que comprende la etapa de administrar al mamífero por lo menos un compuesto en una dosis y cantidad eficaz para tratar la disfunción en el mamífero, y dicho compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:

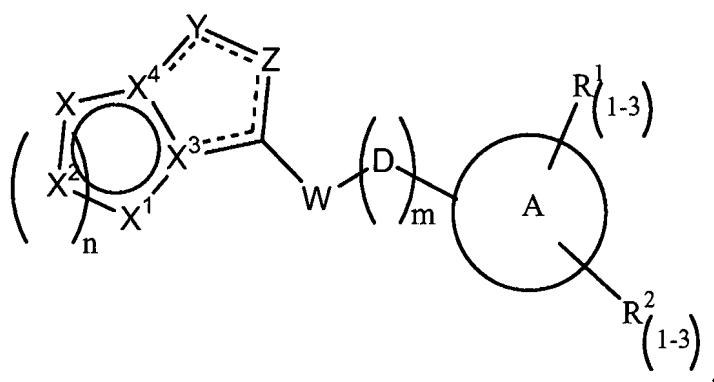


en donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH, o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalqueno C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), CN, CF₃; o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

WO 2011/100607

PCT/US2011/024618

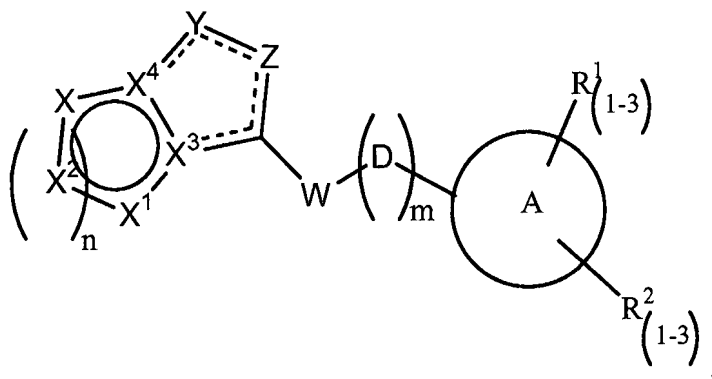
2. El método de la reivindicación 1, en donde el mamífero es un ser humano.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la disfunción es la enfermedad de Parkinson.
4. El método de la reivindicación 1, en el que la disfunción es la esquizofrenia, psicosis, trastorno del "espectro esquizofrénico", depresión, trastorno bipolar, trastorno cognitivo, delirio, trastorno amnésico, trastorno de ansiedad, trastorno de atención, obesidad, trastornos alimentarios o trastorno relacionado con el receptor NMDA.
5. El método de la reivindicación 1, en el que la disfunción es la enfermedad de Parkinson; ansiedad; efectos motores después del consumo de alcohol; compromiso de destino neurogénico y supervivencia neuronal; epilepsia; o ciertos tipos de cáncer, por ejemplo, meduloblastoma, inflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple) y trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes) y mejora del sabor asociada con la disfunción glutamatérgica y enfermedades en las que está involucrado el receptor mGluR4.
6. El método de la reivindicación 1, en donde el mamífero ha sido diagnosticado con la disfunción antes del paso de administración.
7. El método de la reivindicación 1, que comprende además el paso de identificación de un mamífero que tiene necesidad del tratamiento de la disfunción.
8. Un método para potenciar la actividad de mGluR4 en un paciente que comprende el paso de administrar al paciente por lo menos un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula:



en donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH, o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalqueno C₃-C₁₂ o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴), OArilo

(opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^1 y R^2 opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 y R^4 opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC_{1-10} (que podría contener un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4), CN, CF_3 ; o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

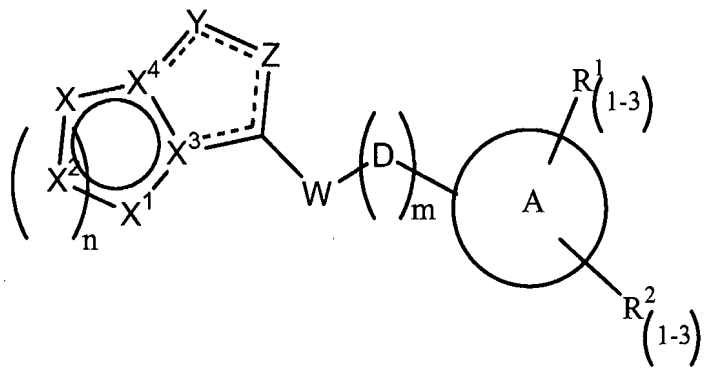
9. El método de la reivindicación 8, en donde el paciente es un mamífero.
10. El método de la reivindicación 8, en donde el paciente es un ser humano.
11. El método de la reivindicación 8, en el que el paciente ha sido diagnosticado con una necesidad de potenciación de la actividad del receptor mGluR4 antes de la etapa de administración.
12. El método de la reivindicación 8, que comprende además la etapa de identificación de un paciente que tiene necesidad de potenciación de la actividad del receptor mGluR4.
13. Un método para potenciar la actividad de mGluR4 en por lo menos una célula que comprende el paso de poner en contacto por lo menos una célula con por lo menos un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula:



en donde: X se selecciona entre S, CR^5 , N o NR^5 ; X^1 se selecciona entre S, CR^5 , N o NR^5 ; X^2 se selecciona independientemente entre S, CR^5 , N o NR^5 ; X^3 es C o N; X^4 es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH_2 , CR^3R^4 , $CONH$, o $CONR^3$; Y se selecciona entre N, NH o NR^5 ; Z es N, NR^5 , CR^5 ; W se selecciona entre S, O, NH o NR^5 ; A se selecciona entre cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o heterocicloalquenilo C_3-C_{12} o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N; R^1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo OC_{1-10} (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4), OArilo (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), OHeteroarilo (opcionalmente

sustituido con R^1 y/o R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COArilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $COHeteroarilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo OC_{1-10} (que contienen un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4), $OArilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $OHeteroarilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, $COArilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $COHeteroarilo$ (opcionalmente sustituido con R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^1 y R^2 opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN , CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN , CF_3 , $CONR^3R^4$, CO , $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 y R^4 opcionalmente pueden ciclarse para formar un anillo que comprende cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC_{1-10} (que podría contener un anillo de 3-8 miembros que contiene C, O, S o N, opcionalmente sustituido con uno o más R^4), CN , CF_3 ; o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en una cantidad eficaz para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en por lo menos una célula.

14. El método de la reivindicación 13, en el que la célula es una célula de mamífero.
15. El método de la reivindicación 13, en el que la célula es una célula humana.
16. El método de la reivindicación 13, en el que la célula ha sido aislada de un paciente antes del paso de contacto.
17. El método de la reivindicación 16, en donde el paciente es un mamífero.
18. El método de la reivindicación 16, en donde el paciente es un ser humano.
19. El método de la reivindicación 16, en el que el contacto se realiza través de la administración a un paciente.
20. El método de la reivindicación 13, en el que el compuesto exhibe una potenciación de mGluR4 con un valor EC_{50} menor que aproximadamente 1.0×10^{-5} .
21. El método de la reivindicación 13, en el que el compuesto exhibe una potenciación de mGluR4 con un valor EC_{50} menor que aproximadamente 1.0×10^{-6} .
22. El método de la reivindicación 13, en el que el compuesto exhibe una potenciación de mGluR4 con un valor EC_{50} menor que aproximadamente 1.0×10^{-7} .
23. El método de la reivindicación 13, en el que el compuesto exhibe una potenciación de mGluR4 con un valor EC_{50} menor que aproximadamente 1.0×10^{-8} .
24. El método de la reivindicación 13, en el que el compuesto exhibe una potenciación de mGluR4 con un valor EC_{50} menor que aproximadamente 1.0×10^{-9} .
25. Un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula:



en donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵;
 X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵;
 X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵;
 X³ es C o N; X⁴ es C o N;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 1 o 2;
 D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³;
 Y se selecciona entre N, NH o NR⁵;
 Z es N, NR⁵, CR⁵;
 W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵;

A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N;

R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃;

R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃;

R¹ y R² se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴;

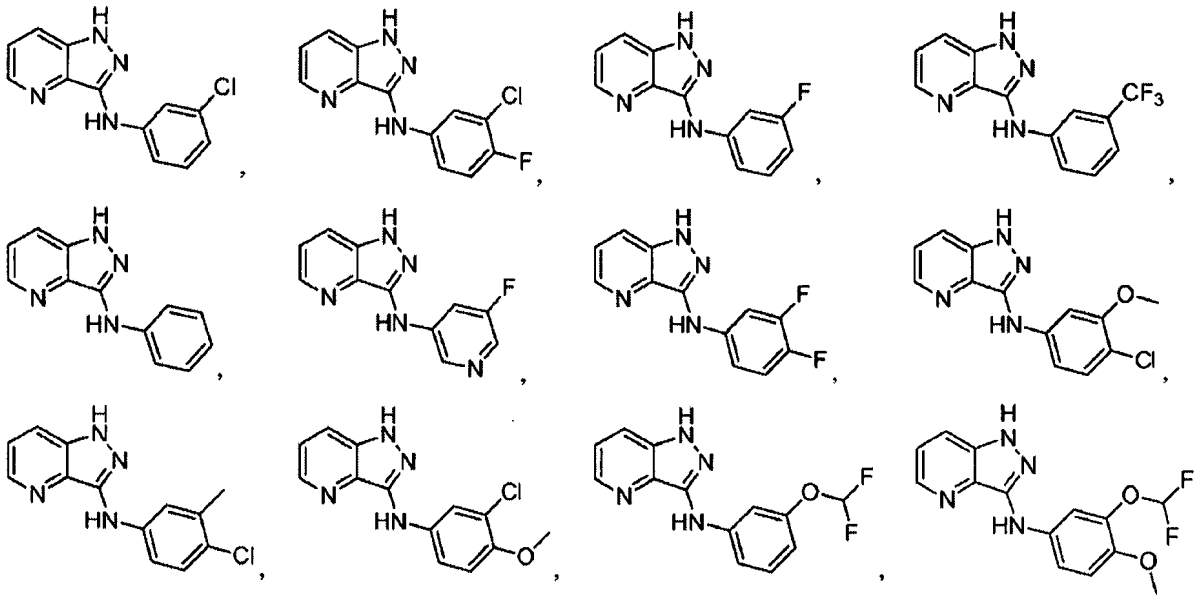
R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴;

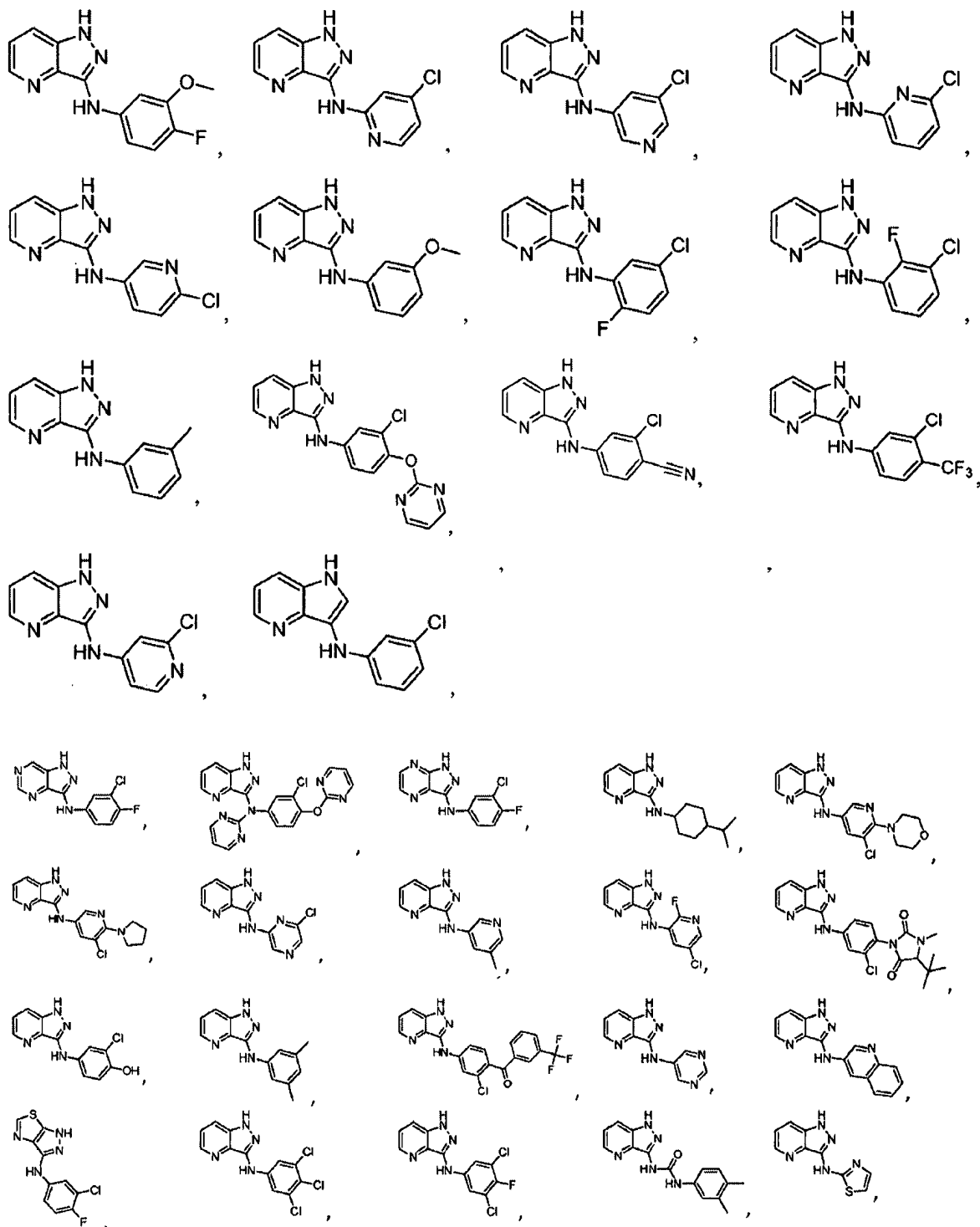
WO 2011/100607

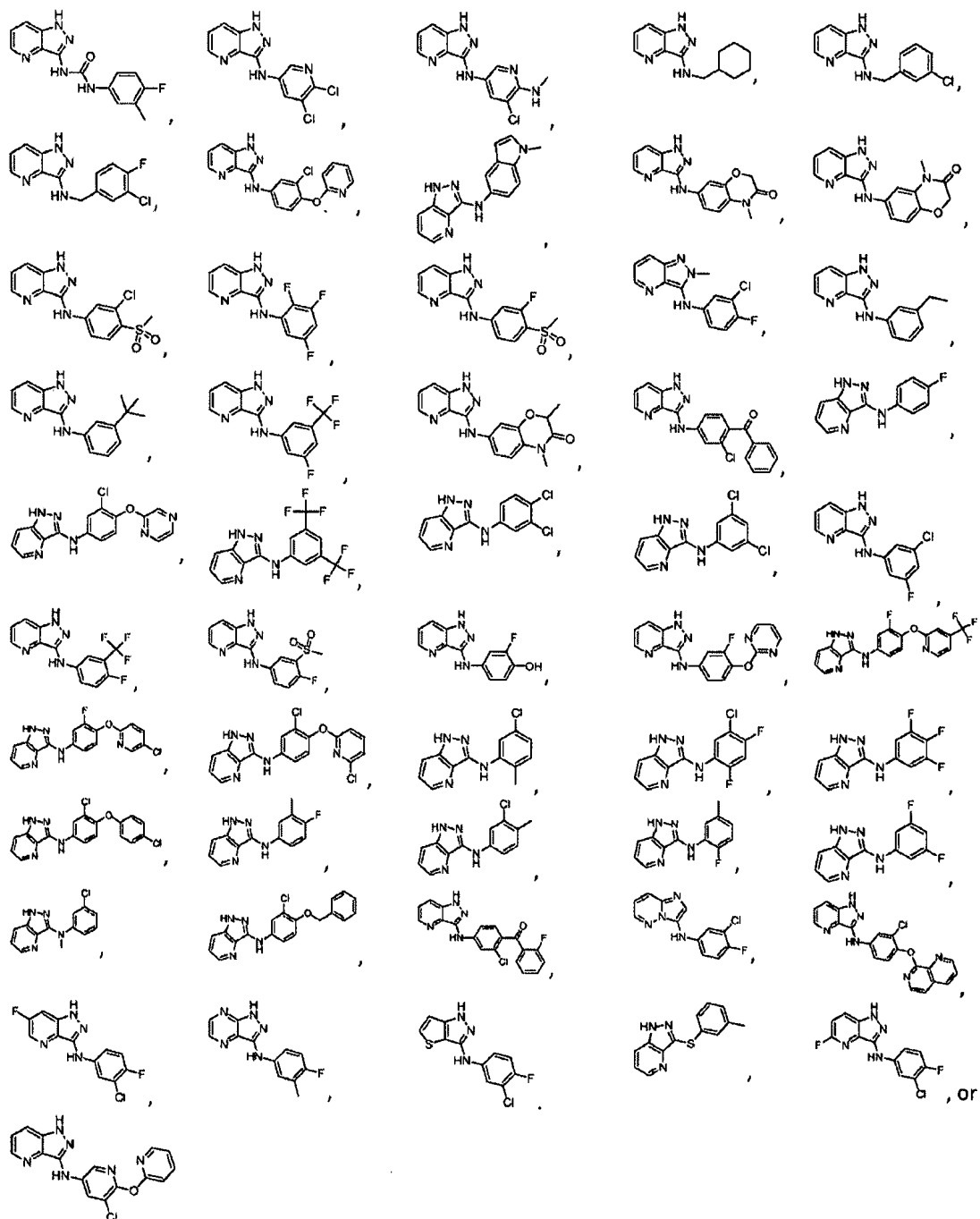
PCT/US2011/024618

31. El compuesto de la reivindicación 25, donde W es NH o NR⁵..
32. El compuesto de la reivindicación 25, donde X¹ es N o S.
33. El compuesto de la reivindicación 25, donde X² y X³ son independientemente C o N.
34. El compuesto de la reivindicación 25, donde X⁴ es C.
35. El compuesto de la reivindicación 25, donde A es sustituido o insustituido y seleccionado entre fenilo, ciclohexano, pirazina, pirimidina, quinolina, tiazol o piridina.
36. El compuesto de la reivindicación 35, donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, metoxi, difluorometoxi, nitrilo, OArilo opcionalmente sustituido, O-heteroarilo opcionalmente sustituido.
37. El compuesto de la reivindicación 36, donde OArilo es O-fenilo u O-bencilo; y O-heteroarilo es O-pirimidina, O-pirazina u O-piridina.
38. El compuesto de la reivindicación 36, donde OArilo u O-heteroarilo es opcionalmente sustituido por al menos un halógeno, al menos un metilo y/o CF₃.
39. El compuesto de la reivindicación 25, cuya fórmula es la siguiente:

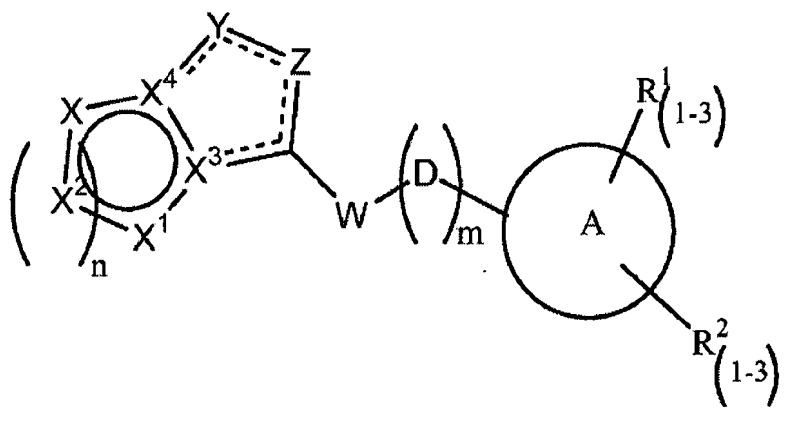
[0107]







40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto con una estructura representada por una fórmula:



Donde:

X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵;

X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵;

X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵;

X³ es C o N;

X⁴ es C o N;

m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2;

D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³;

Y se selecciona entre N, NH o NR⁵;

Z se selecciona entre N, NR⁵, CR⁵;

W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵;

A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N;

R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃;

R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo

(opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ;

R^1 y R^2 se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$;

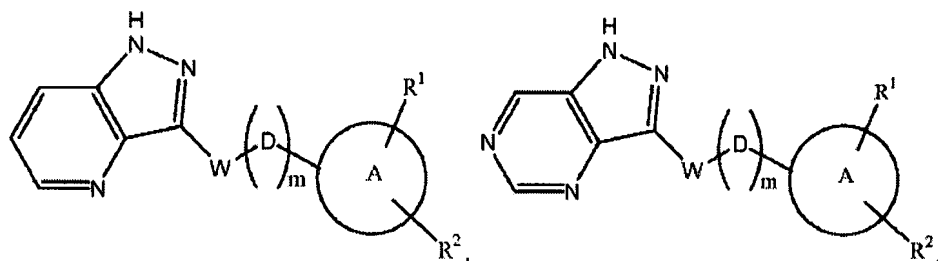
R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$;

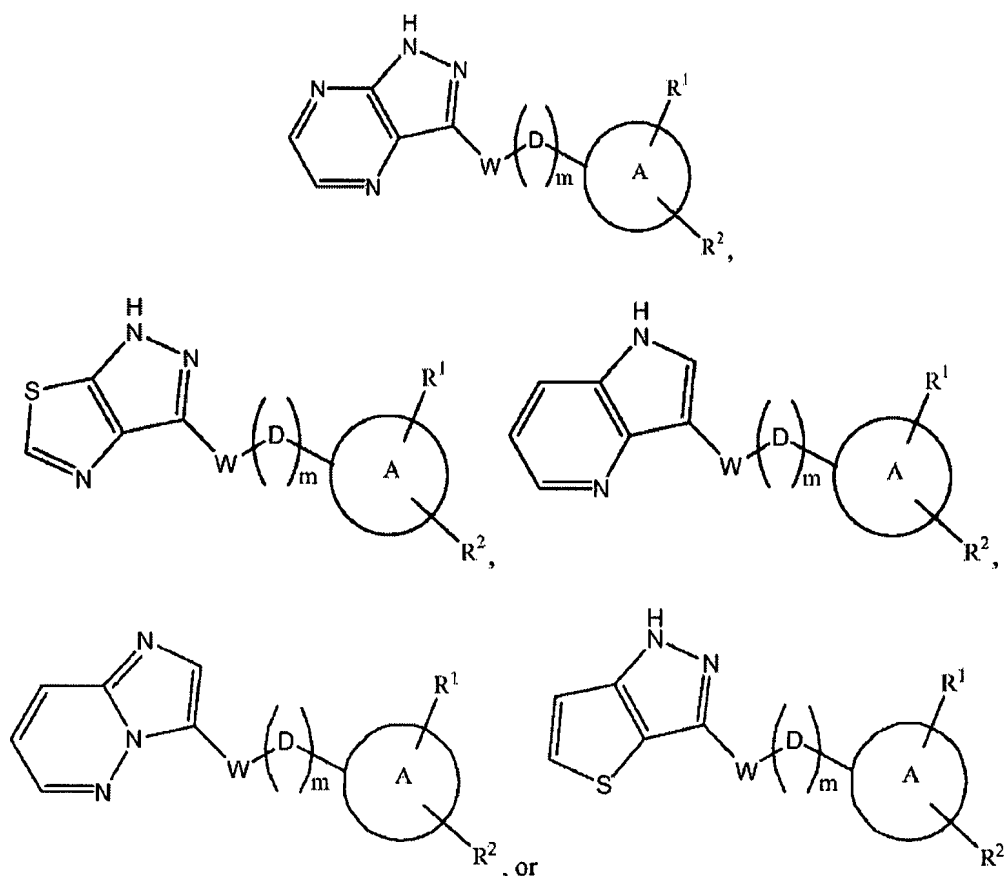
R^3 y R^4 se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC_{1-10} (que podría contener un anillo de C_{3-8} miembros que comprende C, O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o más R^4), CN, CF_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. El compuesto de la reivindicación 40, cuya fórmula es la siguiente:





42. El compuesto de la reivindicación 40, donde n es 2.
43. El compuesto de la reivindicación 40, donde X es N, S o CR⁵.
44. El compuesto de la reivindicación 40, donde Y es N o NH.
45. El compuesto de la reivindicación 40, donde Z es N, NR⁵ o C.
46. El compuesto de la reivindicación 40, donde W es NH o NR⁵.
47. El compuesto de la reivindicación 40, donde X¹ es N o S.
48. El compuesto de la reivindicación 40, donde X² y X³ son independientemente C o N.
49. El compuesto de la reivindicación 40, donde X⁴ es C.
50. El compuesto de la reivindicación 40, donde A es sustituido o insustituido y seleccionado entre fenilo, ciclohexano, pirazina, pirimidina, quinolina, tiazol o piridina.
51. El compuesto de la reivindicación 50, donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, metoxi, difluorometoxi, nitrilo, OArilo opcionalmente sustituido, O-heteroarilo opcionalmente sustituido.
52. El compuesto de la reivindicación 51, donde OArilo es O-fenilo u O-bencilo; y O-heteroarilo es O-pirimidina, O-pirazina u O-piridina.

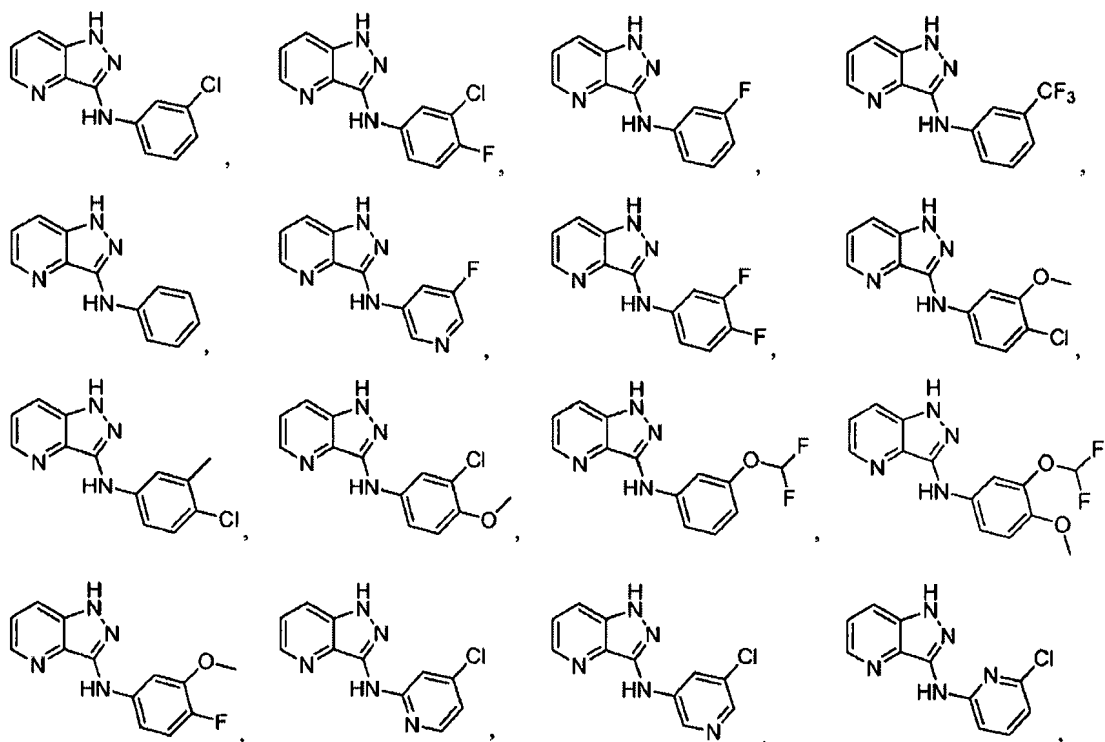
WO 2011/100607

PCT/US2011/024618

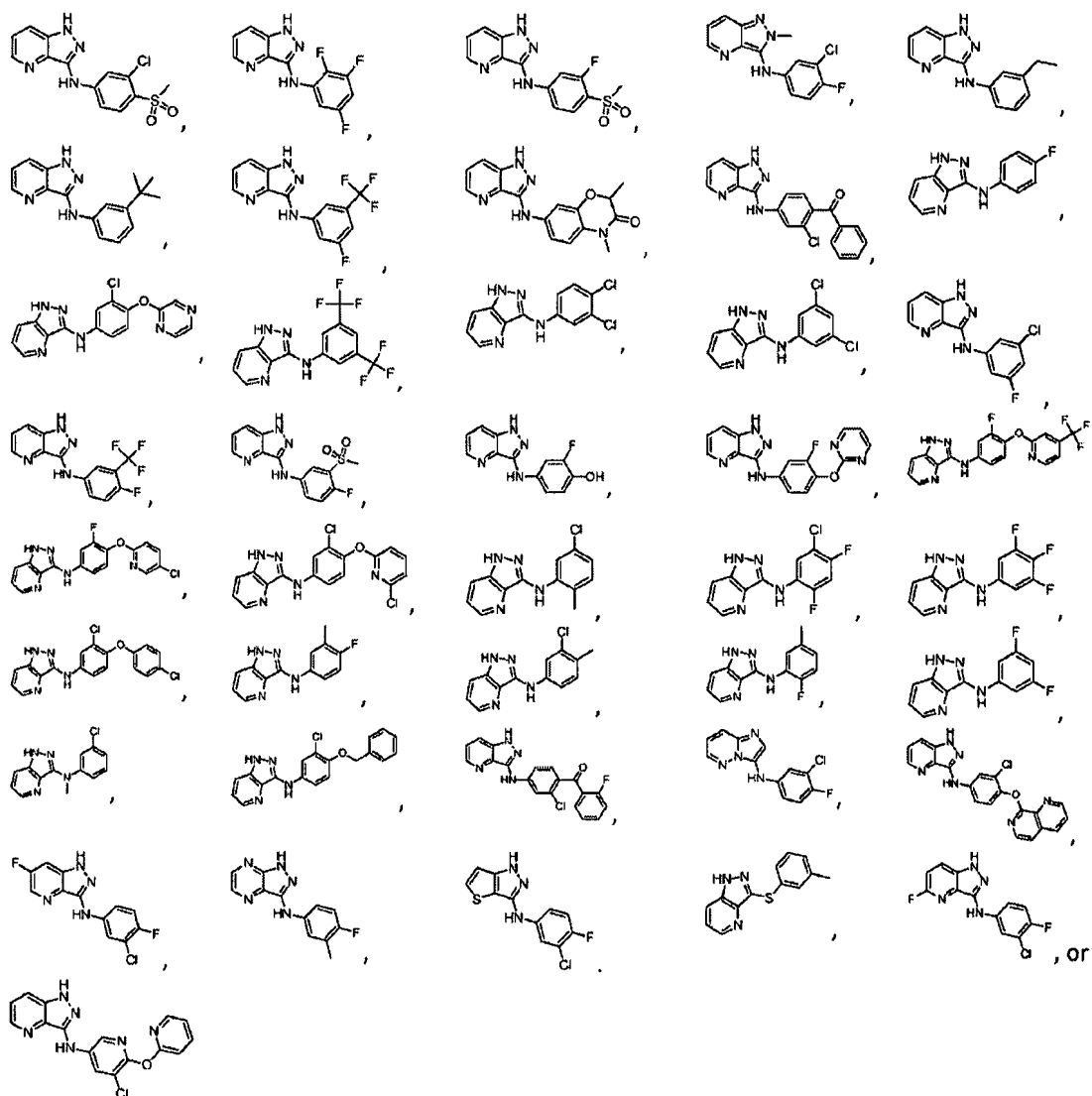
53. El compuesto de la reivindicación 51, donde OArilo u O-heteroarilo es opcionalmente sustituido por al menos un halógeno, al menos un metilo y/o CF₃.

54. El compuesto de la reivindicación 40, cuya fórmula es la siguiente:

[0108]

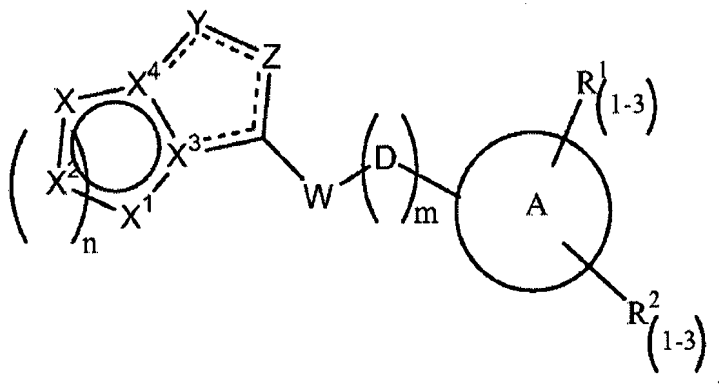






55. Un método para potenciar la actividad del mGluR4 en por lo menos una célula, que consiste en poner dicha célula en contacto con por lo menos un compuesto de la reivindicación 25, en una cantidad que sea efectiva para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en la mencionada célula.
56. Un método para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto, que consiste en administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la reivindicación 25, en una dosis y cantidad que sean efectivas para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en el sujeto.
57. El método de la reivindicación 56, donde el sujeto es un mamífero.
58. El método de la reivindicación 56, donde el sujeto es un ser humano.
59. El método de la reivindicación 56, donde se ha diagnosticado que el sujeto requiere que se potencie la actividad del receptor mGluR4 antes de proceder al paso de administración.

60. El método de la reivindicación 56, que consiste además en la identificación de un sujeto que requiere potenciación de la actividad del receptor mGluR4.
61. Un método para el tratamiento de un trastorno asociado con disfunción de neurotransmisión del mGluR4 y otras enfermedades en un mamífero, que consiste en la administración al mamífero de por lo menos un compuesto de la reivindicación 25, en una dosis y cantidad que sean efectivas para tratar el trastorno en el mamífero.
62. El método de la reivindicación 61, cuando el trastorno se selecciona entre psicosis, esquizofrenia, trastorno de conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor severo; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada con trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retardo mental, trastorno de conducta, trastorno autista; trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome rígido-acinético, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, discinesia inducida por medicamentos y basada en neurodegeneración, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos cognoscitivos, demencias y trastornos de la memoria.
63. El método de la reivindicación 61, donde el trastorno es la enfermedad de Parkinson.
64. El método de la reivindicación 61, donde el trastorno es uno de naturaleza neurológica y/o psiquiátrica asociado con una disfunción de la actividad del receptor mGluR4.
65. El método de la reivindicación 61, donde el trastorno es un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado con una disfunción de neurotransmisión del mGluR4 seleccionado entre: esquizofrenia, psicosis, trastornos del espectro esquizofrénico, depresión, trastorno bipolar, trastornos cognoscitivos, delirio, trastornos amnésicos, trastornos de la ansiedad, trastornos de la atención, obesidad, trastornos alimentarios y trastornos relacionados con el receptor NMDA.
66. El método de la reivindicación 61, donde el mamífero es un ser humano.
67. El método de la reivindicación 61, donde al mamífero se le ha diagnosticado el trastorno antes del paso de administración.
68. El método de la reivindicación 61, que comprende además la identificación de un mamífero cuyo trastorno requiere tratamiento.
69. Un método para la fabricación de un medicamento para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero, que consiste en combinar un compuesto cuya estructura está representada por la siguiente fórmula:

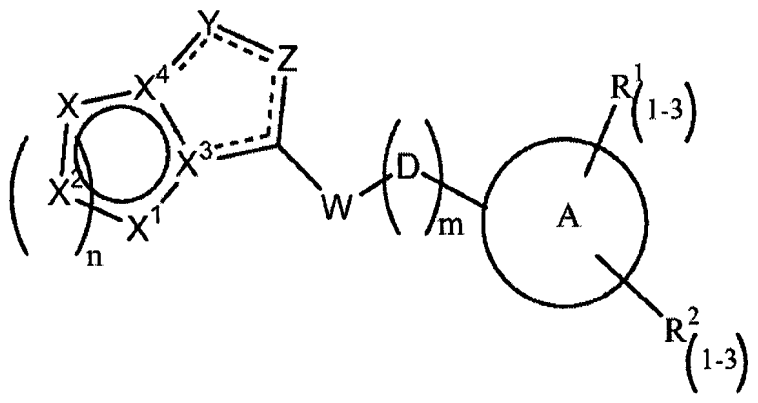


Donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄), O-arilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁵; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), CN, CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

con un portador farmacéuticamente aceptable.

70. Uso de un compuesto para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero, donde el compuesto tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:

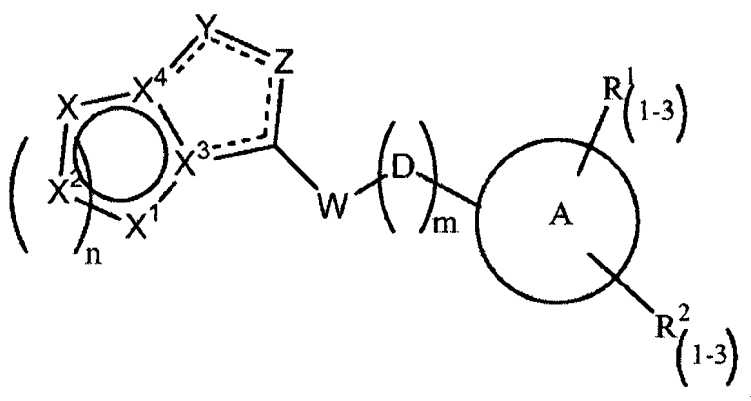


Donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁵; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), CN, CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

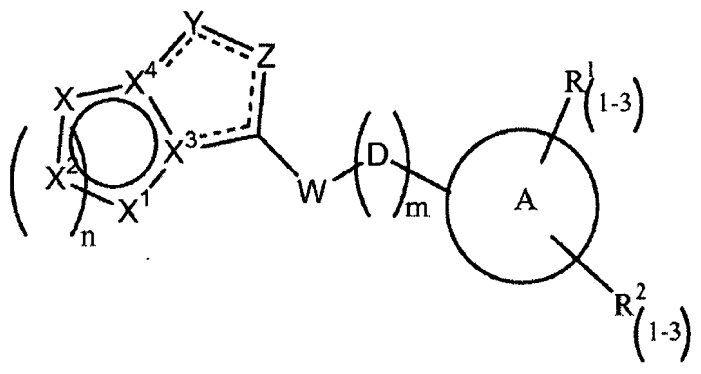
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

71. El uso de la reivindicación 70, donde el compuesto exhibe la potenciación de mGluR4 con un EC_{50} de menos de aproximadamente 1.0×10^{-5} .
72. El uso de la reivindicación 70, donde el compuesto exhibe la potenciación de mGluR4 con un EC_{50} de menos de aproximadamente 1.0×10^{-6} .
73. El uso de la reivindicación 70, donde el compuesto exhibe la potenciación de mGluR4 con un EC_{50} de menos de aproximadamente 1.0×10^{-7} .
74. El uso de la reivindicación 70, donde el compuesto exhibe la potenciación de mGluR4 con un EC_{50} de menos de aproximadamente 1.0×10^{-8} .
75. El uso de la reivindicación 70, donde el compuesto exhibe la potenciación de mGluR4 con un EC_{50} de menos de aproximadamente 1.0×10^{-9} .
76. El uso de la reivindicación 70, donde el compuesto se combina con un portador farmacéuticamente aceptable.
77. El uso de la reivindicación 70, donde el mamífero es un ser humano.
78. El uso de la reivindicación 77, como un potenciador del gusto.
79. El uso de la reivindicación 70, como tratamiento de un trastorno en un mamífero.
80. El uso de la reivindicación 79, donde el trastorno es uno de naturaleza neurológica y/o psiquiátrica asociado con una disfunción de la actividad del receptor mGluR4.
81. El uso de la reivindicación 79, donde el trastorno es la enfermedad de Parkinson.
82. Un método para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión u otra enfermedad asociadas con la actividad del mGluR4 en un mamífero, que consiste en co-administrar al mamífero por lo menos un compuesto en una dosis y cantidad que sean efectivas para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la siguiente fórmula:



Donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁵; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), CN, CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con un fármaco que tiene como efecto secundario conocido el incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato

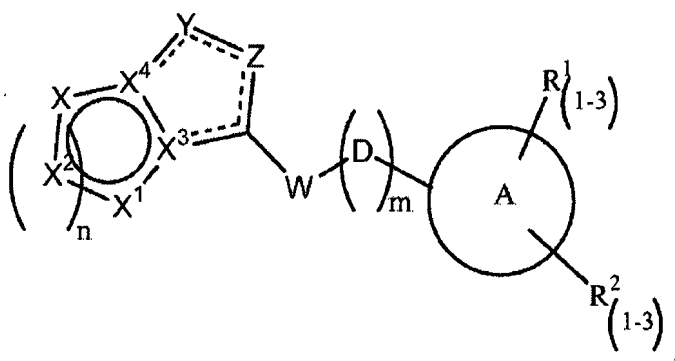
83. Un método para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión u otra enfermedad asociada con la actividad del mGluR4 en un mamífero, que consiste en co-administrar al mamífero por lo menos un compuesto en una dosis y cantidad que sean efectivos para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la siguiente fórmula:



Donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalqueno C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR₃R₄, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R₄; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalqueno C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁵; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), CN, CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con un fármaco de uso conocido en el tratamiento de un trastorno asociado con el incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

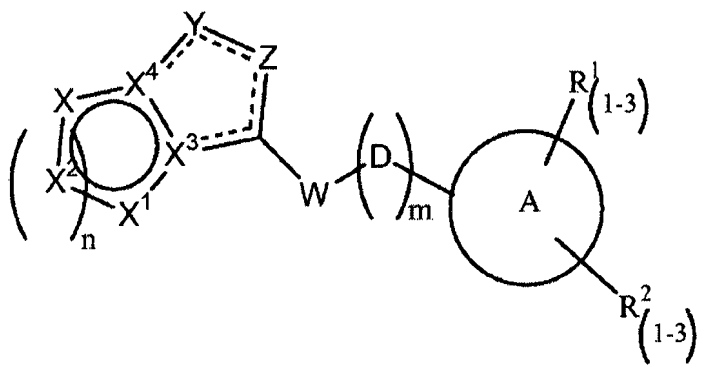
84. Un método para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión u otra enfermedad asociada con la actividad del mGluR4 en un mamífero, que consiste en la co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosis y cantidad que sean efectivas para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la siguiente fórmula:



Donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), OArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), NR³R⁴, CR³R⁴, CONR³R⁴, COCR³R⁴, COArilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹ y/o R²), S(O)₀₋₂NR³R⁴, S(O)₀₋₂CR³R⁴, CN o CF₃; R¹ y R² se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴; R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF₃, CONR³R⁴, CO, S(O)₀₋₂NR³R⁴; R³ y R⁴ se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁵; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC₁₋₁₀ (que podría contener un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o más R⁴), CN, CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con un fármaco de uso conocido en el tratamiento de la disfunción de neurotransmisión u otras enfermedades asociadas con la potenciación de mGluR4

85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, donde la co-administración es sustancialmente simultánea.
86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, donde la co-administración es secuencial.
87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, donde el mamífero es un ser humano.
88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, donde la disfunción es la enfermedad de Parkinson.
89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, donde la disfunción es esquizofrenia, trastorno del espectro esquizofrénico, depresión, trastorno bipolar, trastorno cognitivo, delirio, trastorno amnésico, trastorno de la ansiedad, trastorno de la atención, obesidad, trastorno alimentario o trastorno relacionado con el receptor NMDA.
90. Un kit que comprende un compuesto cuya estructura está representada por la siguiente fórmula:



Donde: X se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X¹ se selecciona entre S, CR⁵, N o NR⁵; X² se selecciona independientemente entre S, CR⁵, N o NR⁵; X³ es C o N; X⁴ es C o N; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; D, cuando está presente, es CH₂, CR³R⁴, CONH o CONR³; Y se selecciona entre N, NH o NR⁵; Z es N, NR⁵, CR⁵; W se selecciona entre S, O, NH o NR⁵; A se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquenilo C₃-C₁₂ o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C₃-C₁₂ o heterocicloalquenilo C₃-C₁₂ o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N; R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo OC₁₋₁₀ (que contendría un anillo de C₃₋₈ miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno

o más R^4), Oarilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), NR^3R^4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COArilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo OC_{1-10} (que contendría un anillo de C_{3-8} miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R_4), OArilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), O-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), NR_3R_4 , CR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $COCR^3R^4$, COArilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), CO-heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^1 y/o R^2), $S(O)_{0-2}NR^3R^4$, $S(O)_{0-2}CR^3R^4$, CN o CF_3 ; R^1 y R^2 se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R_4 ; R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, bencilo, heteroarilo, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^3R^4$, CO, $S(O)_{0-2}NR^3R^4$; R^3 y R^4 se pueden ciclar opcionalmente para formar un anillo que comprende cicloalquilo C_3-C_{12} o cicloalquenilo C_3-C_{12} o arilo o heteroarilo o heterocicloalquilo C_3-C_{12} o un anillo de 3-8 miembros que comprende C, O, S y/o N, opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ; R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, bencilo, alquilo OC_{1-10} (que podría contener un anillo de C_{3-8} miembros que comprende C, O, S o N, opcionalmente sustituido por uno o más R^4), CN, CF_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

y uno o más de los siguientes fármacos:

- a. un fármaco que tiene como efecto secundario conocido el incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato,
- b. un fármaco de uso conocido en el tratamiento de un trastorno asociado con el incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato; y/o
- c. con un fármaco de uso conocido en el tratamiento de la disfunción de neurotransmisión u otra enfermedad.

91. El kit de la reivindicación 90, donde el o los compuestos y el o los fármacos son co-formulados.

92. El kit de la reivindicación 90, donde el o los compuestos y el o los fármacos están co-empaquetados.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US 11/24618
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD CIP(8) – A01N 43/56; A61K 31/415 (2011.01) USPC – 514/406-408 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA		
Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) USPC: 514/406-408		
Documentación consultada distinta a la documentación mínima, en la medida en que dichos documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda USPC: 514/403-405, 410, 412, 414, 416 (ver los términos de búsqueda abajo)		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos (nombre de la base de datos y, cuando sea posible, términos de búsqueda empleados) PubWEST, Google Scholar, Patentscope, SureChem \$pyrazolo\$pyridin\$, \$thiazolo\$pyridin\$, glutamato metabotrópico, alostérico, agonist\$, potentiat\$, activat\$, mGluR4, Parkinson's, psycho\$, esquizofrenia		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, indicando los pasajes relevantes, si procede	Relevante para las reivindicaciones No.
X	US 2008/0200458 A1 (BARBOSA y otros), 21 de agosto de 2008 (21.08.2008) párrafos	25-54
----		-----
Y	[0014], [0031], [0033], [0053], [0136], [0438]	1-24, 55-92
Y	WO 2009/010454 A2 (BOLEA), 22 de enero de 2009 (22.01.2009), pág. 7, lins. 4-14; pág. 7, lin. 16 a pág. 10, lin. 11; pág. 22, lin. 31 a pág. 23, lin. 2; pág. 25, lins. 7-12; pág. 48, lins. 6-11	1-24, 55-92
Y	US 2006/0166972 A1 (CONN y otros), 27 de julio de 2006 (27.07.2006), párrafos [0012], [0014], [0044], [0045]	3, 5-7, 11-12, 59-60, 62-63, 67-68, 81-92
Y	US 2006/0160176 A1 (ZOLLER y otros), 20 de julio de 2006 (20.07.2006), párrafos [0028], [0213]	78
Y	US 2004/0087596 A1 (SCHNEIDER), 06 de mayo de 2004 (06.05.2004), párrafos [0052]-[0053]	90-92
☐ Se enumeran más documentos en la continuación de la Casilla C		☐
• Categorías especiales de los		"T" documento publicado después de la

documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica y que no es considerado de especial relevancia "E" solicitud de patente o patente anterior, pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior "L" documento que puede plantear dudas sobre la(s) reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (según se especifique) "O" documento que se refiere a una divulgación oral, uso, exhibición u otro medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada	fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para facilitar la comprensión del principio o teoría en que se fundamenta la invención "X" documento de especial relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse novedosa o que involucre un nivel inventivo por referencia al documento aisladamente considerado "Y" documento de especial relevancia; no se puede considerar que la invención reivindicada involucra un nivel inventivo cuando el documento se asocia a otro u otros documentos, cuya asociación resulta evidente para un experto en la técnica "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes
Fecha de culminación efectiva de la búsqueda internacional 02 de abril de 2011 (02.04.2011)	Fecha de envío por correo del informe de búsqueda internacional 14 de abril de 2011
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional (ISA/US) Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Comisario de Patentes P.O.Box 1450, Alexandría, Virginia 22313-1450 Fax No. 571-273-3201	Funcionario autorizado: Lee W. Young Mesa de ayuda PCT: 571-272-4300 OSP PCT: 571-272-7774

SY-JF-HM-BA/la-MG
340645A12



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

☐ Patente de Invención

☐ Patente modelo de utilidad

☒ PCT

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud 27/08/2012	(71) Solicitante (s) VAN-DERBILT UNIVERSITY
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) CONN, P., Jeffrey LINDSLEY, Craig, W. HOPKINS, Corey, R. NISWENDER, Colleen, M. GOGLIOTTI, Rocco, D. SALOVICH, James, M. ENGERS, Darren, W. CHEUNG, Yiu-Yin
(31) No. Prioridad 61/303,481 61/430,521	
(32) Fecha 11/02/2010 06/01/2011	
(33) Pais Estados Unidos de América	(74) Apoderado (s) HELENA CAMARGO WILLIAMSON
(54) Título	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 11/02/2011 No. de solicitud PCT PCT/US2011/024618	(87) Publicación internacional Fecha Fecha 18/08/2011 No. Publicación WO 2011/100607

Resumen reivindicación (es):

[0009] De conformidad con el(los) propósito(s) de la invención, tal y como se incluye y se describe ampliamente en el presente documento, la invención, en un aspecto, se relaciona con los compuestos útiles como moduladores alostéricos de la actividad del receptor de mGluR4, métodos de realización de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, y métodos de tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos relacionados con la disfunción de glutamato, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, utilizando los mismos. También, se exponen los métodos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la actividad del mGluR4. En un aspecto, los compuestos expuestos pueden afectar la sensibilidad de los receptores del mGluR4 a los agonistas sin unirse con el sitio de unión del agonista ortostérico o actuar como mismos agonistas ortostéricos. Un "agonista alostérico del receptor," según su uso en el presente documento, por lo general se define como un ligando que funciona tanto como un modulador alostérico como agonista solo (sin embargo éste último, por lo general, es solo en concentraciones superiores). La presencia de una actividad del agonista alostérico del receptor (Ago-PAM) puede ofrecer ventajas en varios SNC y trastornos neurológicos donde el tono glutamatérgico basal es bajo en determinadas regiones del cerebro.

[0010] Se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión u otro estado de la enfermedad relacionada con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprenden el paso de administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva con el fin de tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado de manera independiente de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalquenilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado de manera independiente de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse de manera opcional con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3,

223
229

CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse de manera opcional con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0011] Asimismo, se exponen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto que comprenden el paso de administración al sujeto de por lo menos un compuesto que posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalquenilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OAriilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COAriilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OAriilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COAriilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en una dosificación y cantidad efectiva con el propósito de potenciar la actividad del receptor del mGluR4 en el sujeto.

[0012] Asimismo, se exponen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en por lo menos una célula que incluye el paso de contacto de por lo menos una célula con por lo menos un compuesto que posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalquenilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OAriilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COAriilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OAriilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COAriilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva con el propósito de potenciar la actividad del receptor del mGluR4 en por lo menos una célula.

[0013]

También se exponen compuestos que poseen una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalqueno C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] También se exponen composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto que posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalqueno C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0015] Asimismo, se exponen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en por lo menos una célula que incluye el paso de contacto de por lo menos una célula con por lo menos un compuesto expuesto en una cantidad efectiva con el fin de potenciar la actividad del receptor del mGluR4 en por lo menos una célula.

[0016] También se exponen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto que incluyen el paso de administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto expuesto en una dosificación efectiva para potenciar la actividad del receptor del mGluR4 en el sujeto.

[0017] Asimismo, se exponen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la disfunción de neurotransmisión del mGluR4 u otras enfermedades mediadas del mGluR4 en un mamífero que incluyen el paso de administración al mamífero de por lo menos un compuesto expuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar el trastorno en el mamífero.

229
731

[0018] También se exponen métodos para la realización de un compuesto que incluyen los pasos para suministrar un compuesto amino que posee una estructura representada por la fórmula (I):

según se muestra en los Ejemplos a continuación, donde las variables son definidas en el presente documento.

[0019] Asimismo, se exponen los productos de los métodos expuestos de realización.

[0020] También se exponen métodos para la fabricación de un medicamento para la potenciación de la actividad del receptor del mGluR4 en un mamífero que incluyen la combinación de un compuesto que posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalqueno C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0021] Asimismo, se exponen los productos de los métodos expuestos para la fabricación de un medicamento.

[0022] También se exponen los usos de un compuesto para la potenciación de la actividad del receptor del mGluR4 en un mamífero, donde el compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalqueno C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalqueno C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0023] Asimismo, se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en una mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalquenilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un medicamento que posee un efecto secundario conocido de incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

[0024] Asimismo, se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en una mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalquenilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un medicamento conocido para el tratamiento de un trastorno relacionado con el incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

[0025] Asimismo, se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en una mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una

estructura representada por la (sic) Asimismo se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalquenilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un medicamento conocido para el tratamiento de la disfunción de neurotransmisión u otras enfermedades.

[0026] Asimismo, se exponen kits que incluyen un compuesto que posee una estructura representada por (sic). Asimismo se exponen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otras enfermedades relacionados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que incluyen el paso de co-administración al mamífero de por lo menos un compuesto en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. El compuesto posee una estructura representada por la fórmula (I):

incluyendo donde: X es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X1 es seleccionado de S, CR5, N ó NR5; X2 es seleccionado, de manera independiente, de S, CR5, N ó NR5; X3 es C ó N; X4 es C ó N; m es 0, 1 ó 2; n es 1 ó 2; D, siempre que estuviera presente, es CH2, CR3R4, CONH ó CONR3; Y es seleccionado de N, NH ó NR5; Z es N, NR5, CR5; W es seleccionado de S, O, NH, ó NR5; A es seleccionado de cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó heterocicloalquenilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N; R1 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R2 es seleccionado, de manera independiente, de hidrógeno, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-10, alquilo OC1-10 (el cual tendría un contenido de un anillo de C3-8 miembros que incluye C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4), OArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), OHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), NR3R4, CR3R4, CONR3R4, COCR3R4, COArilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), COHeteroarilo (opcionalmente sustituido con R1 y/o R2), S(O)0-2NR3R4, S(O)0-2CR3R4, CN o CF3; R1 y R2 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R4; R3 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, S(O)0-2NR3R4; R4 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, bencil, heteroarilo, halógeno, CN, CF3, CONR3R4, CO, S(O)0-2NR3R4; R3 y R4 pueden ciclizarse, de manera opcional, con el fin de formar un anillo que incluye cicloalquilo C3-C12 ó cicloalquenilo C3-C12 ó arilo ó heteroarilo ó heterocicloalquilo C3-C12 ó anillo de 3-8 miembros que consta de C, O, S, y/o N, opcionalmente sustituido con uno o más R5; R5 es seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10, arilo, heteroarilo, bencil, alquilo OC1-10 (el cual podría tener un contenido de un anillo de C3-8 miembros que consta de C, O, S ó N, sustituido, de manera opcional, con uno o más R4), CN, CF3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más de un medicamento que posee un efecto secundario conocido de incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, un medicamento conocido para tratar un trastorno relacionado con el incremento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, y/o un medicamento conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión.

[0027] De manera parcial, se establecerán ventajas adicionales de la invención en la descripción presentada a continuación, y parcialmente serán obvias a partir de la descripción, o pueden ser aprendidas por medio de la práctica de la invención. Las

232
234

ventajas de la invención serán comprendidas y logradas por medio de los elementos y combinaciones particularmente señaladas en las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que tanto la descripción general antes mencionada como la descripción detallada a continuación son solo de carácter ejemplar y explicativo y no son restrictivas de la invención, según su reivindicación.

233
235

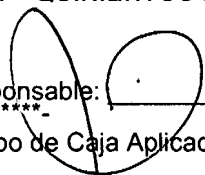
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0087491
		Bogotá D.C., Agosto 24 de 2012 - 14:55:54

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A. NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181439462	24/08/2012	7.850.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00
			\$590.000.00

SDN: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-144970- -00000-0000
Fecha: 2012-08-27 14:41:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236
Act. 411 PRESENTACION Folios: 234

PATENTE

UAM- DERBILT UNIVERSITY

Compuesto de Pirazolopindolol.

234
236

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0087492
		Bogotá D.C., Agosto 24 de 2012 - 14:55:54

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A.	NI 830.022.196
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181439462	24/08/2012	7.850.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
82 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	2.460.000.00
			\$2.460.000.00
=====			

SON: **DOS MILLONES CUATROCIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-144970- -00000-0000
Fecha: 2012-08-27 14:41:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236
Act. 411 PRESENTACION Folios: 234

REIVINDICACIONES
PCT

UAN- DERBILT UNIVERSITY.

Compuesto de Pirazobipridina.



No. 12-144970-00000-0000

Fecha: 2012-08-27 14:41:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 236

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 234

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDA

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa	☐
Incompleta	☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa	☐
Incompleta	☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa	☐
Incompleta	☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa	☐
Incompleta	☐