COMPUESTOS DE INDAZOL COMO POTENCIADORES ALOSTERICOS MGLUR4, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA

ANTECEDENTES

[001] El aminoácido L-glutamato (denominado en este documento simplemente como glutamato) es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central (SNC) de 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)), el control motor y la percepción sensorial. Ahora se sabe bien que una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen, entre otros, la esquizofrenia, la psicosis general y los déficits cognitivos, están asociados con disfunciones en el sistema glutamatérgico. Por lo tanto, la modulación del sistema glutamatérgico es un objetivo terapéutico importante. El glutamato actúa a través de dos receptores distintos: los receptores de glutamato ionotrópico y metabotrópico. En la primera clase, los receptores ionotrópicos de glutamato, estan compuestos de canales iónicos activados por ligandos de múltiples subunidades que median las corrientes excitatorias post-sinápticas. Se han identificado tres subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato y, a pesar de que el glutamato sirve como agonista para los tres subtipos de receptores, se han descubierto ligandos selectivos que activan cada subtipo. Los receptores ionotrópicos de glutamato reciben su nombre de sus respectivos ligandos selectivos: receptores de kainato, receptores AMPA y receptores NMDA.

[002] La segunda clase de receptores de glutamato, denominados receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), son receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) que modulan la liberación de neurotransmisores o la fuerza de la transmisión sináptica, en función de su ubicación (pre o post-sináptica). Los mGluRs son GPCR de la familia C, caracterizados por un gran dominio de unión al agonista "trampa de mosca Venus" (~ 560 aminoácidos) en el dominio amino-terminal del receptor. Este dominio de unión al agonista único distingue los GPCRs de la familia C de los GPCR de la familia A y B en los que los dominios de unión al agonista se encuentran dentro de la región de 7 cadenas transmembrana (7TM) o dentro de los bucles extracelulares que conectan las cadenas a esta región. Hasta la fecha, se han identificado, clonado y secuenciado ocho mGluR distintos. Según la similitud estructural, el acoplamiento primario a las vías de señalización intracelular y la farmacología, los mGluRs se han asignado a tres grupos: Grupo I (mGluR1 y mGluR5), Grupo II (mGluR2 y mGluR3) y Grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8).

Los mGluR del grupo I se acoplan a través de Gαq/11 para aumentar el fosfato de inositol y el metabolismo y los aumentos resultantes en calcio intracelular. Los mGluR del Grupo I están localizados principalmente post simpaticamente y tienen un efecto modulador sobre la actividad del canal iónico y la excitabilidad neuronal. Los mGluR del Grupo II (mGluR2 y mGluR3) y del Grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) esta principalmente ocupado de manera pre-sináptica donde regulan la liberación de neurotransmisores, como el glutamato. Los mGluR del Grupo II y del Grupo III están acoplados a Gαi y sus efectores asociados, así como la adenilato ciclasa.

[003] El receptor mGluR4 pertenece a la subfamilia mGluR del grupo III y se encuentra en ubicaciones predominantemente presinápticas 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 auto y heteroreceptor para regular la liberación de ambos GABA y glutamato. También se ha demostrado que mGluR4 se expresa en un nivel bajo en algunas ubicaciones postsinápticas (Benitez et al., 2000). Numerosos informes indican que el mGluR4 se expresa en la mayoría de las regiones cerebrales, particularmente en las neuronas que se sabe que juegan 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), vision (Akazawa et al., 1994; Koulen et al., 1996; Quraishi et al., 2007), funciones cerebelosas (Makoff et al., 1996), La alimentación y la regulación de las hormonas hipotalámicas (Flor et al., 1995), el sueño y la vigilia (Noriega et al., 2007), así como muchos otros. Ahora hay varios informes de literatura 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 del 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) .

[004] Además, existe evidencia de que la activación de los receptores mGluR4 (expresados en islotes de Langerhans) inhibiría la secreción de glucagón (Uehara et al., 2004). Por lo tanto, la activación del mGluR4 puede ser un tratamiento efectivo para los trastornos que involucran defectos en el metabolismo de la glucosa, como la hipoglucemia, la diabetes tipo 2 y la obesidad.

[005] Además, hay informes de que la activación de mGluRs del Grupo III, específicamente mGluR4, puede ser un tratamiento eficaz para enfermedades neuroinflamatorias, como la esclerosis múltiple y trastornos relacionados (Besong et al., 2002).

[006] Además, esa activación del mGluR del Grupo III, específicamente moduladores alostéricos positivos del mGlu4 (PAM), puede ser un tratamiento eficaz para enfermedades neuroinflamatorias, tales como esclerosis múltiple y trastornos relacionados (Besong et al., 2002; Taylor et al., 2003; Fallarino et al., 2010).

[007] Hay dos variantes del receptor mGluR4 que se expresan en los tejidos gustativos; y, por lo tanto, la activación de mGluR4 puede usarse como potenciadores del sabor, bloqueo de ciertos sabores o agentes de sabor, agentes saborizantes u otros aditivos alimentarios (Kurihara, 2009; Chaudhari et al, 2009). Un problema importante con los antipsicóticos típicos y atípicos es la inducción de catalepsia por inhibición excesiva de los receptores de dopamina (por ejemplo, efectos secundarios extrapiramidales), y el uso prolongado y conducir a una discinesia tardía (DT) (Caroff et al. *Neurol. Clin* **2011**). Los mGluR4 PAMs han demostrado una eficacia robusta para revertir la catalepsia inducida por haloperidol en modelos preclínicos de roedores (Niswender et al. *ACS Chem. Neurosci.*, 2016; Jones et al. *JPET* 2012). Por lo tanto, los mGluR4 PAMs pueden ser útiles como terapia complementaria en la esquizofrenia para reducir y / o eliminar la catalepsia y potencialmente retrasar el inicio y / o prevenir la DT.

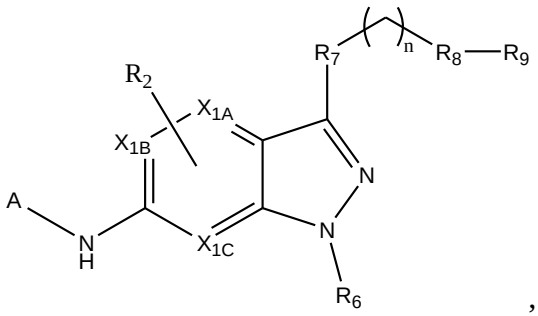
[008] A pesar de los avances en la investigación del mGluR4, todavía hay una escasez de compuestos que potencien eficazmente al mGluR4 los cuales también sean efectivos en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción y enfermedades de la neurotransmisión glutamatérgica, así como trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, meduloblastomas , trastornos metabólicos y mejora del sabor asociados con la disfunción glutamatérgica y enfermedades en las que está involucrado el receptor mGluR4. Además, los moduladores convencionales del receptor mGluR4 típicamente carecen de una solubilidad acuosa satisfactoria y exhiben una pobre biodisponibilidad oral. Estas necesidades y otras necesidades son satisfechas por la presente invención.

RESUMEN

[009] De acuerdo con el (los) propósito (s) de la invención, tal como se realiza y se describe ampliamente aquí, la invención, en un aspecto, se relaciona con compuestos útiles como moduladores alostéricos de la actividad del receptor mGluR4, métodos para preparar las mismas

composiciones farmacéuticas que comprenden la misma y métodos para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, utilizando la misma. Además se describen métodos y composiciones farmacéuticas útiles para tratar una enfermedad relacionada con la actividad del mGluR4. En un aspecto, los compuestos descritos pueden afectar la sensibilidad de los receptores mGluR4 a los agonistas sin unirse al sitio de unión al agonista ortostérico o actuar como agonistas ortostéricos en si mismos. Un "receptor agonista alostérico-PAM", como se usa en este documento, generalmente se define como un ligando que funciona como un modulador alostérico y como un agonista por sí solo (aunque este último generalmente solo está en concentraciones más altas). La presencia de actividad del agonista alostérico -PAM (Ago-PAM) puede ofrecer ventajas en diversos trastornos del SNC y neurológicos en los que el tono glutamatérgico basal es bajo en determinadas regiones del cerebro.

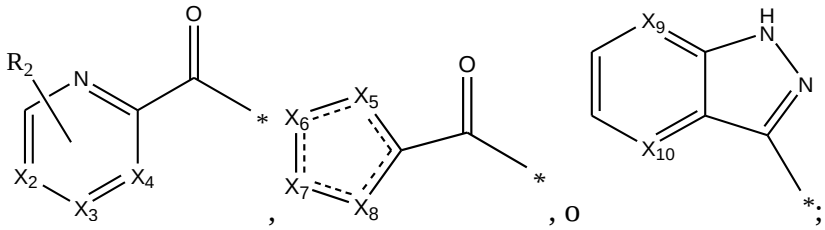
[0010] Se describen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión u otro estado de enfermedad asociado con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero, El compuesto tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

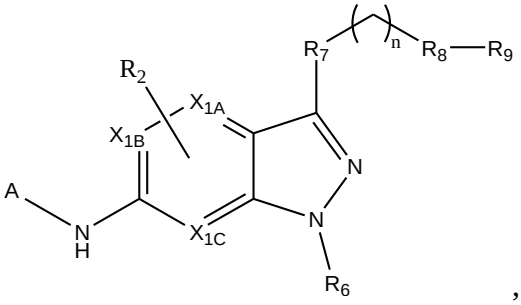
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

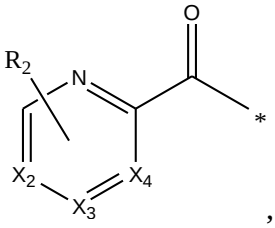
[0011] También se describen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto al menos un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



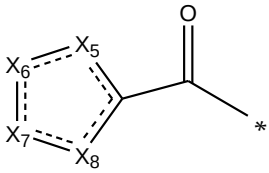
,

donde:

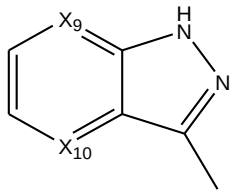
A es elegido de



,



, o



;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

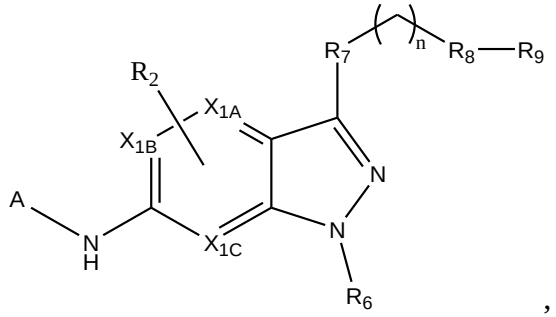
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

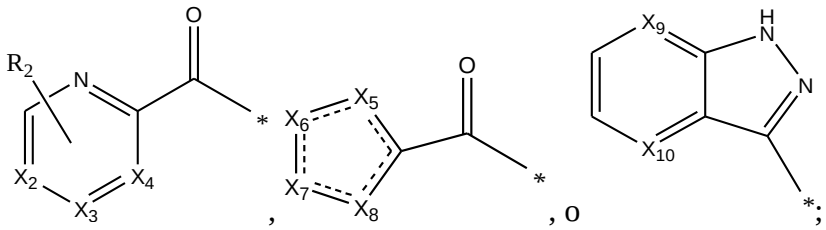
[0012] También se describen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en al menos una célula que comprende la etapa de poner en contacto al menos una célula con al menos un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

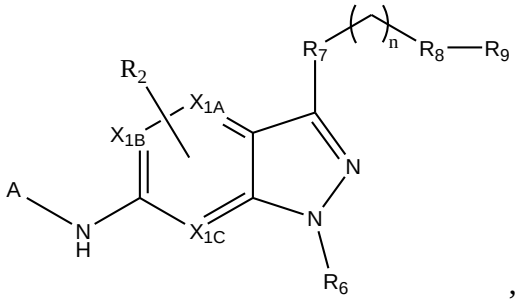
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en al menos una célula.

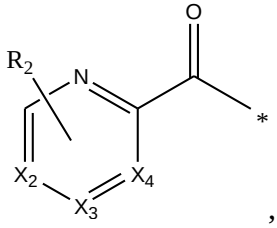
[0013] También se describen compuestos que tienen una estructura representada por la siguiente fórmula:

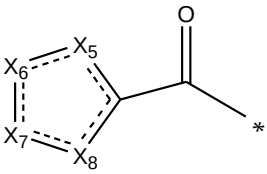


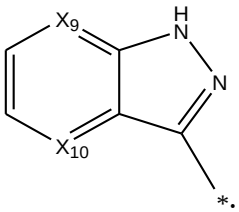
,

donde:

A es elegido de



,


, o


;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

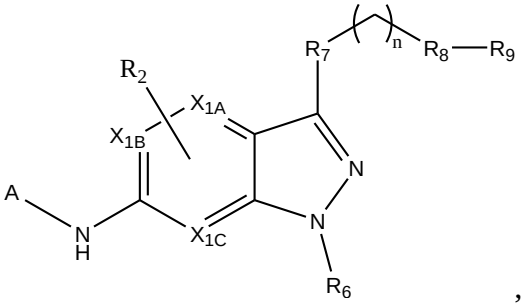
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

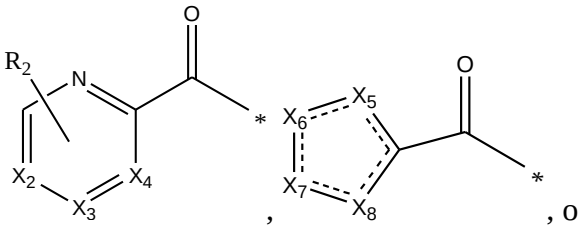
[0014] También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



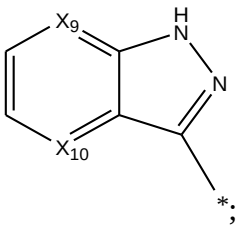
,

donde:

A es elegido de



, , o



;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

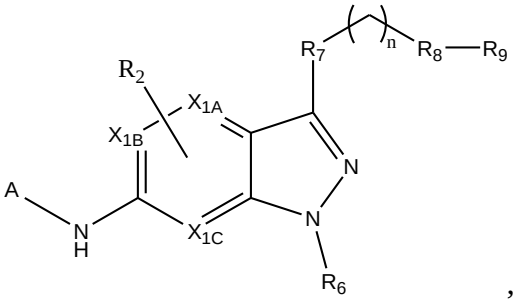
en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0015] También se describen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en al menos una célula que comprende la etapa de poner en contacto al menos una célula con al menos un compuesto divulgado en una cantidad eficaz para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en al menos una célula.

[0016] También se describen métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto divulgado en una dosis y una cantidad efectiva para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en el sujeto.

[0017] También se describen métodos para el tratamiento de un trastorno asociado con la disfunción de la neurotransmisión a mGluR4 u otros estados de enfermedad mediados por mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero al menos un compuesto divulgado en una dosis y una cantidad eficaz para tratar el trastorno en el mamífero.

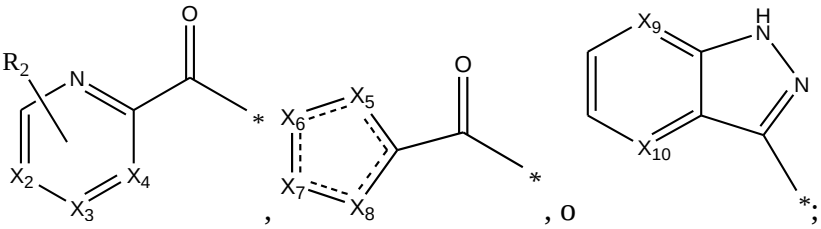
[0018] También se describen métodos para preparar un compuesto que comprende las etapas de proporcionar un compuesto de amina que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



,

donde:

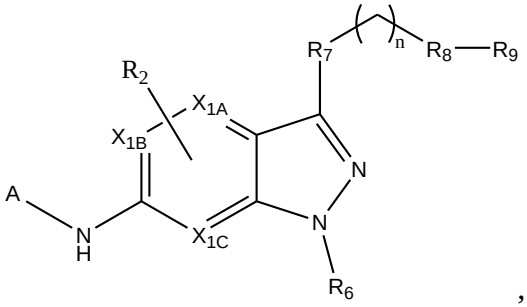
A es elegido de



como se muestra en los ejemplos a continuación, en donde las variables se definen aquí.

[0019] También se describen los productos de los métodos de fabricación descritos.

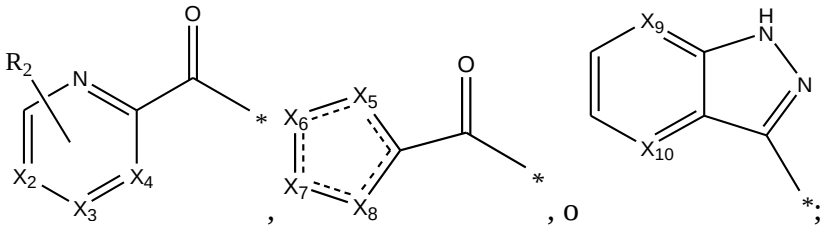
[0020] Se describen también métodos para la fabricación de un medicamento para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero que comprende combinar un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

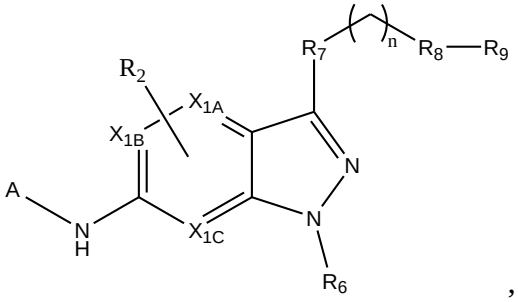
R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0021] También se describen los productos de los métodos descritos para la fabricación de un medicamento.

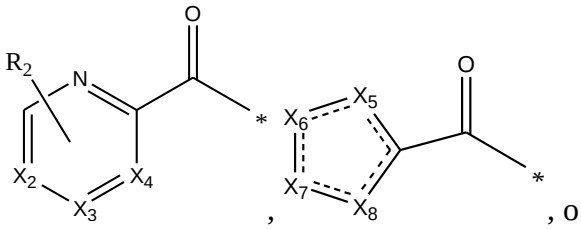
[0022] También se describen usos de un compuesto para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero, en el que el compuesto tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



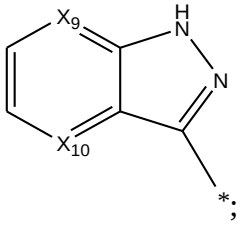
,

donde:

A es elegido de



,

, o


;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

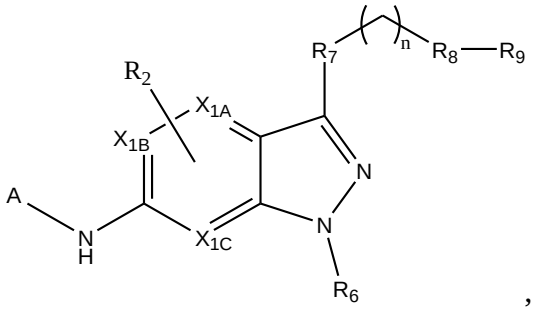
R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4,

OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

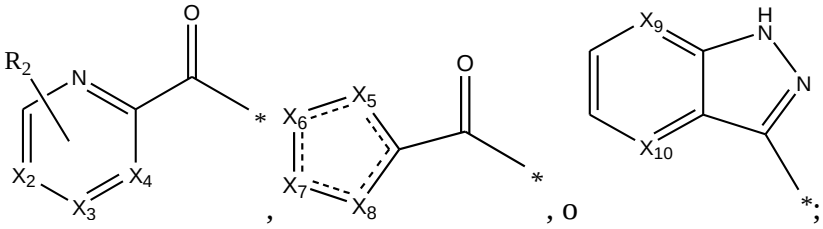
[0023] También se describen métodos para el tratamiento de una disfunción de la neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de administrar conjuntamente al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero, el compuesto que tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

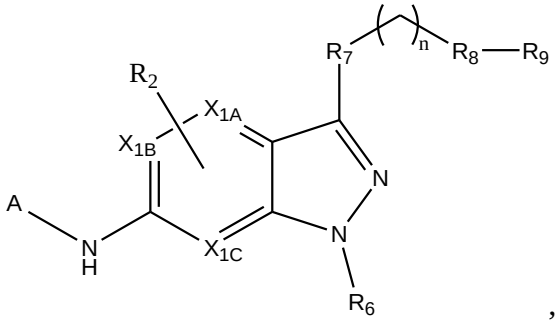
X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;
cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;
R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;
R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;
R_5 se elige entre H o alquilo;
R_6 es H, CH_3 o CD_3;
R_7 es O o –CO–;
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;
R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,
n is 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con un fármaco que tiene un efecto secundario conocido de aumentar la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

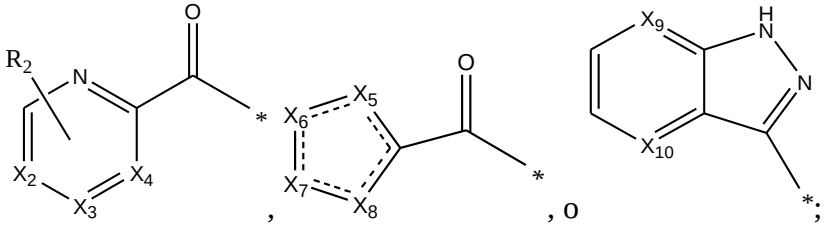
[0024] También se describen métodos para el tratamiento de una disfunción de la neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad del mGluR4 en un mamífero, que comprende la etapa de coadministrar al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero, el compuesto que tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

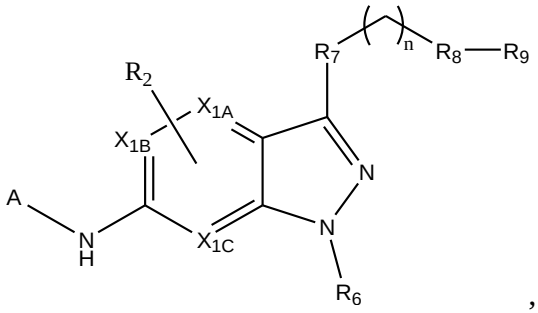
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un fármaco conocido por tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

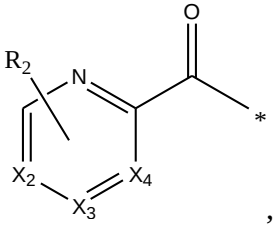
[0025] También se describen métodos para el tratamiento de una disfunción de la neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de coadministrar al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero, el compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



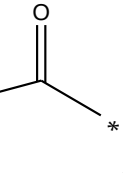
,

donde:

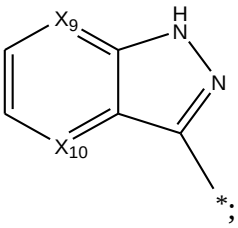
A es elegido de



,



, o



;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

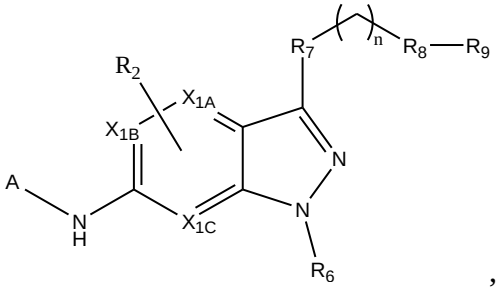
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un fármaco conocido por tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

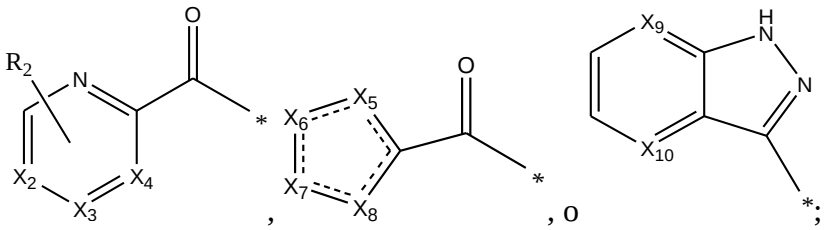
[0026] También se describen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad de mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de administrar conjuntamente al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero, el compuesto que tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

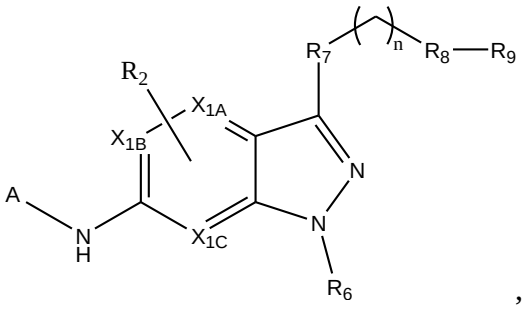
R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en el que cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un fármaco conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión u otros estados de enfermedad.

[0027] También se describen kits que comprenden un compuesto de la presente invención.

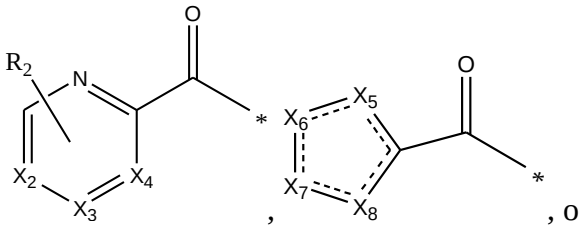
[0028] También se describen métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad de mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de coadministrar al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero, el compuesto que tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



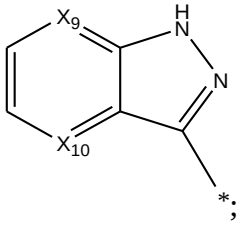
,

donde:

A es elegido de



,

, o


;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elege entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, independiente y es elegido de H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H, o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y elegido entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en el que cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4,

OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de un fármaco que tiene un efecto secundario conocido de aumentar la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, un fármaco conocido para tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, y / o un fármaco conocido para tratar la disfunción de neurotransmisón.

[0029] Las ventajas adicionales de la invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo ejemplificadopras y explicativas y no son restrictivas de la invención, como se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

[0030] La Figura 1 muestra: A) Estructura ejemplar mGlu4 PAM, ejemplo 131, destacando la penetración del SNC en ratas (Kp = 1.6). B) Eficacia del ejemplo 131 en el modelo PD estándar de catalepsia inducida por haloperidol, en relación con un control mGlu4 PAM, VU506. Aquí, el haloperidol se administra para inducir un estado cataléptico, seguido de dosis orales del ejemplo 131 que revierten la catalepsia de una manera dependiente de la dosis, comparable a VU506. Por lo tanto, el ejemplo 131 demuestra la eficacia en un modelo de PD de roedores (mamíferos). Ver también a)Engers, D.W.; Gogliotti, R.D.; Cheung, Y-Y.; Salovich, J.M.; Garcia-Barrantes, P.M.; Daniels, J.S.; Morrison, R.; Jones, C.K.; Blobaum, A.L.; Macor, J.E.; Bronson, J.J.; Conn, P.J.; Lindsley, C.W.; Niswender, C.M.; Hopkins, C.R. 'Discovery, synthesis and pre-clinical characterization of *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine (VU0418506), a novel positive allosteric modulator of the metabotropic glutamate receptor 4 ($mGlu_4$)' *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, *7*, 1192-1200; b) Niswender, C.M.; Jones, C.K.; Bubser, M.; Gray, A.T.; Blobaum, A.L.; Engers, D.W.; Altman, M.K.; O'Brien, D.E.; Rook, J.M.; Rodriguez, A.L.; Loch, M.T.; Daniels, J.S.; Lindsley, C.W.; Hopkins, C.R.; Conn, P.J. 'Development of VU0418506, a positive allosteric modulator that differentiates

metabotropic glutamate receptor 4 ($mGlu_4$) homomeric receptors from $mGlu_{2/4}$ heteromers' *ACS Chem. Neurosci.*, **2016**, *7*, 1201-1211.

DESCRIPCIÓN

[0031] La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y los ejemplos incluidos en la misma.

[0032] Antes de que se divulgan y describan los presentes compuestos, composiciones, artículos, sistemas, dispositivos y / o métodos, debe entenderse que no están limitados a métodos sintéticos específicos a menos que se especifique lo contrario, o a reactivos particulares a menos que se especifique lo contrario, como tales, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir aspectos particulares solamente y no pretende ser limitante. Aunque cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o prueba de la presente invención, se describen métodos y materiales ejemplificadores.

[0033] Todas las publicaciones mencionadas en este documento se incorporan en el presente documento por referencia para divulgar y describir los métodos y / o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones. Las publicaciones aquí discutidas se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas en este documento pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que deben confirmarse de forma independiente.

A. Definiciones

[0034] Como se usa en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "la" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un grupo funcional", "un alquilo" o "un residuo" incluye mezclas de dos o más de tales grupos funcionales, alquilos o residuos, y similares.

[0035] Los intervalos pueden expresarse aquí como "aproximadamente" un valor particular y / o "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho rango, un aspecto adicional incluye desde un valor particular y / o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma un aspecto adicional. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final. También se entiende que hay una serie de valores divulgados en este documento, y que cada valor también se divulga aquí como "sobre" ese valor particular además del valor en sí. Por ejemplo, si se divulga el valor "10", también se describe "aproximadamente 10". También se entiende que también se describe cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se divulgan 10 y 15, entonces también se divulgan 11, 12, 13 y 14.

[0036] Como se usa en el presente documento, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

[0037] Como se usa en el presente documento, el término "modulador alostérico positivo del receptor" se refiere a cualquier compuesto o agente administrado exógenamente que aumente directa o indirectamente la actividad de cualquier forma (por ejemplo, homomérico, heteromérico, oligomérico o que interactúa con otras proteínas o componentes celulares) del receptor en presencia o en ausencia del ligando endógeno (como glutamato, L-serina O-fosfato (L-SOP), otros ligandos endógenos, otros neurotransmisores, etc.) en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo, un humano. El término "modulador alostérico positive del receptor" incluye un compuesto que es un "potenciador alostérico del receptor" o un "agonista alostérico del receptor" / "agonista alostérico del receptor-PAM", así como un compuesto que tiene actividad mixta como un " alostérico potenciador del receptor" y un "agonista alostérico del receptor mGluR".

[0038] Como se usa en el presente documento, el término "potenciador alostérico del receptor" se refiere a cualquier compuesto o agente administrado exógenamente que aumenta directa o indirectamente la respuesta de cualquier forma (por ejemplo, homomérico, heteromérico, oligomérico o que interactúa con otras proteínas o componentes celulares) del

receptor producido por el ligando endógeno (como glutamato, L-serina O-fosfato (L-SOP), otros ligandos endógenos, otros neurotransmisores, etc.) cuando se une a un sitio alostérico de cualquier forma de receptor en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un humano. El potenciador alostérico del receptor se une a un sitio distinto del sitio ortostérico (un sitio alostérico) y aumenta positivamente la respuesta del receptor a un agonista. Como se predice que inducirá menos desensibilización del receptor, la actividad de un compuesto como un potenciador alostérico del receptor puede proporcionar ventajas sobre el uso de un agonista alostérico del receptor puro. Dichas ventajas pueden incluir, por ejemplo, mayor margen de seguridad, mayor tolerabilidad, menor potencial de abuso y menor toxicidad.

[0039] Como se usa en el presente documento, el término "agonista alostérico del receptor-PAM" se refiere a cualquier compuesto o agente administrado de forma exógena que aumenta directamente la actividad de cualquier forma (por ejemplo, homomérico, heteromérico, oligomérico o que interactúa con otras proteínas o componentes celulares) del receptor en ausencia del ligando endógeno (como glutamato, L-serina O-fosfato (L-SOP), otros ligandos endógenos, otros neurotransmisores, etc.) en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un humano. El agonista alostérico del receptor se une a un sitio alostérico del receptor e influye directamente en el sitio ortostérico del receptor. El término "modulador alostérico positive del receptor " se refiere a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que aumente directa o indirectamente la actividad del receptor en presencia o ausencia del ligando endógeno (como glutamato, L-serina O-fosfato (L -SOP), otros ligandos endógenos, otros neurotransmisores, etc.) en un animal, en particular un mamífero, por ejemplo un humano. El término "modulador alostérico positive del receptor" incluye un compuesto que es un "potenciador alostérico del receptor" o un "agonista alostérico del receptor", así como un compuesto que tiene actividad mixta como un "potenciador alostérico del receptor" y un " agonista alostérico del receptor mGluR".

[0040] En algunos aspectos de los métodos descritos, el sujeto ha sido diagnosticado con la necesidad de tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y / o psiquiátricos y / o cualquier otro estado de enfermedad asociado con la disfunción de glutamato antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, el sujeto ha sido diagnosticado con la necesidad de potenciar la actividad del receptor metabotrópico de glutamato antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, el sujeto ha sido diagnosticado con la necesidad de agonismo parcial de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato

antes de la etapa de administración. En algunos aspectos, los métodos divulgados pueden comprender además una etapa de identificación de un sujeto que necesita tratamiento para un trastorno divulgado.

[0041] Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere al tratamiento médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno patológico. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, el tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, y también incluye el tratamiento causal, es decir, el tratamiento dirigido a la eliminación de la causa de la enfermedad, afección patológica o enfermedad asociada. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, es decir, el tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de la curación de la enfermedad, afección o trastorno patológico; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno patológico asociado; y tratamiento de apoyo, es decir, tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, afección o trastorno patológico asociado.

[0042] Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a impedir, evitar, obviar, prevenir, detener u obstaculizar que algo suceda, especialmente por acción anticipada. Se entiende que donde se usa 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 describe expresamente.

[0043] Como se usa en el presente documento, el término "diagnosticado" significa haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección que puede ser diagnosticada o tratada por los compuestos, composiciones, o métodos descritos aquí. Por ejemplo, "diagnosticado con un trastorno tratable mediante la potenciación de la actividad de mGluR4" significa haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y se descubrió que tiene una afección que puede ser diagnosticada o tratada mediante un compuesto o una composición que puede potenciar favorablemente la actividad de mGluR4. Como un ejemplo adicional, "diagnosticado con la necesidad de potenciar la actividad de mGluR4" se refiere a haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y se descubrió que tenía una

afección caracterizada por una actividad anormal de mGluR4. Tal diagnóstico puede referirse a un trastorno, como la enfermedad de Parkinson y similares, como se discute aquí.

[0044] Como se usa en este documento, la frase "identificado para necesitar tratamiento para un trastorno", o similar, se refiere a la selección de un sujeto basado en la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, se puede identificar que un sujeto tiene la necesidad de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, un trastorno relacionado con la actividad de mGluR4) en base a un diagnóstico anterior por parte de una persona experta y posteriormente sometido a tratamiento para el trastorno. Se contempla que la identificación puede, en un aspecto, ser realizada por una persona diferente de la persona que hace el diagnóstico. También se contempla, en un aspecto adicional, que la administración puede ser realizada por alguien que posteriormente realizó la administración.

[0045] Como se usa en el presente documento, el término "diagnosticado con la necesidad de potenciar la actividad del receptor metabotrópico de glutamato" se refiere a haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y se encontró que tenía una afección que se puede diagnosticar o tratar mediante la potenciación de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

[0046] Como se usa en el presente documento, "diagnosticado con una necesidad de agonismo parcial de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato" significa haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico, y se ha encontrado que tiene una afección que puede ser diagnosticada o tratada por agonismo parcial de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

[0047] Como se usa en el presente documento, "diagnosticado con la necesidad de tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y / o psiquiátricos o cualquier estado de enfermedad asociado con la disfunción de glutamato" significa haber sido sometido a un examen físico por una persona experta, por ejemplo, un médico y se descubrió que tiene uno o más trastornos neurológicos y / o psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

[0048] Como se usa en el presente documento, los términos "administrar" y "administración" se refieren a cualquier método para proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Dichos métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración

oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal y administración parenteral, incluyendo inyectables como administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En varios aspectos, una preparación puede administrarse terapéuticamente; es decir, administrado para tratar una enfermedad o afección existente. En varios aspectos adicionales, una preparación puede administrarse profilácticamente; es decir, administrado para la prevención de una enfermedad o afección.

[0049] Como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado deseado o tener un efecto sobre una condición no deseada. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto sobre los síntomas no deseados, pero generalmente es insuficiente para causar efectos secundarios adversos. El nivel de dosis terapéuticamente efectivo específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la ruta de administración; la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las artes médicas. Por ejemplo, está bien dentro de la habilidad de la técnica comenzar las dosis de un compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria efectiva se puede dividir en múltiples dosis para fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria. La dosis puede ser ajustada por el médico en caso de contraindicaciones. La dosis puede variar y puede administrarse en una o más administraciones de dosis diariamente, durante uno o varios días. Se puede encontrar orientación en la literatura para las dosis apropiadas para clases dadas de productos farmacéuticos. En varios aspectos adicionales, una preparación puede administrarse en una "cantidad profilácticamente efectiva"; es decir, una cantidad efectiva para la prevención de una enfermedad o afección.

[0050] Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, así como a polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones

inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y sus mezclas adecuadas, aceites vegetales (como el aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes, como monoestearato de aluminio y gelatina, que retrasan la absorción. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices de microencapsulas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido, poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporals. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes de su uso. Los vehículos inertes adecuados pueden incluir azúcares como la lactosa. Deseablemente, al menos el 95% en peso de las partículas del ingrediente activo tienen un tamaño de partícula efectivo en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros.

[0051] Un residuo de una especie química, como se usa en la descripción y en las reivindicaciones finales, se refiere al resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o formulación posterior o producto químico, independientemente de si el resto se obtiene realmente de la especie química. Por lo tanto, un residuo de etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades $-OCH_2CH_2O-$ en el poliéster, independientemente de si se usó etilenglicol para preparar el poliéster. De manera

similar, un residuo de ácido sebácico en un poliéster se refiere a uno o más restos $-CO(CH_2)_8CO-$ en el poliéster, independientemente de si el residuo se obtiene haciendo reaccionar ácido sebácico o un éster del mismo para obtener el poliéster.

[0052] Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos a continuación. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta descripción, los heteroátomos, tales como el nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y / o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos aquí que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta descripción no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. Además, los términos "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no se somete espontáneamente a una transformación como reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Se supone que todos los compuestos o sustituyentes descritos están sustituidos o no sustituidos. En otras palabras, cuando R_9 es heteroarilo, entonces se supone que heteroarilo incluye heteroarilo sustituido o no sustituido.

[0053] En la definición de varios términos, “A^1,” “A^2,” “A^3,” y “A^4” se usan aquí como símbolos genéricos para representar varios sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, no limitado a los descritos aquí, y cuando se definen como ciertos sustituyentes en una instancia, pueden, en otra instancia, definirse como algunos otros sustituyentes.

[0054] El término "alquilo" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarbonado saturado ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y similares. El grupo alquilo puede ser cíclico o acíclico. El grupo alquilo puede ser ramificado o no ramificado. El grupo alquilo también puede estar sustituido o no

sustituido. Por ejemplo, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxi, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol opcionalmente sustituidos, como se describe en este documento. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (por ejemplo, de uno a cuatro) átomos de carbono.

[0055] En toda la memoria descriptiva, "alquilo" se usa generalmente para referirse tanto a grupos alquilo no sustituidos como a grupos alquilo sustituidos; sin embargo, los grupos alquilo sustituidos también se mencionan específicamente en este documento identificando los sustituyentes específicos en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilo halogenado" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más haluros, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. El término "alcoxialquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxi, como se describe a continuación. El término "alquilamino" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos amino, como se describe a continuación, y similares. Cuando se usa "alquilo" en una instancia y un término específico como "alquilalcohol" se usa en otra, no significa que el término "alquilo" no se refiera también a términos específicos como "alquilalcohol" y similares.

[0056] Esta práctica también se usa para otros grupos descritos aquí. Es decir, aunque un término tal como "cicloalquilo" se refiere a restos cicloalquilo tanto sustituidos como no sustituidos, los restos sustituidos pueden, además, identificarse específicamente en el presente documento; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido particular puede denominarse, por ejemplo, un "alquilcicloalquilo". De manera similar, un alcoxi sustituido puede denominarse específicamente, por ejemplo, un "alcoxi halogenado", un alquenilo sustituido particular puede ser, por ejemplo, un " alquenil alcohol ", y similares. Nuevamente, la práctica de usar un término general, como "cicloalquilo", y un término específico, como "alquilcicloalquilo", no implica que el término general no incluya también el término específico.

[0057] El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento es un anillo a base de carbono no aromático compuesto de al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo tal como, pero

no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxi, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol opcionalmente sustituidos como se describe en este document.

[0058] El término "grupo polialquileno" como se usa en el presente documento es un grupo que tiene dos o más grupos CH_2 unidos entre sí. El grupo polialquileno puede representarse mediante una fórmula $—(CH_2)_a—$, donde "a" es un número entero de 2 a 500.

[0059] Los términos "alcoxi" y "alcoxilo" como se usan en el presente documento para referirse a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de un enlace éter; es decir, un grupo "alcoxi" puede definirse como $—OA^1$ donde A^1 es alquilo o cicloalquilo como se definió anteriormente. "Alcoxi" también incluye polímeros de grupos alcoxi como se acaba de describir; es decir, un alcoxi puede ser un poliéter tal como $—OA^1—OA^2$ o $—OA^1—(OA^2)_a—OA^3$, donde “a” es un número entero de 1 a 200 y A^1, A^2, y A^3 son alquilo y / o grupos cicloalquilo.

[0060] El término "alquenilo" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarbonado de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Las estructuras asimétricas como $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ están destinadas a incluir los isómeros *E* y *Z*. Esto se puede suponer en las fórmulas estructurales de la presente memoria en las que está presente un alqueno asimétrico, o se puede indicar explícitamente por el símbolo de enlace C = C. El grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxi, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol opcionalmente sustituidos, como se describe en el presente documento.

[0061] El término "cicloalquenilo" como se usa en el presente documento es un anillo a base de carbono no aromático compuesto de al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, es decir, C = C. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornenilo y similares. El término "heterocicloalquenilo" es un tipo de un grupo cicloalquenilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquenilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo

se reemplaza con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxi, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol opcionalmente sustituido, como se describe en el presente documento.

[0062] El término "alquinilo" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarbonado de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquinilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter , haluro, hidroxi, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, opcionalmente sustituido, como se describe en el presente documento.

[0063] El término "cicloalquinilo" como se usa en el presente documento es un anillo no aromático a base de carbono compuesto de al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquinilo incluyen, pero no se limitan a, cicloheptinilo, ciclooctinilo, ciclononinilo y similares. El término "heterocicloalquinilo" es un tipo de grupo cicloalquenilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquinilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo tal como, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxi, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol opcionalmente sustituidos, como se describe en el presente documento.

[0064] El término "arilo", como se usa en el presente documento, es un grupo que contiene cualquier grupo aromático basado en carbono que incluye, pero no se limita a, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, fenoxibenceno y similares. El término "arilo" también incluye "heteroarilo", que se define como un grupo que contiene un grupo aromático que tiene al menos

un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. Del mismo modo, el término "no heteroarilo", que también se incluye en el término "arilo", define un grupo que contiene un grupo aromático que no contiene un heteroátomo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxi, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, opcionalmente sustituidos, como se describe en el presente documento. El término "biarilo" es un tipo específico de grupo arilo y está incluido en la definición de "arilo". Biarilo se refiere a dos grupos arilo que están unidos mediante una estructura de anillo fusionado, como en naftaleno, o están unidos mediante uno o más enlaces carbono-carbono, como en bifenilo.

[0065] El término "aldehído" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula —C(O)H. En toda esta descripción, "C(O)" es una notación manual corta para un grupo carbonilo, es decir, C = O.

[0066] Los términos "amina" o "amino" como se usan en el presente documento están representados por una fórmula $NA^1A^2A^3$, donde A^1, A^2, y A^3 pueden ser, independientemente, hidrógeno o alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

[0067] El término "ácido carboxílico" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula —C(O)OH.

[0068] El término "éster" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula $—OC(O)A^1$ o $—C(O)OA^1$, donde A^1 puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento. El término "poliéster" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula $—(A^1O(O)C\text{-}A^2\text{-}C(O)O)_a—$ o $—(A^1O(O)C\text{-}A^2\text{-}OC(O))_a—$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos descrito en el presente documento y "a" es un número entero de 1 a 500. "Poliéster" es el término utilizado para describir un grupo que se produce por la reacción entre un compuesto que tiene al menos dos grupos de ácido carboxílico con un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo.

[0069] El término "éter" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula A^1OA^2, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos descritos en el presente documento. El término "poliéter" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula —$(A^1O\text{-}A^2O)_a$—, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos descritos en el presente documento y "a" es un número entero de 1 a 500. Los ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno y óxido de polibutileno.

[0070] El término "haluro", como se usa en el presente documento, se refiere a los halógenos flúor, cloro, bromo y yodo.

[0071] El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos únicos y multicíclicos en los que al menos uno de los miembros del anillo es distinto de carbono. Los heterociclos incluyen piridinde, pirimidina, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, oxazol, tiazol, imidazol, oxazol, incluidos 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol, tiadiazol, incluidos 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, y 1,3,4-tiadiazol, triazol incluidos 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol incluidos 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina incluidos 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, tetrazina incluido 1,2,4,5-tetrazina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azetidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, y similares.

[0072] El término "hidroxilo" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula—OH.

[0073] El término "cetona" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula $A^1C(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, como se describe en el presente documento.

[0074] El término "azida" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula —N_3.

[0075] El término "nitro" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula —NO_2.

[0076] El término "nitrilo" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula —CN.

[0077] El término "sililo" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula —$SiA^1A^2A^3$, donde A^1, A^2, y A^3pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

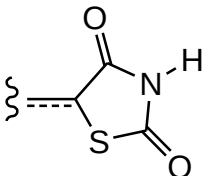
[0078] El término "sulfo-oxo", como se usa en el presente documento, se representa mediante las fórmulas —$S(O)A^1$, —$S(O)_2A^1$, —$OS(O)_2A^1$, o —$OS(O)_2OA^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento. En toda esta descripción, "S(O)" es una notación manual corta para S = O. El término "sulfonilo" se usa en el presente documento para referirse al grupo sulfo-oxo representado por una fórmula —$S(O)_2A^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento. El término "sulfona", como se usa en el presente documento, se representa mediante una fórmula $A^1S(O)_2A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos como se describe en el presente document. El término "sulfóxido" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula $A^1S(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos como se describe en el presente documento.

[0079] El término "tiol" como se usa en el presente documento está representado por una fórmula —SH.

[0080] El término "residuo orgánico" define un residuo que contiene carbono, es decir, un residuo que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye pero no se limita a los grupos, residuos o radicales que contienen carbono definidos anteriormente. Los residuos orgánicos pueden contener varios heteroátomos, o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, que incluyen oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo o alquilos sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, amida, etc. Los residuos orgánicos pueden comprender

preferiblemente 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.

[0081] Un sinónimo muy cercano del término "residuo" es el término "radical", que tal como se usa en la descripción y en las reivindicaciones, se refiere a un fragmento, grupo o subestructura de una molécula descrita aquí, independientemente de cómo la molécula esté preparado. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidinediona en un compuesto particular tiene la estructura



independientemente de si se usa tiazolidinediona para preparar el compuesto. En algunos aspectos, el radical (por ejemplo, un alquilo) puede modificarse adicionalmente (es decir, alquilo sustituido) al haber unido al mismo uno o más "radicales sustituyentes". El número de átomos en un radical dado no es crítico para la presente invención a menos que se indique lo contrario en otra parte del presente documento.

[0082] Los "radicales orgánicos", como se define y usa este término en el presente documento, contienen 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 tienen hidrógeno unido a al menos a algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo de un radical orgánico que comprende átomos no inorgánicos es un radical 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo. En algunos aspectos, un radical orgánico puede contener de 1 a 10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o incluido en el mismo radical, incluidos halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, entre otros, un radical alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida,

alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde los términos se definen en otra parte del presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

[0083] Los "radicales inorgánicos", como se define y usa este término en el presente documento, no contienen átomos de carbono y, por lo tanto, comprenden solo átomos distintos del carbono. Los radicales inorgánicos comprenden combinaciones unidas de átomos seleccionados de hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, azufre, selenio y halógenos como flúor, cloro, bromo y yodo, que pueden estar presentes individualmente o unidos en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o preferiblemente de uno a seis o de uno a cuatro átomos inorgánicos como se enumeraron anteriormente unidos entre sí. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, amino, hidroxi, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato y similares a los radicales inorgánicos conocidos comúnmente. Los radicales inorgánicos no se han unido a los elementos metálicos de la tabla periódica (como los metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos o metales actínidos), aunque tales iones metálicos a veces pueden servir como un catión farmacéuticamente aceptable para radicales inorgánicos aniónicos tales como un sulfato, fosfato o un radical inorgánico aniónico similar. Típicamente, los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo o teluro, o los elementos de gases nobles, a menos que se indique específicamente lo contrario en este documento.

[0084] El término "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es biológicamente o indeseable, es decir, no causa un nivel inaceptable de efectos biológicos indeseables o interactua de manera perjudicial.

[0085] Como se usa en el presente documento, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la estructura de un compuesto original (por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento) y cuya estructura es suficientemente similar a la descrita en el presente documento y basada en esa similitude, un experto en la materia esperaría que exhiba las mismas o similares actividades y utilidades que los compuestos reivindicados, o que induzca, como precursor, las mismas o similares actividades y utilidades

que los compuestos reivindicados. Los ejemplos de derivados incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas, y N-óxidos de un compuesto original.

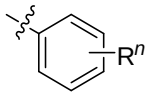
[0086] El término "residuo hidrolizable" se refiere a un grupo funcional capaz de experimentar hidrólisis, por ejemplo, en condiciones básicas o ácidas. Los ejemplos de residuos hidrolizables incluyen, sin limitación, residuos de haluros de ácido o ácidos carboxílicos activados, residuos de haluros de trialquilsililo, residuos de haluros de alquiloximetilo y otros grupos protectores conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, “Protective Groups in Organic Synthesis,” T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

[0087] El término "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con capacidad de extraer electrones que puede desplazarse como una especie estable, llevando consigo los electrones de enlace. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen ésteres de sulfonato, que incluyen, pero no se limitan a, triflato, mesilato, tosilato, brosilato y haluros.

[0088] Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, pueden dar lugar a isómeros cis / trans (E / Z), así como a otros isómeros conformacionales. A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos los isómeros posibles, así como mezclas de tales isómeros.

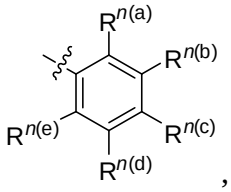
[0089] A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos que se muestra solo como líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, como una mezcla racémica o escalemica. Los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se indique lo contrario, la presente invención incluye todos estos diastereómeros posibles, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles y sus sales farmacéuticamente aceptables. También se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos utilizados para preparar tales compuestos, o al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros. Además, a menos que se describa expresamente como "no sustituido", todos los sustituyentes pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0090] En algunos aspectos, la estructura de un compuesto puede representarse mediante una fórmula:



,

que se entiende que es equivalente a una fórmula:



,

en donde *n* es típicamente un número entero. Es decir, se entiende que R^n 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 definirse independientemente. Por ejemplo, si en un caso $R^{n(a)}$ es halógeno, entonces en ese caso, $R^{n(b)}$ no es necesariamente halógeno. Del mismo modo, cuando un grupo R se define como cuatro sustituyentes, se entiende que R representa cuatro sustituyentes independientes, R^a, R^b, R^c, y R^d. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes no están limitados a ningún orden o disposición particular.

[0091] Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento. DMF: dimetil formamida. EtOAc: acetato de etilo. THF: tetrahidrofurano. DIPEA o DIEA: diisopropiletilamina. HOBt: 1-hidroxibenzotriazol. EDC: 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida clorhidrato. DMSO: dimetilsulfoxido. DMAP: 4-Dimetilaminopiridina. RT: Temperatura ambiente (del inglés Room temperature). h: Horas. Min: Minutos. DCM: Diclorometano. MeCN: Acetonitrilo. MeOH: metanol. iPrOH: 2-Propanol. n-BuOH: 1-Butanol.

[0092] Se describen los componentes que se usarán para preparar las composiciones de la invención, así como las propias composiciones que se usarán dentro de los métodos descritos en el presente documenbto. Estos y otros materiales se divulgan en el presente documento, y se entiende que cuando se divulgan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales, si bien las referencias específicas de cada una de las diversas combinaciones individuales y colectivas y la permutación de estos compuestos no se pueden divulgar explícitamente, cada uno se contempla y describe específicamente en este documento. Por ejemplo, si se divulga y discute un compuesto particular y se discuten varias modificaciones que

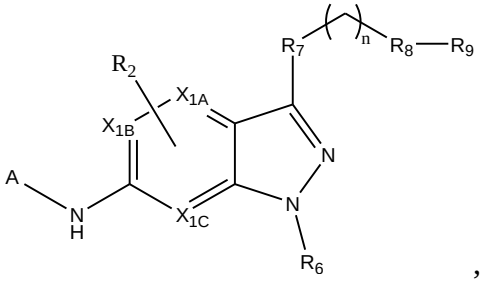
se pueden hacer a una serie de moléculas que incluyen los compuestos, se contempla específicamente cada combinación y permutación del compuesto y las modificaciones que son posibles a menos que específicamente sea indicado lo contrario. Por lo tanto, si se divulga una clase de moléculas A, B y C, así como una clase de moléculas D, E y F y un ejemplo de una molécula de combinación, se divulga A-D, entonces, incluso si no se declaran individualmente, se considera revelado cada significado de combinación contemplado individual y colectivamente, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F. Asimismo, también se describe cualquier subconjunto o combinación de estos. Por lo tanto, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F y C-E se consideraría declarado. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta aplicación, incluidos, entre otros, los pasos en los métodos de fabricación y uso de las composiciones de la invención. Por lo tanto, si hay una variedad de pasos adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada uno de estos pasos adicionales se puede realizar con cualquier aspecto específico o combinación de aspectos de los métodos de la invención.

[0093] Se entiende que las composiciones descritas en el presente documento tienen ciertas funciones. En el presente documento se describen ciertos requisitos estructurales para realizar las funciones divulgadas, y se entiende que hay una variedad de estructuras que pueden realizar la misma función que están relacionadas con las estructuras divulgadas, y que estas estructuras típicamente lograrán el mismo resultado.

B. Compuestos

[0094] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles como potenciadores de la actividad de mGluR4. En general, se contempla que cada derivado descrito puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. También se contempla que uno o más derivados se pueden omitir opcionalmente de la invención. Se entiende que un compuesto divulgado puede proporcionarse mediante los métodos divulgados. También se entiende que los compuestos descritos pueden emplearse en los métodos de uso descritos. También se entiende que todos los compuestos descritos pueden emplearse como las composiciones farmacéuticas correspondientes.

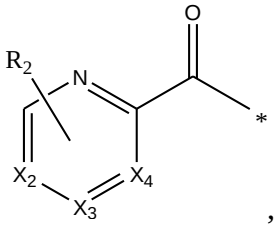
[0095] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que tienen una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:

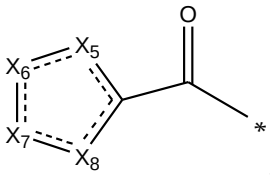


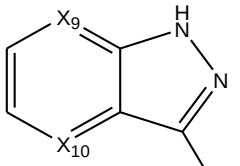
,

donde:

A se eleige de



,


, o


;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y elegido de H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, independiente y es elegido de H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi, o OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi, o OH;

R_5 se elige entre H, o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

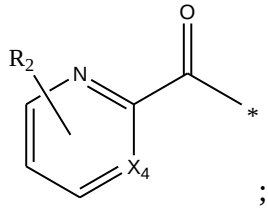
R_9 está sustituido o no sustituido y es elegido entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en el que cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0096] También se describen compuestos en los que:

A es:

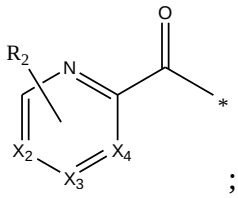
(i) 

;

en que

X_4 es CH, o CR_1; y

R_1 es NH_2, F, o OH; o

(ii) 

;

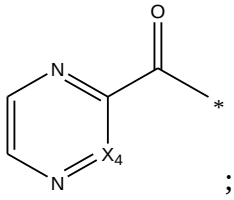
donde

X_2: CH, o CR_1;

X_3: CH, o CR_1;

X_4: CH, o CR_1; y

R_1 es independentemente CH_3, F, Cl, NH_2, o OH; o

(iii)  ;

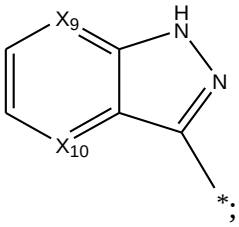
en que

X_4: CH, o CR_1; y

R_1 NH_2, o OH;

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

[0097] También se describen compuestos en los que A es:

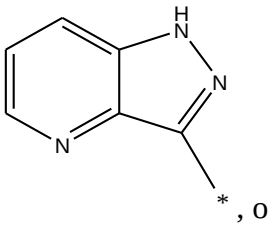
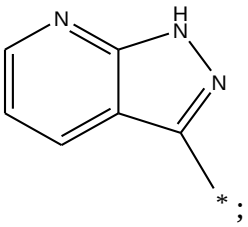


X_9 is CH o N; y

X_{10} is CH o N;

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

[0098] También se describen compuestos en los que A es:

 , o  ;

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

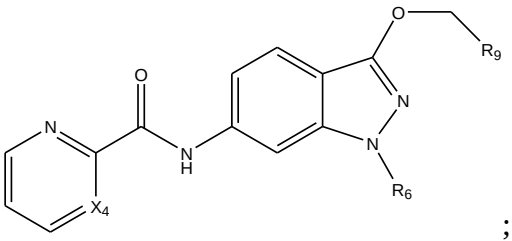
[0099] También se describen compuestos en los que X_1 es C-Cl.

[00100] También se describen compuestos en los que R_8 es un enlace, alquilo o alquil-O-; R_7 es H, alquilo, CH_3, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, CF_3, CD_2-CH_3, CD_3. En otras realizaciones, heteroarilo es isoxazol o piridina; cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo;

heterocicloalquilo es tetrahidropirano, ocetano, dioxano, tetrahidrofurano, dióxido de tetrahidropiofirano, dióxido de tetrahidro-tiofeno, bicicloheteroarilo, morfolina; y arilo es fenilo.

[00101] En otras realizaciones, el heterocicloalquilo es 1,4-dioxano, tetrahidropirano, dimetil-tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dimetil-tetrahidrofurano.

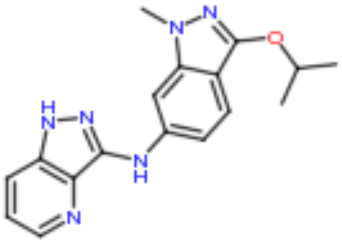
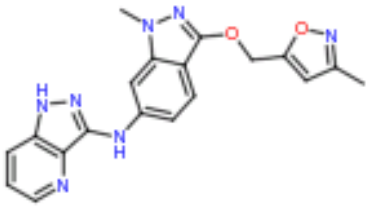
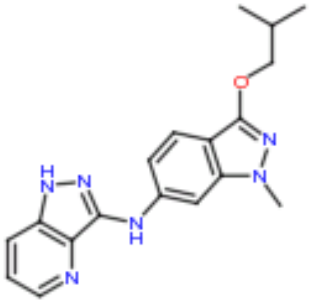
[00102] También se describe un compuesto de la siguiente fórmula:

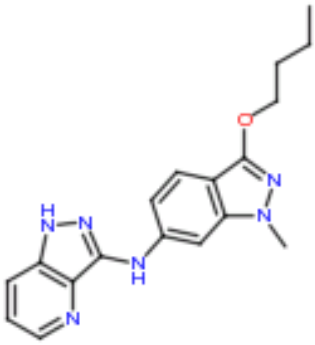
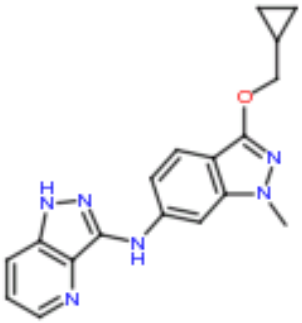
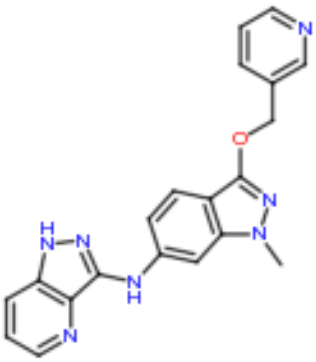


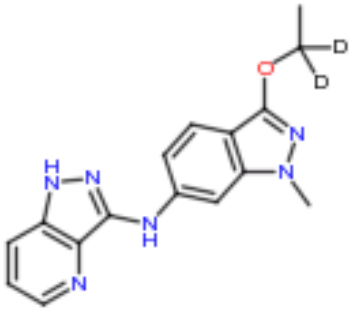
;

en que X_4 es CH o C-NH_2; R_6 es H o Me; y R_9 es cicloalquilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, o 1,4-dioxano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

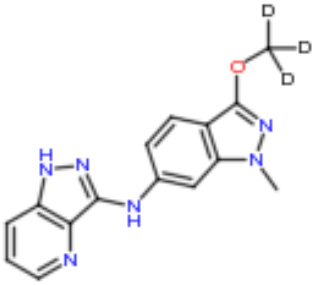
[00103] También se describen compuestos de la siguiente fórmula:


,

,

,

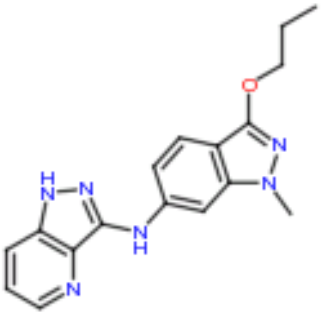

,

,

,



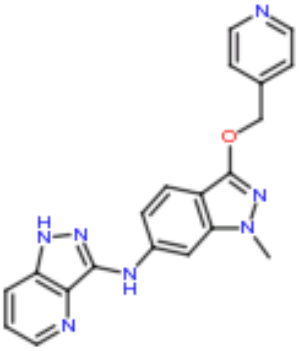
,



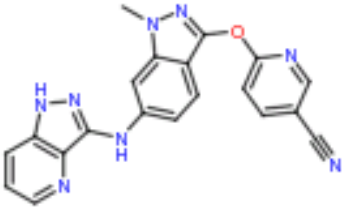
,



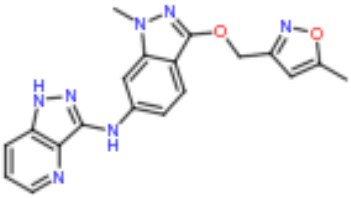
,



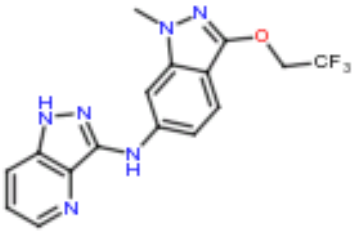
,



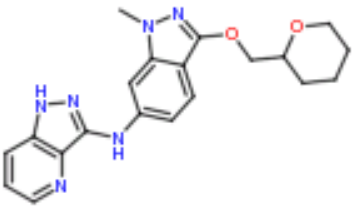
,



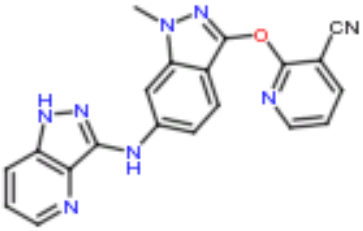
,



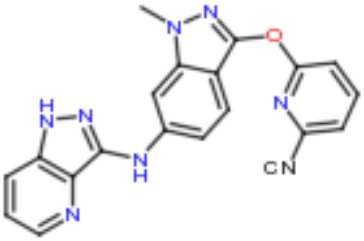
,



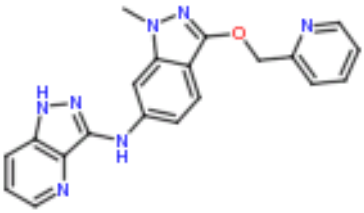
,



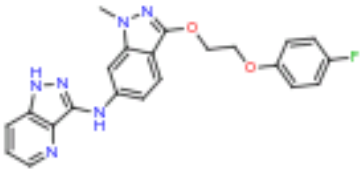
,



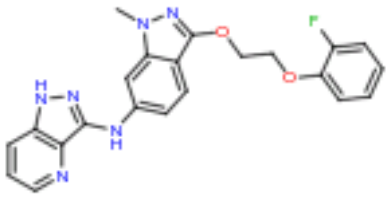
,



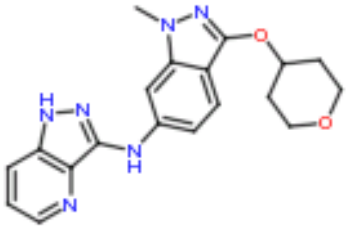
,



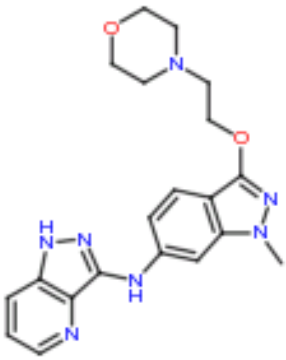
,



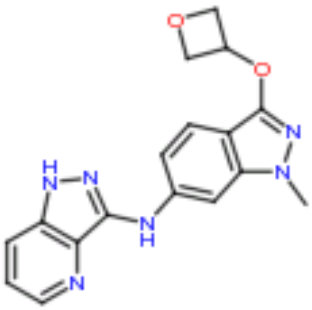
,



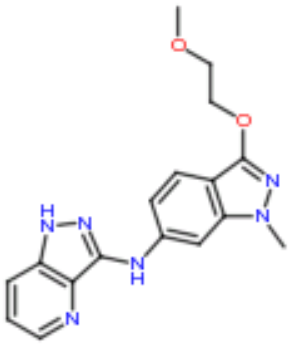
,



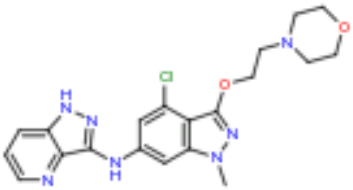
,



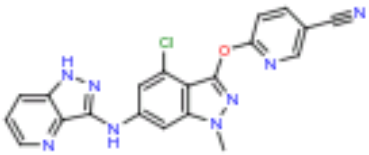
,



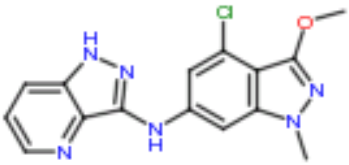
,



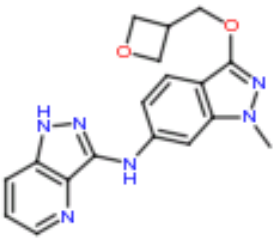
,



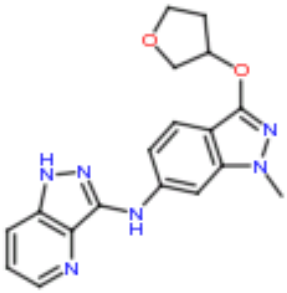
,



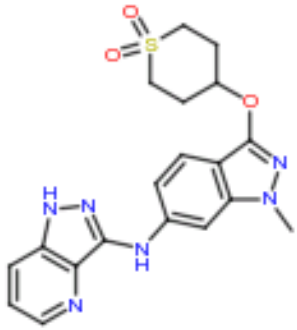
,



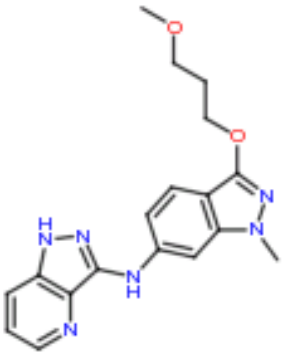
,



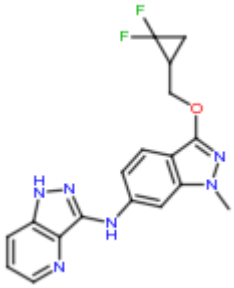
,



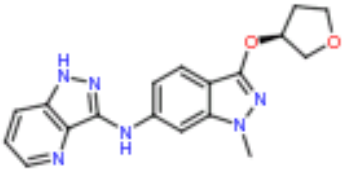
,



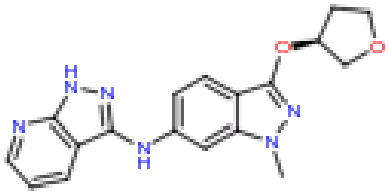
,



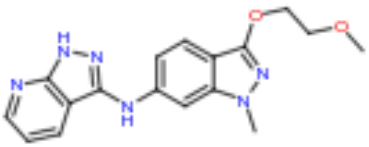
,



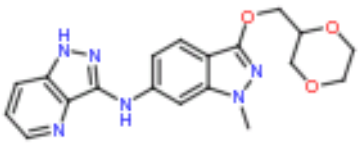
,



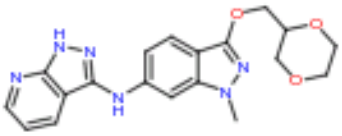
,



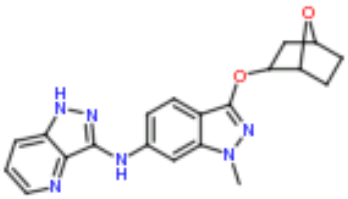
,



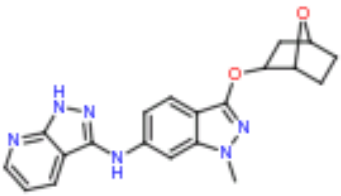
,



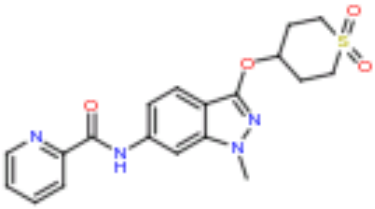
,



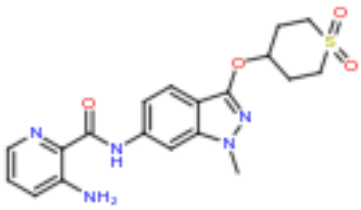
,



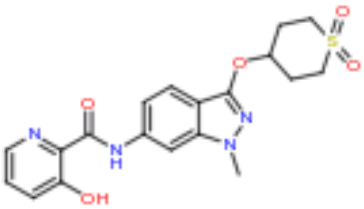
,



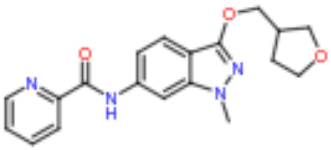
,



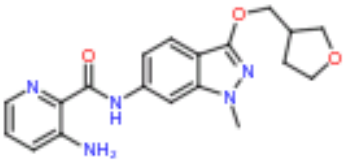
,



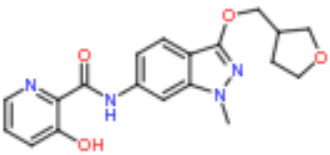
,



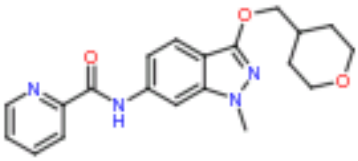
,



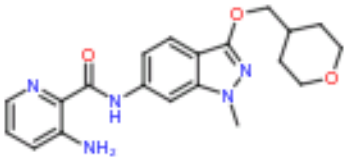
,



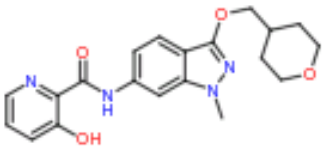
,



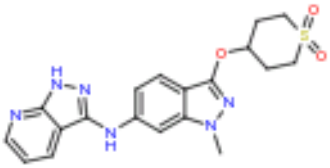
,



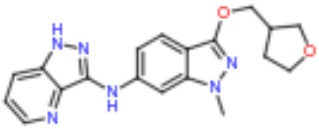
,



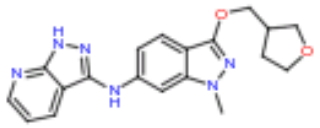
,



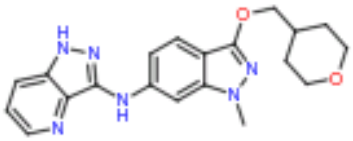
,



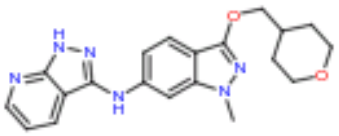
,



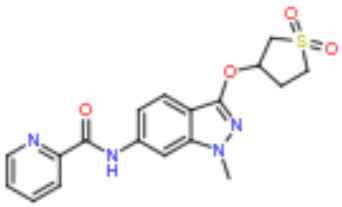
,



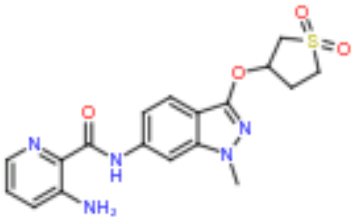
,



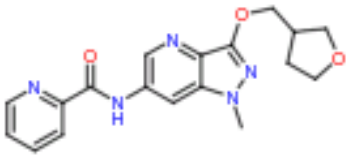
,



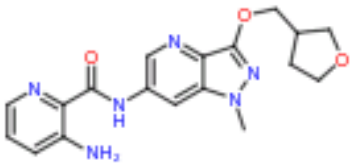
,



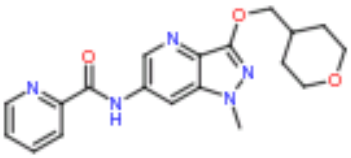
,



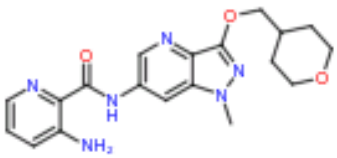
,



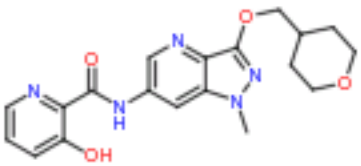
,



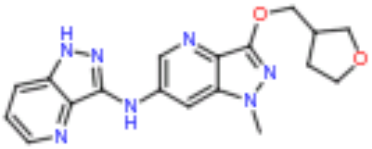
,



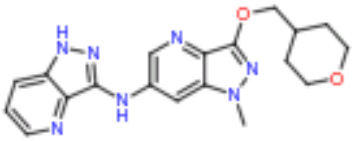
,



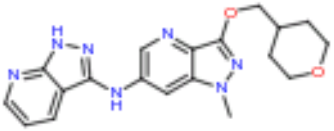
,



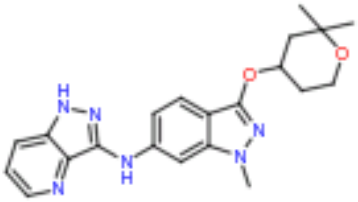
,



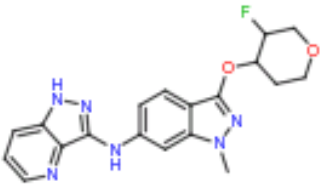
,



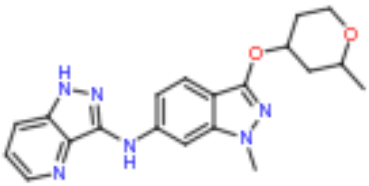
,



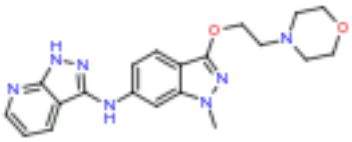
,



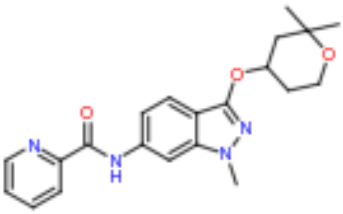
,



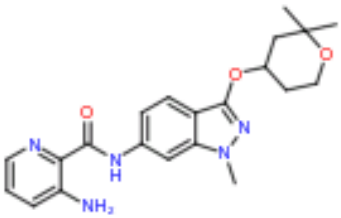
,



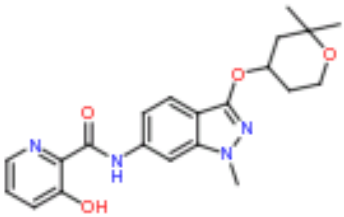
,



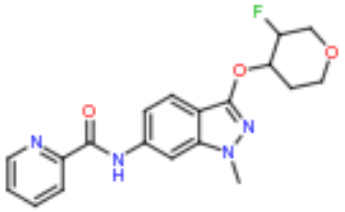
,



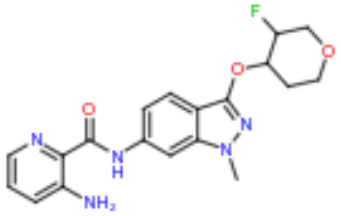
,



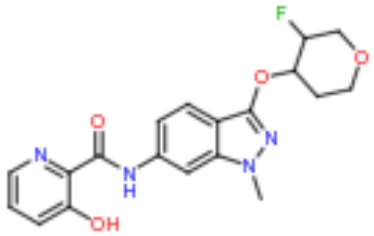
,



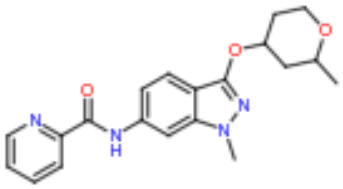
,



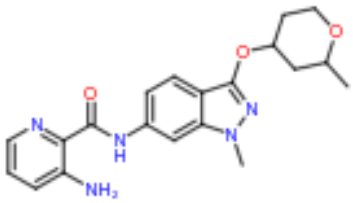
,



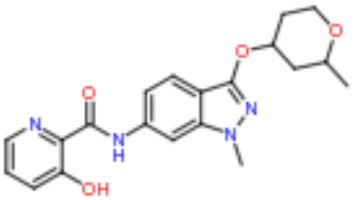
,



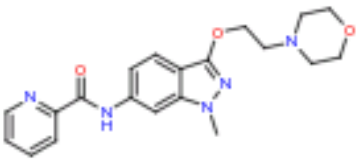
,



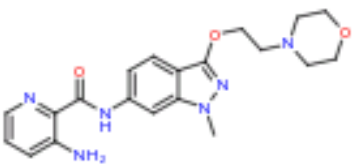
,



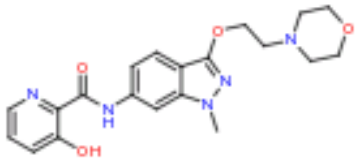
,

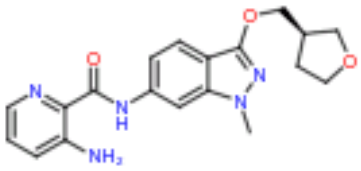


,



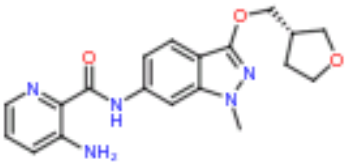
,

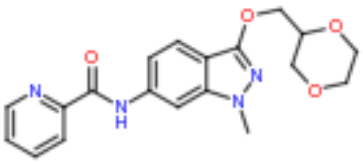


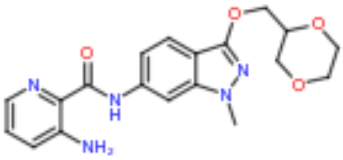


,

,



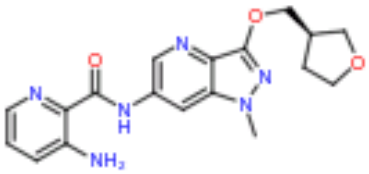


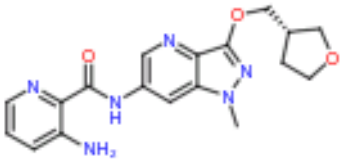


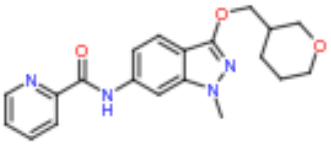
,

,

,

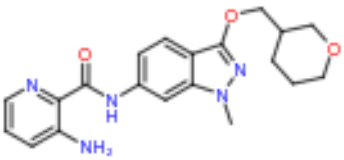


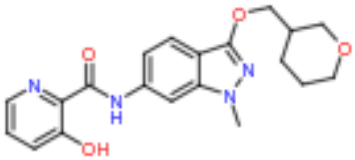




,

,

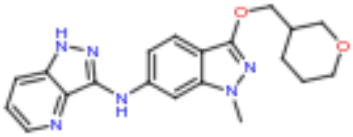




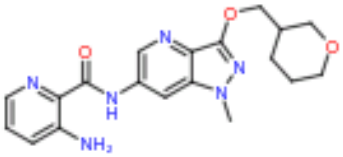
,

,

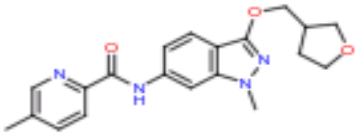
,



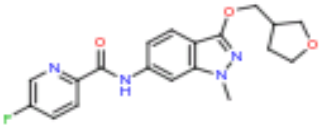
,



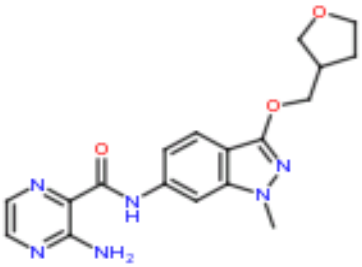
,



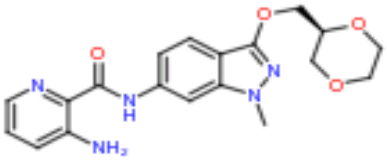
,



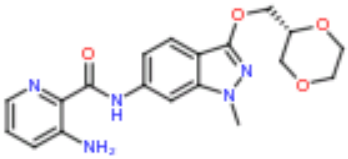
,



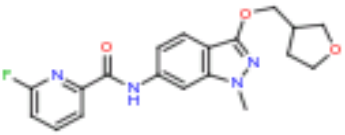
,



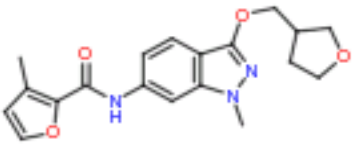
,



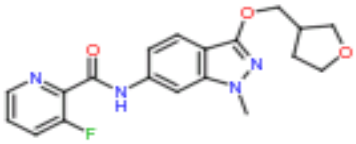
,



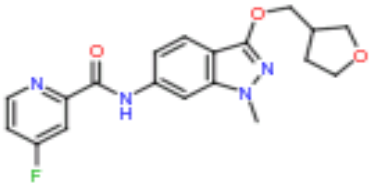
,



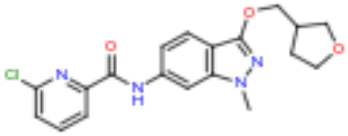
,



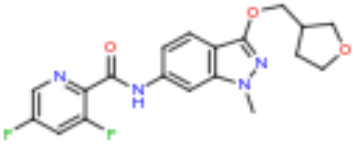
,



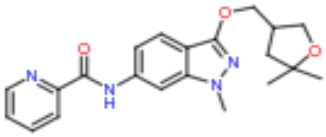
,



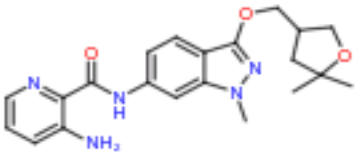
,



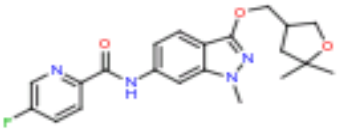
,



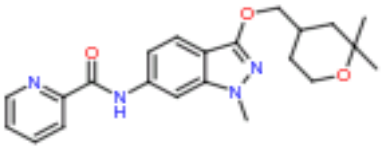
,



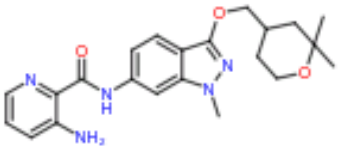
,



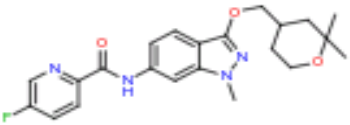
,



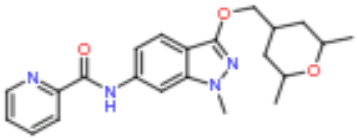
,



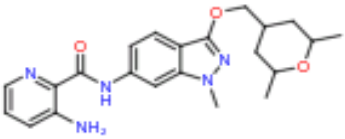
,



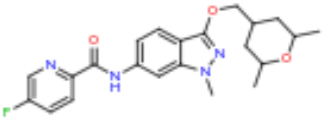
,



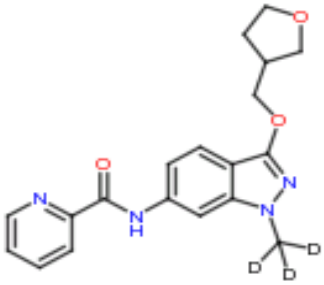
,



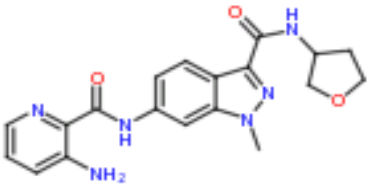
,



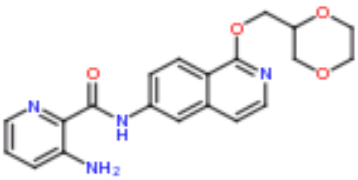
,



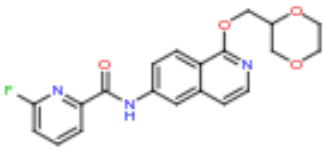
,



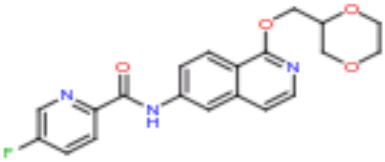
,



,



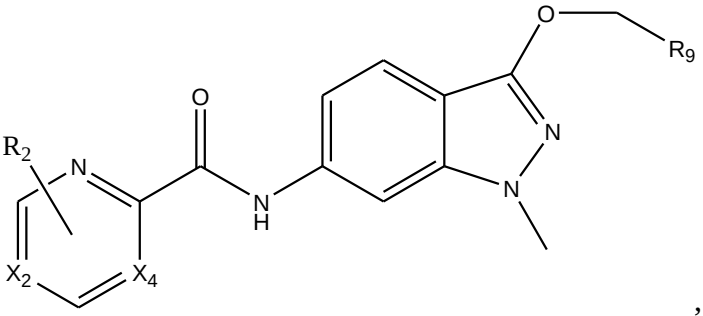
,



, o ;

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

[00104] También se describen compuestos de la siguiente fórmula:



, en que

X_2 es CH o CR_1;

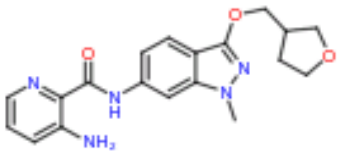
X_4 es CH o CR_1;

R_1 es NH_2 o F;

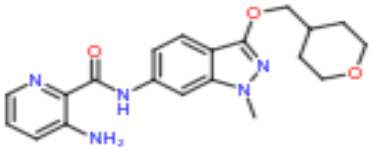
R_2 está opcionalmente presente y es elegido de flúor;

R_9 es heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

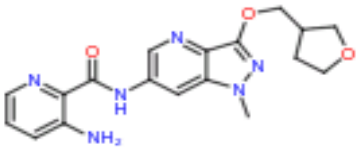
[00105] Se describen también compuestos de la siguiente fórmula:



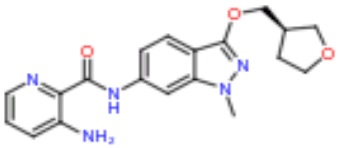
,



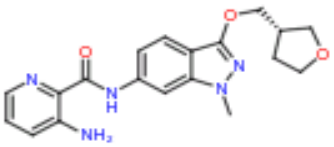
,



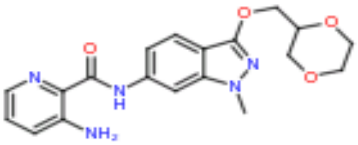
,



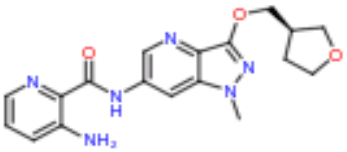
,



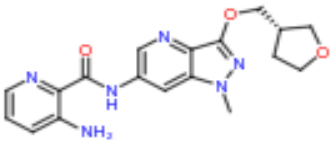
,



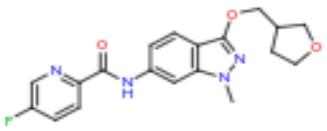
,



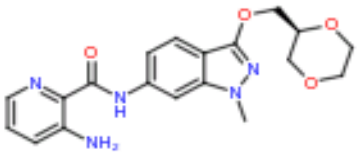
,



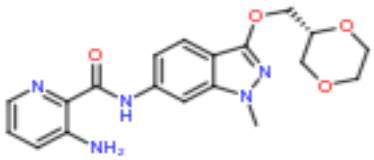
,



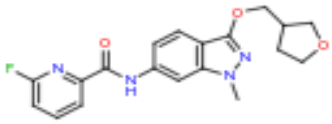
,



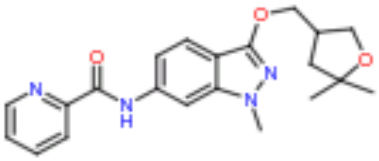
,



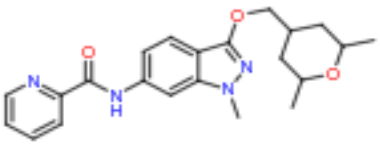
,



,



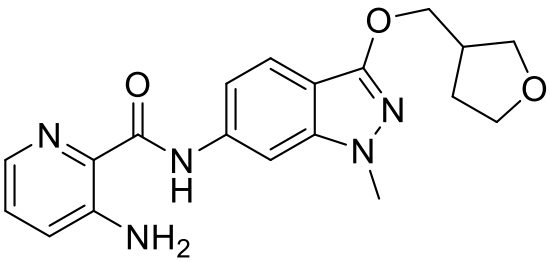
, o



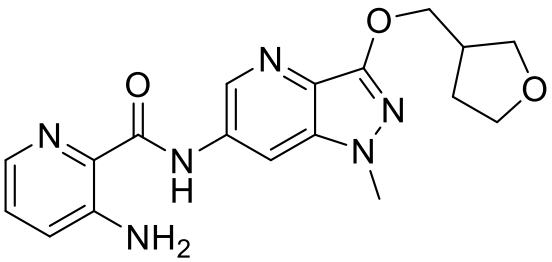
;

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

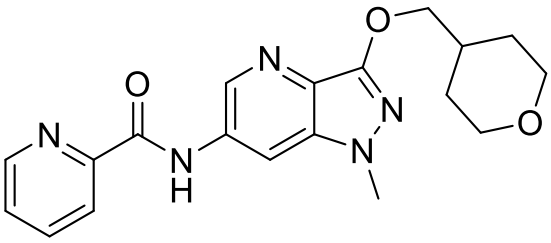
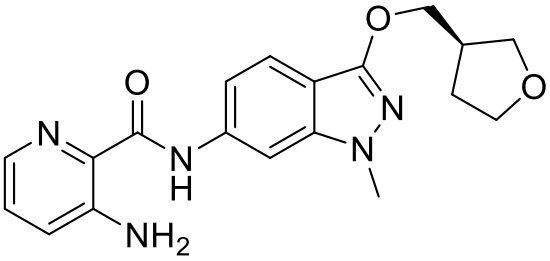
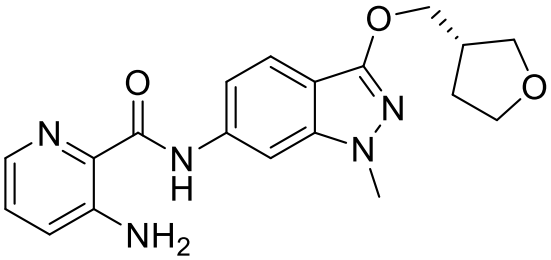
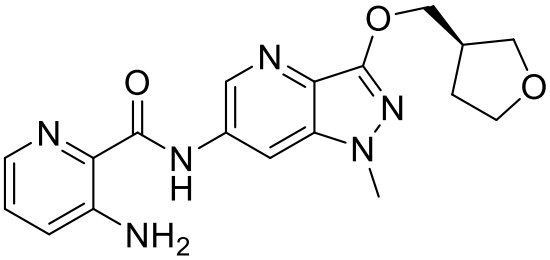
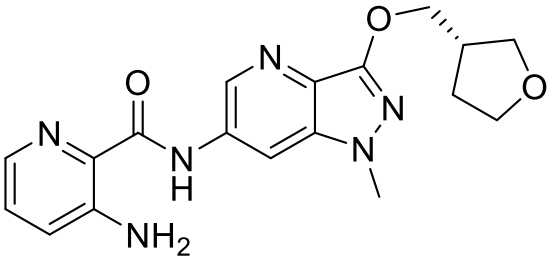
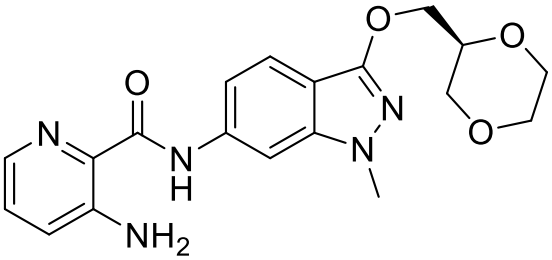
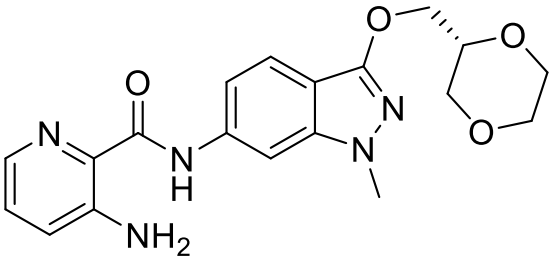
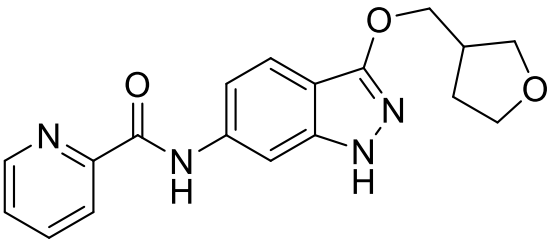
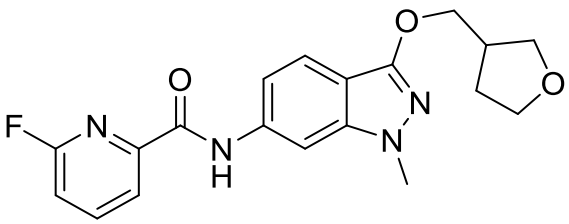
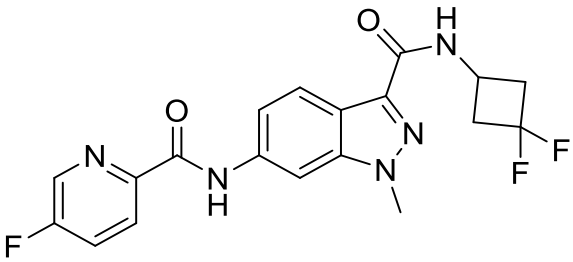
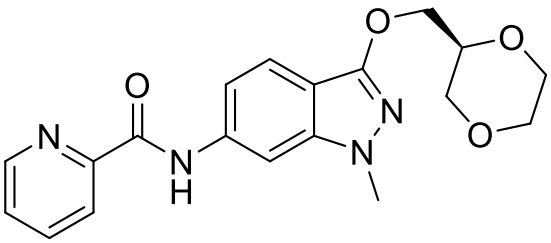
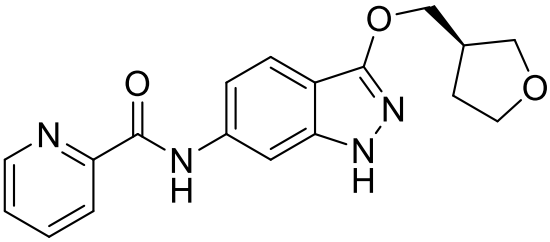
[0106] También se describen compuestos de la siguiente fórmula:

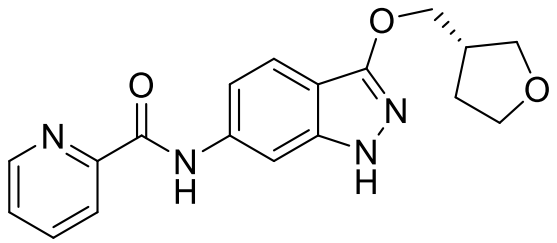
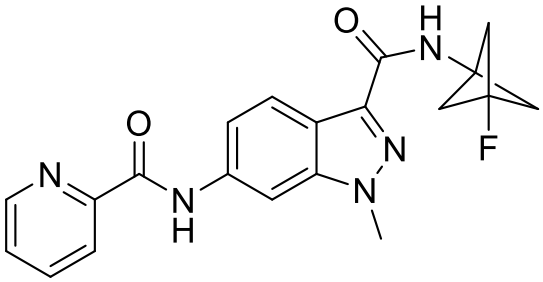
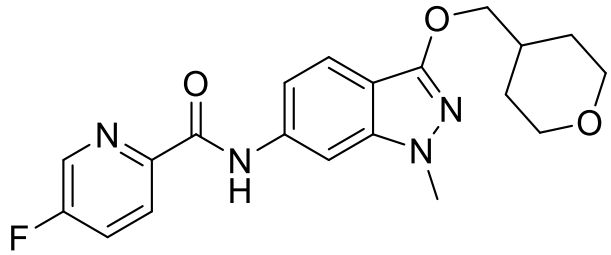


,



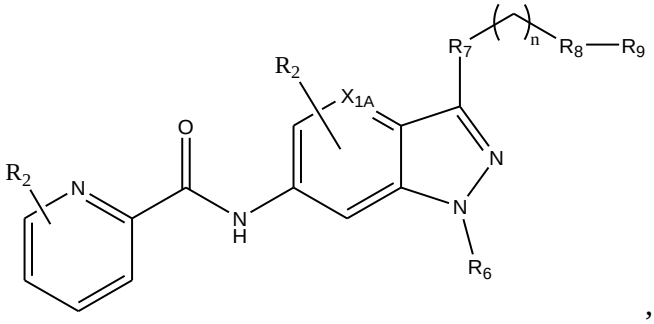
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

;

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

[0107] También se describen compuestos de la siguiente fórmula:


,

en que:

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

cada R_2 está opcionalmente presente, independiente y elegido de H, D, NH_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, o CD_3;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

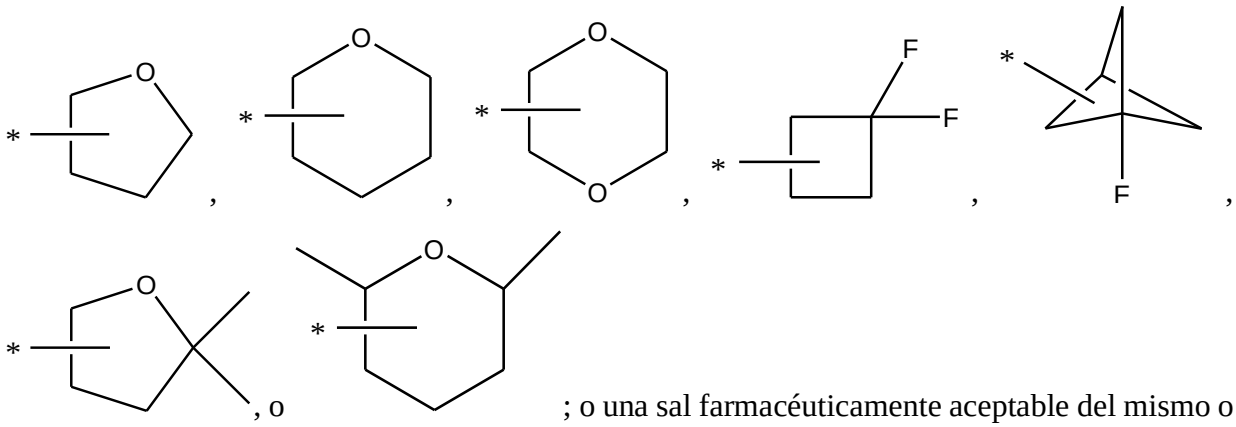
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y es elegido entre tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, ciclobutilo, tetrahidropirano;

n es 0-6;

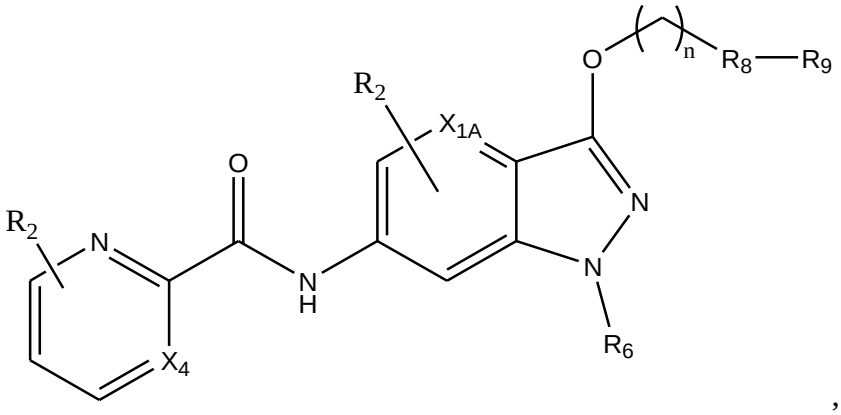
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00106] También se describen compuestos en los que R_9 es:



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

[0106] También se describen compuestos de la siguiente fórmula



,

en que:

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y elegido de H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, independiente y es elegido de H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi;

R_3 es elegido entre H, alquilo, alcoxo, o OH;

R_4 es elegido entre H, alquilo, alcoxo, o OH;

R_5 es elegido entre H, o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre cicloalquilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano;

n es 0-6;

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

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

[0108] Los análogos (compuestos) de la presente descripción se organizan en varias categorías para ayudar al formulador a aplicar una estrategia sintética racional para la preparación de análogos que no se mencionan expresamente aquí. La disposición en categorías no implica una eficacia aumentada o disminuida para ninguna de las composiciones de las materias descritas en el presente documento.

C. Composiciones farmacéuticas

[0109] En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos. Es decir, se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto divulgado o al menos un producto de un método divulgado y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0110] En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas descritas comprenden los compuestos divulgados (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) como

ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluida la administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped particular, y la naturaleza y severidad de las condiciones para las cuales es el ingrediente activo que se está administrando. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

[0111] Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (-ico y -oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (-ico y -oso), potasio, sodio, zinc y sales similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas naturales y sintetizadas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

[0112] Como se usa en el presente documento, el término "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables" incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y sales preparadas a partir de los mismos, por ejemplo, acidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

[0113] En la práctica, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de esta invención pueden combinarse como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para administración oral, tales como cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden presentarse 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 comunes establecidas anteriormente, los compuestos de la invención, y / o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse por medios de liberación controlada y / o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen un paso de asociar el ingrediente activo con el vehículo constituido por uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. El producto se puede conformar convenientemente en la presentación deseada.

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

[0115] En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; mientras

que para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y tabletas pueden usarse los vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas por las cuales se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, las tabletas pueden recubrirse con técnicas acuosas o no acuosas estándares.

[0116] Una tableta que contiene la composición de esta invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios o adyuvantes. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

[0117] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender un compuesto de la invención (o sus sales farmacéuticamente aceptables) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Las composiciones de la presente invención incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluida la administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped particular, y la naturaleza y la gravedad de las condiciones para las cuales es el ingrediente activo se está administrando. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

[0118] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

[0119] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones

pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente fluida para facilitar la inyección. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferiblemente debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio 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 estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo, enjuagues bucales, gárgaras y similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse, utilizando un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a través de métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrofílico y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga la consistencia deseada.

[0121] Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitarias. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente utilizados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con el (los) vehículo (s) ablandado (s) o fundido (s) seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

[0122] Además de los ingredientes de los vehículos mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículos adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes saborizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, y / o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.

[0123] Se espera que una cantidad potenciada de un agonista de mGluR para ser administrado en combinación con una cantidad efectiva de un compuesto divulgado varíe de aproximadamente 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg / kg / día) a aproximadamente 100 mg / kg / día y se espera que sea menor que la cantidad que se requiere para proporcionar el mismo efecto cuando se administra sin una cantidad efectiva de un compuesto divulgado. Un experto en la materia puede determinar las cantidades preferidas de un agonista mGluR coadministrado.

[0124] En las condiciones de tratamiento que requieren potenciación de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, un nivel de dosificación apropiado generalmente será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día y puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg / kg por día; más preferiblemente de 0,5 a 100 mg / kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg / kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg / kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg / kg por 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 por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de tabletas que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, 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 del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente a tratar. El compuesto puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

[0125] Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores. Dichos factores incluyen la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Otros factores incluyen el tiempo y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y el tipo y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

[0126] Las composiciones farmacéuticas descritas pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, que generalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

[0127] Se entiende que las composiciones descritas pueden prepararse a partir de los compuestos descritos. También se entiende que las composiciones descritas pueden emplearse en los métodos de uso descritos.

[0128] Además se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los potenciadores de mGluR4 descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0129] Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

[0130] Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto divulgado no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más de otros compuestos activos. Del mismo modo, los compuestos descritos pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos descritos son útiles. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

[0131] La relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación en peso del compuesto de la presente invención al otro agente generalmente oscilará entre aproximadamente 1000 : 1 y aproximadamente 1 : 1000, preferiblemente aproximadamente 200 : 1 a aproximadamente 1 : 200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

[0132] En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración de otro (s) agente (s).

[0133] En consecuencia, los compuestos del asuto se pueden usar solos o en combinación con otros agentes que se sabe que son beneficiosos en las indicaciones del sujeto u otros fármacos que afectan a los receptores o enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia o reducen los efectos no deseado o toxicidad de los compuestos descritos. El compuesto sujeto y el otro agente pueden coadministrarse, ya sea en terapia concomitante o en una combinación fija.

[0134] En un aspecto, el compuesto puede emplearse en combinación con agentes anti-Alzheimer, inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE (antiinflamatorios no esteroideos) que incluyen ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos anti-amiloides. En otro aspecto, el compuesto del asunto puede emplearse en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiacepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2 y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapine, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropion, buspriona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloral betaina, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepoxido, clorethato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepin, estazolam, etoclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehido, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, 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 sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el

compuesto del asunto puede administrarse junto con el uso de métodos físicos tales como con fototerapia o estimulación eléctrica.

[0135] En un aspecto adicional, el compuesto puede emplearse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperiden (opcionalmente como su clorhidrato o sal lactato) y trihexifenidilo (benzhexol) clorhidrato, inhibidores de COMT como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, Antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina pueda estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. Lisurida y pramipexol se usan comúnmente en una forma no salina.

[0136] En un aspecto adicional, el compuesto puede emplearse en combinación con un compuesto de las clases de agentes neurolépticos de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es la clozapina. Un ejemplo de butirofenona es el haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es la pimozida. Un ejemplo de una indolona es la molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos cuando se usan en combinación con el compuesto del asunto pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enantato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan comúnmente en forma no salina. Por lo tanto, el compuesto del asunto puede emplearse en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulprida, benzhexol, bromocriptina, biperiden, 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.

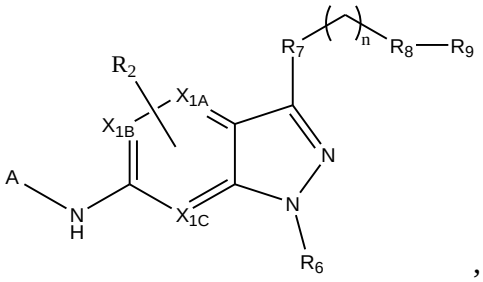
[0137] En un aspecto, el compuesto puede emplearse en combinación con un agente antidepresivo o ansiolítico, que incluye inhibidores de la recaptación de noradrenalina (incluidos tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), nhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (IRMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas de los receptores α-adrenérgicos, antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiacepinas, agonistas o antagonistas de 5-HTJA, especialmente agonistas parciales de 5-HT1A y antagonistas del 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; moclobemide: venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0138] En el tratamiento de afecciones que requieren potenciación de la actividad de mGluR4, un nivel de dosificación apropiado generalmente será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que puede administrarse en dosis únicas o multiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg / kg por día; más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg / kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg / kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg / kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg / kg por día. Dentro de este rango, la dosis puede ser 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg / kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de tabletas que contienen 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, 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 del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día. Este régimen de dosificación puede ajustarse para

proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que recibe la terapia.

[0139] En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto dado a conocer en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

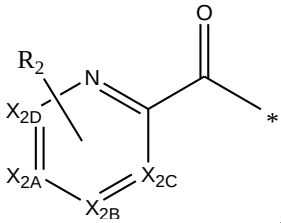
[00139] En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



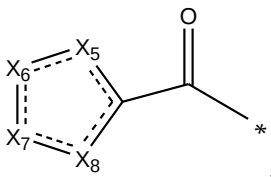
,

donde:

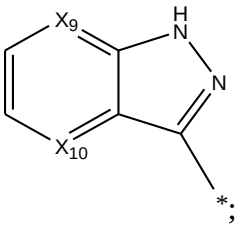
A se elige de



,



, o



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_{2A}: CH, CR_1, N, NH_2;

X_{2B}: CH, CR_1, N, NH_2;

X_{2C}: CH, CR_1, N, NH_2;

X_{2D}: CH, CR_1;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y es elegido de H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi;

cada R_2 es independiente y es elegido de H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi;

R_3 es elegido de H, alquilo, alcoxi, o OH;

R_4 es elegido de H, alquilo, alcoxi, o OH;

R_5 es elegido de H, o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

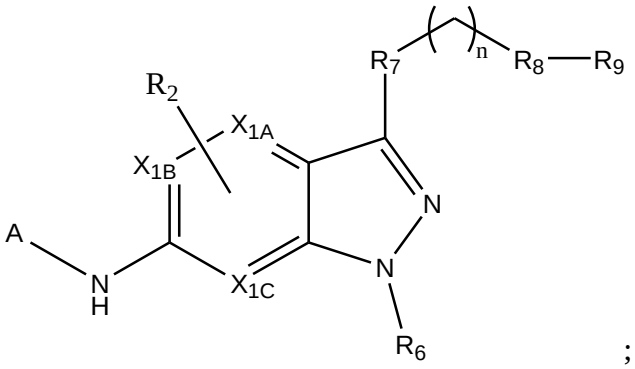
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

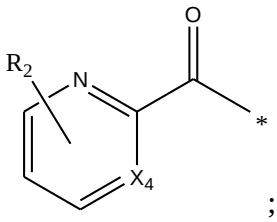
en el que cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi, o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0140] También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la siguiente fórmula:

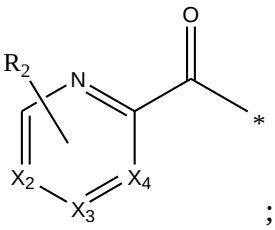


;

donde A es:

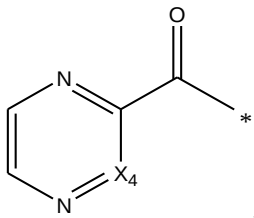
(i) 

; en que X_4 es CH, o CR_1; y R_1 es NH_2, F, o OH; o

(ii) 

; en que X_2: CH, o CR_1; X_3: CH, o CR_1; X_4: CH, o CR_1; y

R_1 es independientemente CH_3, F, Cl, NH_2, o OH; o

(iii) 

; en que X_4: CH, o CR_1; y R_1 NH_2, o OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable

D. Métodos de uso de los compuestos y composiciones.

[0141] mGluR4 pertenece la subfamilia mGluR del Grupo III de y se encuentra predominantemente en ubicaciones presinápticas en el sistema nervioso central donde funciona como un auto y heteroreceptor para regular la liberación de GABA y glutamato. Además, mGluR4 también se expresa en un nivel bajo en algunas ubicaciones postsinápticas. mGluR4 se

expresa en la mayoría de las regiones del cerebro, particularmente en las neuronas que se sabe que desempeñan funciones clave en las siguientes funciones del SNC:

(a) aprendizaje y memoria;

(b) regulación del movimiento voluntario y otras funciones motoras

(c) aprendizaje motor

(d) respuestas emocionales

(e) formación de hábitos, incluyendo tareas repetitivas y procesos de pensamiento perseverante

(f) sistemas de recompensa

(g) visión y olfato

(h) funciones cerebelosas;

(i) alimentación y regulación de las hormonas hipotalámicas; y

(j) sueño y vigilia.

[00142] Como tal, mGluR4 juega un papel importante en la modulación de enfermedades relacionadas con el SNC, síndromes y enfermedades o afecciones no relacionadas con el SNC, por ejemplo,

(a) Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo y otros trastornos relacionados con la acinesia o bradicinesia

(b) Distonía

(c) Enfermedades de Huntington y otros trastornos relacionados con movimientos involuntarios y discinesias

(d) Síndrome de Tourette y trastornos relacionados con tics

(e) Trastorno obsesivo / compulsivo y otros trastornos conductuales perseverantes

(f) Trastornos adictivos (incluyendo abuso de drogas, trastornos alimenticios, y)

(g) Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

(h) Trastorno de estrés postraumático

(i) Trastornos de ansiedad;

(j) efectos motores después del consumo de alcohol u otros trastornos motores inducidos por drogas;

(k) compromiso del futuro neurogénico y supervivencia neuronal;

(l) epilepsia;

(m) ciertos cánceres, por ejemplo, meduloblastoma;

(n) diabetes tipo 2 y / u otros trastornos metabólicos; y

(o) mejora / bloqueo del sabor.

[0143] Los compuestos descritos pueden actuar como potenciadores de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR4). Por lo tanto, en un aspecto, los compuestos descritos pueden usarse para tratar uno o más trastornos asociados con mGluR4 que dan como resultado una disfunción en un mamífero.

[0144] Los compuestos descritos pueden usarse como agentes únicos o en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente para los que los compuestos de fórmula I u otros fármacos tienen utilidad, donde la combinación de fármacos juntas es más segura o más efectiva que cualquier fármaco solo. El (los) otro (s) fármaco (s) pueden administrarse por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada, por consiguiente, contemporánea o secuencialmente con un compuesto divulgado. Cuando un compuesto divulgado se usa simultáneamente con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto divulgado. Sin embargo, la terapia combinada también se puede administrar en horarios superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más ingredientes activos y un compuesto divulgado será más eficaz que como agente único.

1. Métodos de tratamiento.

[0145] Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato. Por lo tanto, se proporciona un método para tratar o

prevenir un trastorno en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto divulgado; al menos una composición farmacéutica descrita; y / o al menos un producto divulgado en una dosis y cantidad efectiva para tratar el trastorno en el sujeto.

[0146] También se proporciona un método para el tratamiento de uno o más trastornos neurológicos y / o psiquiátricos asociados con la disfunción de glutamato en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto divulgado; al menos una composición farmacéutica descrita; y / o al menos un producto divulgado en una dosis y cantidad efectiva para tratar el trastorno en el sujeto.

[0147] Los ejemplos de trastornos asociados con la disfunción de glutamato incluyen: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma en la cabeza, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglicemico, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, incluidos temblores, epilepsia, síntomas del trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, convulsiones, migraña (incluida la migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, comportamiento adictivo, incluida la adicción a sustancias (incluidos opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), abstinencia de tales sustancias adictivas (incluidas sustancias como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), obesidad, psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluido el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, pérdida auditiva, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos los estados de dolor agudo y crónico, dolor intenso, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno por déficit de atención / hiperactividad, trastorno de conducta, diabetes y otros trastornos metabólicos, alteración del gusto y cáncer.

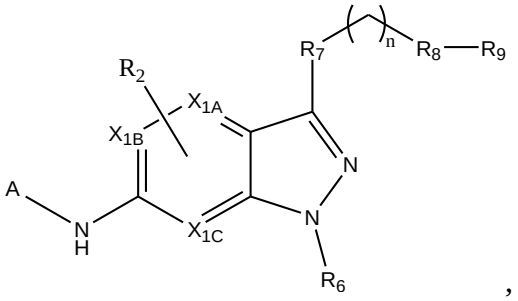
[0148] Los trastornos de ansiedad que pueden tratarse o prevenirse mediante las composiciones descritas en el presente documento incluyen trastorno de ansiedad generalizada,

trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos adictivos incluyen adicción a sustancias (incluidos opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), abstinencia de tales sustancias adictivas (incluidas sustancias como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.) y tolerancia a sustancias.

[0149] Por lo tanto, en algunos aspectos del método divulgado, el trastorno es demencia, delirio, trastornos amnésicos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, esquizofrenia, psicosis incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno relacionado con sustancias, trastornos del movimiento, autismo, discapacidad intelectual, epilepsia, corea, dolor, migraña, diabetes, distonía, obesidad, trastornos alimentarios, edema cerebral, trastorno del sueño, narcolepsia, ansiedad, trastorno afectivo, ataques de pánico, depresión unipolar, trastorno bipolar, depresión psicótica

[0150] También se proporciona un método para tratar o prevenir la ansiedad, que comprende: administrar a un sujeto al menos un compuesto divulgado; al menos una composición farmacéutica descrita; y / o al menos un producto divulgado en una dosis y cantidad efectiva para tratar el trastorno en el sujeto. En la actualidad, la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye ansiedad y trastornos relacionados. Estos incluyen: trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera.

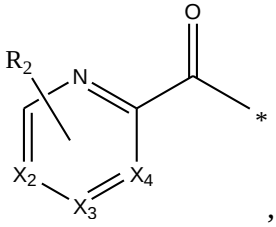
[00151] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero al menos un compuesto de la presente invención en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. En ciertas realizaciones, el compuesto tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:

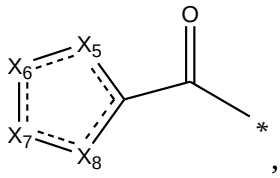


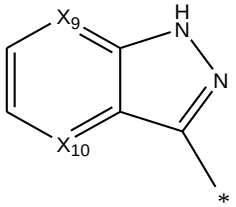
,

donde:

A es elegido de



,


, o


X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

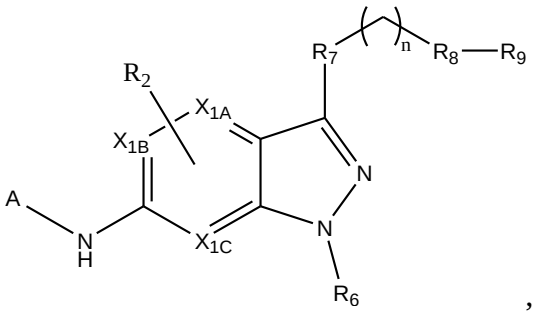
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

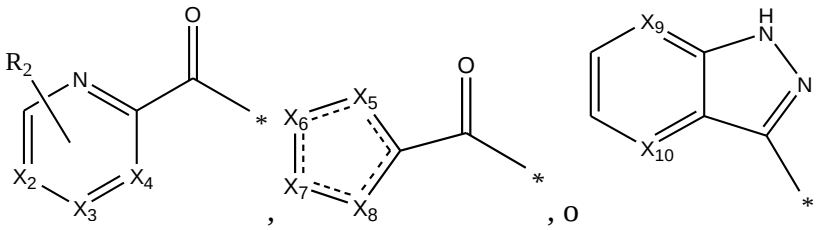
[00152] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto de la presente invención en una dosificación y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero. En ciertas realizaciones, el compuesto tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

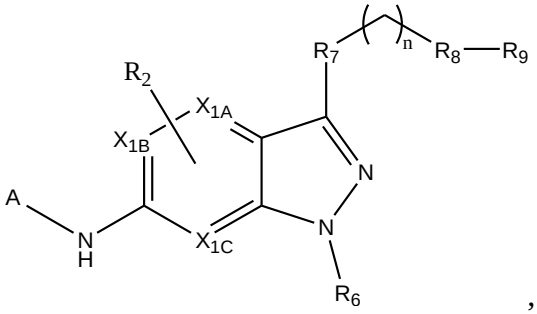
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

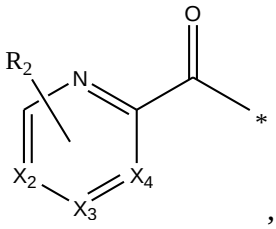
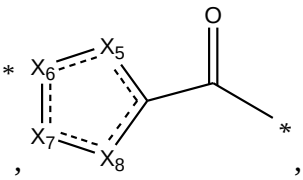
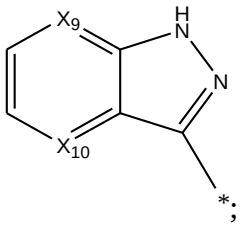
en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en una dosis y cantidad efectiva para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en el sujeto.

[00153] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en al menos una célula que comprende la etapa de poner en contacto al menos una célula con al menos un compuesto que tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



donde:

A es elegido de


, 
, o 
*;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en al menos una célula.

[0154] En ciertos aspectos, un sujeto, por ejemplo un mamífero o un humano, ha sido diagnosticado con la disfunción antes de la etapa de administración. En aspectos adicionales, un método divulgado puede comprender además la etapa de identificar un sujeto, por ejemplo un mamífero o un ser humano, que tiene la necesidad de tratamiento de una disfunción. En otros aspectos, un sujeto, por ejemplo un mamífero o un ser humano, ha sido diagnosticado con la necesidad de potenciar la actividad del receptor mGluR4 antes de la etapa de administración. En aspectos adicionales, un método divulgado puede comprender además la etapa de identificar un sujeto, por ejemplo un mamífero o un ser humano, que tiene la necesidad de potenciar la actividad del receptor mGluR4. En otros aspectos, una célula (por ejemplo, una célula de mamífero o una célula humana) se ha aislado de un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un ser humano, antes de la etapa de contacto. En otros aspectos, el contacto es a través de la administración a un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un humano.

[0155] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en al menos una célula que comprende la etapa de poner en contacto la al menos una célula con al menos un compuesto divulgado en una cantidad eficaz para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en al menos una celda.

[0156] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para potenciar la actividad del mGluR4 en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto divulgado, en una dosis y una cantidad eficaz para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en el tema.

[0157] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno asociado con la disfunción de la neurotransmisión a mGluR4 u otro estado de enfermedad en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero al menos un compuesto divulgado en una dosis y cantidad eficaz para tratar el desorden en el mamífero.

[0158] Los compuestos descritos pueden usarse para tratar una amplia gama de trastornos neurológicos y psiquiátricos y otros estados de enfermedad asociados con la disfunción del glutamato. Los ejemplos no limitantes de estas enfermedades incluyen trastornos del movimiento, que incluyen aquinesias y síndromes acinético-rígidos (incluida la enfermedad de Parkinson), distonía, epilepsia, corea, enfermedades neurodegenerativas como demencia, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick enfermedad, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, dolor, migrañas, diabetes, obesidad y trastornos alimentarios, trastornos del sueño que incluyen narcolepsia y trastornos de ansiedad o afectivos, incluido trastorno de ansiedad generalizada, ataques de pánico, depresión unipolar, trastorno bipolar, depresión psicótica. y trastornos relacionados, trastornos cognitivos que incluyen demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, trauma, accidente cerebrovascular, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington y otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, esquizofrenia o psicosis, incluida esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno relacionado con sustancias, cáncer e inflamación (incluida la EM). De los trastornos anteriores, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los trastornos del movimiento, los trastornos cognitivos, las enfermedades neurodegenerativas, la obesidad y el dolor son de particular importancia.

[0159] En un aspecto, los compuestos descritos pueden usarse para tratar, o pueden ser un componente de una composición farmacéutica usada para tratar trastornos del movimiento. Como tal, se describe en el presente documento en un método para tratar un trastorno del movimiento, que comprende la etapa de administrar a un mamífero que necesita tratamiento al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar el trastorno en el mamífero, en el que el trastorno se selecciona de Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distonía, enfermedad de Wilson, corea, ataxia, balismo, akathesia, atetosis, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, esclerosis múltiple, ataxias hereditarias como ataxia de Friedreich,

enfermedad de Machado-Joseph, ataxias espinocerebelosas, síndrome de Tourette y otras trastornos de tics, temblor esencial, parálisis cerebral, accidente cerebrovascular, encefalopatías e intoxicación.

[0160] En otro aspecto, los compuestos descritos pueden usarse para tratar, o pueden ser un componente de una composición farmacéutica usada para tratar trastornos cognitivos. Como tal, se describe en el presente documento en un método para tratar un trastorno cognitivo, que comprende la etapa de administrar a un mamífero que necesita tratamiento al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar el trastorno en el mamífero, en el que el trastorno es seleccionado desde la demencia (asociado con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, trauma, accidente cerebrovascular, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, discapacidad intelectual, autismo y otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad. La cuarta edición (revisada) del Manual Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico para los trastornos cognitivos, incluida la demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, trauma) , accidente cerebrovascular, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

[0161] En otro aspecto, los compuestos descritos pueden usarse para tratar, o pueden ser un componente de una composición farmacéutica usada para trastornos neurodegenerativos. Como tal, se describe en el presente documento en un método para tratar un trastorno neurodegenerativo, que comprende la etapa de administrar a un mamífero que necesita tratamiento al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar un trastorno neurodegenerativo en el mamífero.

[0162] En otro aspecto adicional, los compuestos descritos proporcionan un método para tratar la esquizofrenia o la psicosis. Como tal, se describe en el presente documento en un método para tratar un trastorno relacionado con la esquizofrenia o la psicosis, que comprende la etapa de administrar a un mamífero que necesita tratamiento al menos un compuesto en una dosis y cantidad eficaz para tratar el trastorno en el mamífero, en el que el trastorno relacionado con la esquizofrenia o la psicosis se selecciona entre paranoide, desorganizado, catatónico o

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 DC) proporciona una herramienta de diagnóstico para c incluye trastorno esquizofreniforme paranoide, desorganizado, catatónico o indiferenciado, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias.

[0163] Los compuestos objeto son además útiles en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente en combinación con otros agentes, incluido un agonista de mGluR.

2. MÉTODOS DE COADMINISTRACIÓN

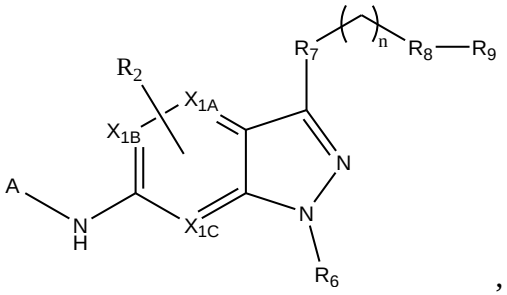
[0164] Los compuestos descritos pueden usarse como agentes individuales o en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente para los que los compuestos de fórmula I u otras drogas que tienen utilidad, donde la combinación de drogas juntas es más segura o más efectiva que cualquier droga sola. El (los) otro (s) fármaco (s) pueden administrarse por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada, por lo tanto, contemporánea o secuencialmente con un compuesto divulgado. Cuando un compuesto divulgado se usa simultáneamente con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto. Sin embargo, la terapia combinada también se puede administrar en horarios superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más ingredientes activos y un compuesto divulgado puede ser más eficaz que cualquiera como agente único.

[0165] En un aspecto, los compuestos pueden coadministrarse con agentes anti-Alzheimer, inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, agonistas muscarínicos, potenciadores muscarínicos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE y anticuerpos anti-amiloide. En otro aspecto, los compuestos pueden ser administrados en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), antagonistas de 5-HT2,

inhibidores de GlyT1 y similares, pero no limitado a: risperidona, clozapina, haloperidol, fluoxetina, prazepam, xanomeline, litio, fenobarbitol y sus sales y combinaciones de los mismos.

[0166] En otro aspecto, el compuesto sujeto puede usarse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral), anticolinérgicos como biperiden, inhibidores de COMT como entacapona, antagonistas de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de los receptores NMDA y agonistas de dopamina.

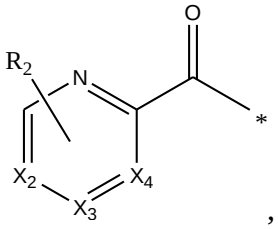
[0167] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de administrar conjuntamente al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva Para tratar la disfunción en el mamífero, el compuesto tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



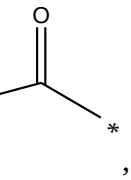
,

donde:

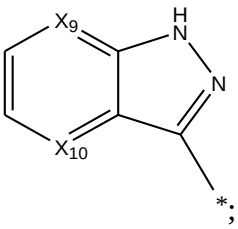
A es elegido de



,



, o



;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

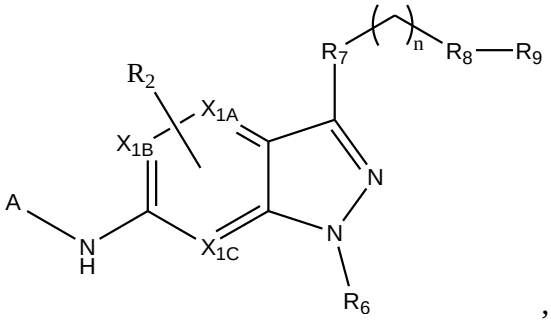
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un fármaco que tiene un efecto secundario conocido de aumentar la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

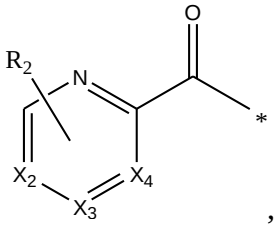
[00154] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de coadministrar al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva para tratar la disfunción en el mamífero, el compuesto tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:

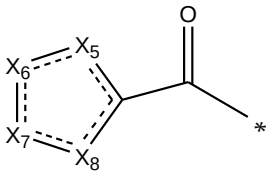


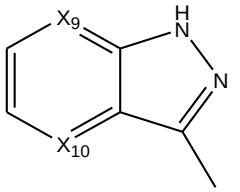
,

donde:

A es elegido de



,


, o


;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

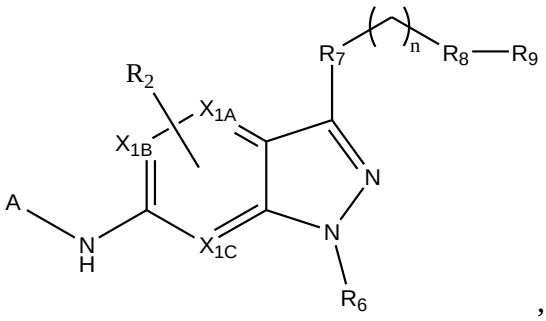
R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un fármaco conocido para tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato.

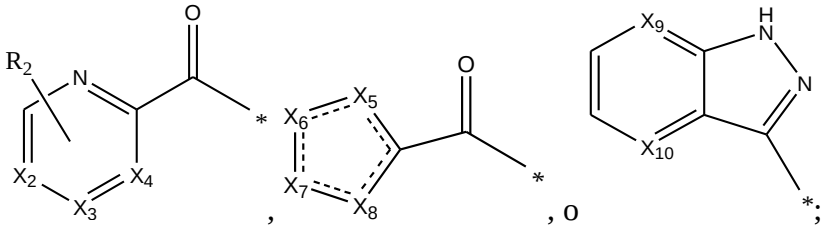
[00168] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de una disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad asociados con la actividad del mGluR4 en un mamífero que comprende la etapa de coadministrar al mamífero al menos un compuesto en una dosis y cantidad efectiva Para tratar la disfunción en el mamífero, el compuesto tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



, , o ;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un fármaco conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad.

E. Actividad del receptor metabotrópico de glutamato

[0169] Los compuestos y composiciones descritos pueden evaluarse por su capacidad para actuar como un potencial de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, en particular la actividad del mGluR4, mediante cualquier metodología conocida adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, las células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas con células mGluR4 o HEK humanas cotransfectadas con mGluR4 de rata y el canal de potasio rectificador regulado por proteína G (GIRK) se colocaron en placas de ensayo de fondo transparente para el análisis en un fluorometría Lector de placas FDSS Hamamatsu. Las células se cargaron con un tinte fluorescente sensible a Ca^{2+} o con el tinte sensible al talio y las placas se lavaron y se colocaron en un lector de placas cinético adecuado. Para los ensayos de mGluR4 humano, se estableció una línea base de fluorescencia durante 3-5 segundos, los compuestos descritos se agregaron luego a las células y se midió la respuesta en las células. Aproximadamente dos minutos y medio más tarde, se añadió a las células una concentración de agonista ortostérico mGluR4 (por ejemplo, glutamato, L-AP4 o L-SOP) que provocó aproximadamente el 20% (EC20) de la respuesta máxima del agonista y se midió la respuesta. Dos minutos después, se añadió a las células una concentración de agonista de mGluR4 (por ejemplo, glutamato, L-AP4 o L-SOP) que provocaba el 80% (EC80) de la respuesta máxima del agonista, y se midió la respuesta. Para los experimentos de mGluR4 / GIRK en ratas, se estableció una línea de base durante aproximadamente cinco segundos, se agregaron los compuestos descritos y se añadió una concentración del agonista EC20 o EC80 aproximadamente dos minutos y medio después. La potenciación o antagonismo de la respuesta agonista de mGluR4 por los compuestos descritos se observó como un aumento o disminución en la respuesta a la concentración de agonista de EC20 en presencia de compuesto en comparación con la respuesta al agonista en ausencia de compuesto. De manera similar, la potenciación o antagonismo de la respuesta agonista de mGluR4 por los compuestos descritos se observó como un aumento o disminución en la respuesta a la concentración de agonista EC80 en presencia de compuesto en comparación con la respuesta al agonista en ausencia de compuesto.

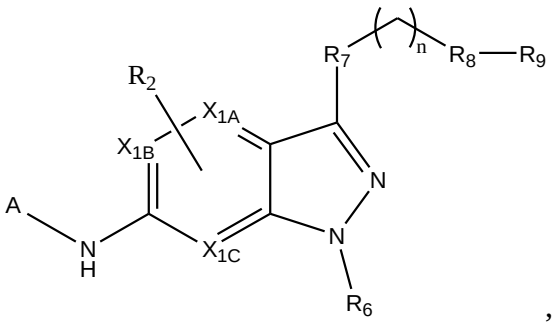
[0170] El ensayo descrito anteriormente funcionó en dos modos. En el primer modo, se agrega un rango de concentraciones de los compuestos descritos a las células, seguido de una concentración fija única de agonista. Si el compuesto actúa como potenciador, un ajuste de curva no lineal determina un valor de CE_{50} para potenciación y un grado máximo de potenciación por el compuesto a esta concentración de agonista. Si el compuesto actúa como un antagonista, se determina un valor de CI_{50} mediante un ajuste de curva no lineal. En el segundo modo, varias

concentraciones fijas de los compuestos descritos se agregan a varios pocillos en una placa, seguido de un rango de concentraciones de agonista para cada concentración de compuesto revelado. Los valores de CE_{50} para el agonista en cada concentración de compuesto se determinan mediante un ajuste de 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-respuesta del agonista) 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 en mGluR4. El segundo modo también indica si los compuestos de la muestra también afectan la respuesta máxima para mGluR4 a los agonistas.

[0171] En particular, se encontró que los compuestos de los siguientes ejemplos tienen actividad en la potenciación del receptor mGluR4 en los ensayos antes mencionados, generalmente con una CE_{50} para la potenciación de menos de aproximadamente 10 µM. Un aspecto de los compuestos descritos tiene actividad en la potenciación de receptores mGluR4 de rata y humanos con una CE_{50} para la potenciación de menos de aproximadamente 500 nM. Estos compuestos causaron además un desplazamiento hacia la izquierda del agonista EC_{50} en más de 2 veces. Estos compuestos son moduladores alostéricos positivos (potenciadores) de mGluR4 humano y de rata.

F. Fabricación de un medicamento.

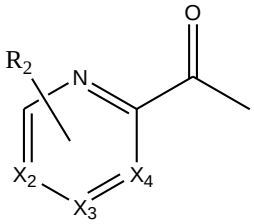
[00172] En un aspecto, la invención se refiere a métodos para la fabricación de un medicamento para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero que comprende combinar un compuesto que tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:

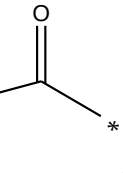


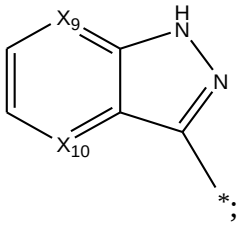
,

donde:

A es elegido de



,


, o


;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

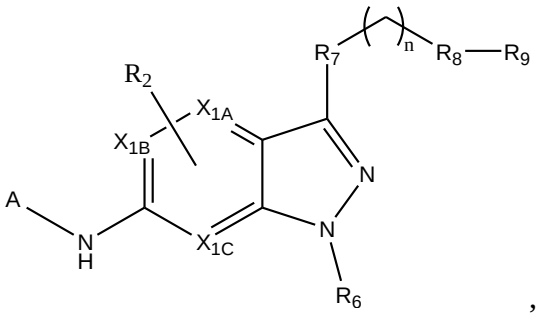
n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0173] Por lo tanto, los compuestos y composiciones descritos pueden dirigirse además a un método para la fabricación de un medicamento 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, humanos) que comprende combinar uno o más compuestos, productos o composiciones descritos con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

G. Usos de compuestos

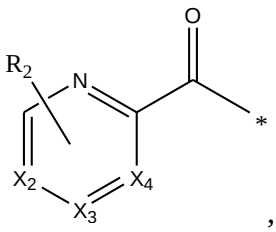
[00174] En un aspecto, la invención se refiere a usos de un compuesto para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero, en el que el compuesto tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:

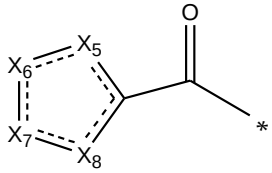


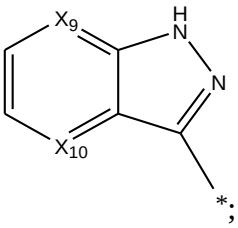
,

donde:

A es elegido de



,


, o


;

X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

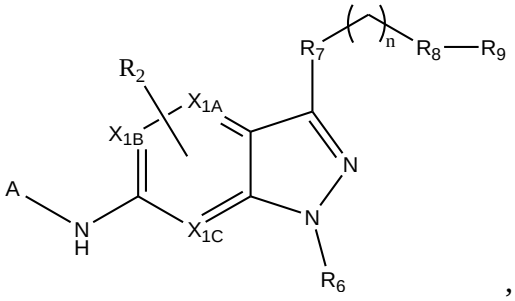
en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo , Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0175] Los usos divulgados para potenciar la actividad del receptor mGluR4 en un mamífero se pueden dirigir adicionalmente para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos, por ejemplo trastornos neurológicos y psiquiátricos y otros estados de enfermedad asociados con la

disfunción de glutamato (por ejemplo, enfermedad de Parkinson) en un sujeto, por ejemplo, un mamífero o un humano.

H. Kits

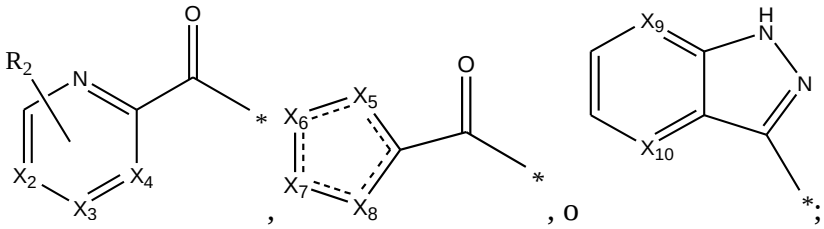
[00175] En un aspecto, la invención se refiere a kits que comprenden un compuesto que tiene una estructura representada por un compuesto de la siguiente fórmula:



,

donde:

A es elegido de



X_{1A}: CH, CR_1, o N;

X_{1B}: CH, CR_1, o N;

X_{1C}: CH, CR_1, o N;

X_2: CH, CR_1, o N;

X_3: CH, CR_1, o N;

X_4: CH, CR_1, o N;

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

X_6: CH, CR_1, S, NH, o N;

X_7: CH, CR_1, o NH, N;

X_8: CH, CR_1, NH, N, S, o O;

X_9: CH, CR_1, o N;

X_{10}: CH, CR_1, o N;

cada R_1 es independiente y se elige entre H, D, OH, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil- alcoxi;

cada R_2 está opcionalmente presente, es independiente y se elige entre H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, cicloalquilo, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi;

R_3 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_4 se elige entre H, alquilo, alcoxi u OH;

R_5 se elige entre H o alquilo;

R_6 es H, CH_3 o CD_3;

R_7 es O o –CO–;

R_8 es un enlace, alquilo, -NH-, -O-, alquil-O-;

R_9 está sustituido o no sustituido y se elige entre H, heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, heterociclo que contiene oxígeno, cicloalquilo, CD_3, CF_2, CD_2-CH_3, alquilo, CH_3,

n es 0-6;

en donde cada heteroarilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cuando se elige, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: H, D, OH, $CONH_2$, NH_2, NR_3R_4, OR_5, F, CHF_2, CF_3, halógeno, F, alquilo, Me, O-Me, alquil-O-Me, CD_3, CN, metoxi, alcoxi, alquil-metoxi o alquil-alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de un fármaco que tiene un efecto secundario conocido de aumentar la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, un fármaco conocido para tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, y / o un medicamento conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad.

[0176] En diversos aspectos, los kits pueden comprender compuestos, composiciones y / o productos divulgados empaquetados, formulados conjuntamente y / o entregados conjuntamente con otros componentes. Por ejemplo, un fabricante de medicamentos, un revendedor de medicamentos, un médico o un farmacéutico pueden proporcionar un kit que comprende las formas de dosificación oral descritas y otro componente para administrar a un paciente.

[0177] En otros aspectos, los kits pueden comprender uno o más de otros componentes (por ejemplo, uno o más de un fármaco que tiene un efecto secundario conocido de aumentar la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, un fármaco conocido para tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad del receptor de glutamato metabotrópico, y / o un medicamento conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad) e instrucciones para la coadministración a un paciente con uno o más compuestos,

composiciones y / o productos. Por ejemplo, un fabricante de medicamentos, un revendedor de medicamentos, un médico o un farmacéutico pueden proporcionar un kit que comprende uno o más de otros componentes (por ejemplo, uno o más de un medicamento que tiene un efecto secundario conocido de aumentar la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, un medicamento conocido para tratar un trastorno asociado con el aumento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato y / o un medicamento conocido para tratar la disfunción de neurotransmisión y otros estados de enfermedad) e instrucciones para la coadministración a un paciente con uno o más compuestos, composiciones y / o productos.

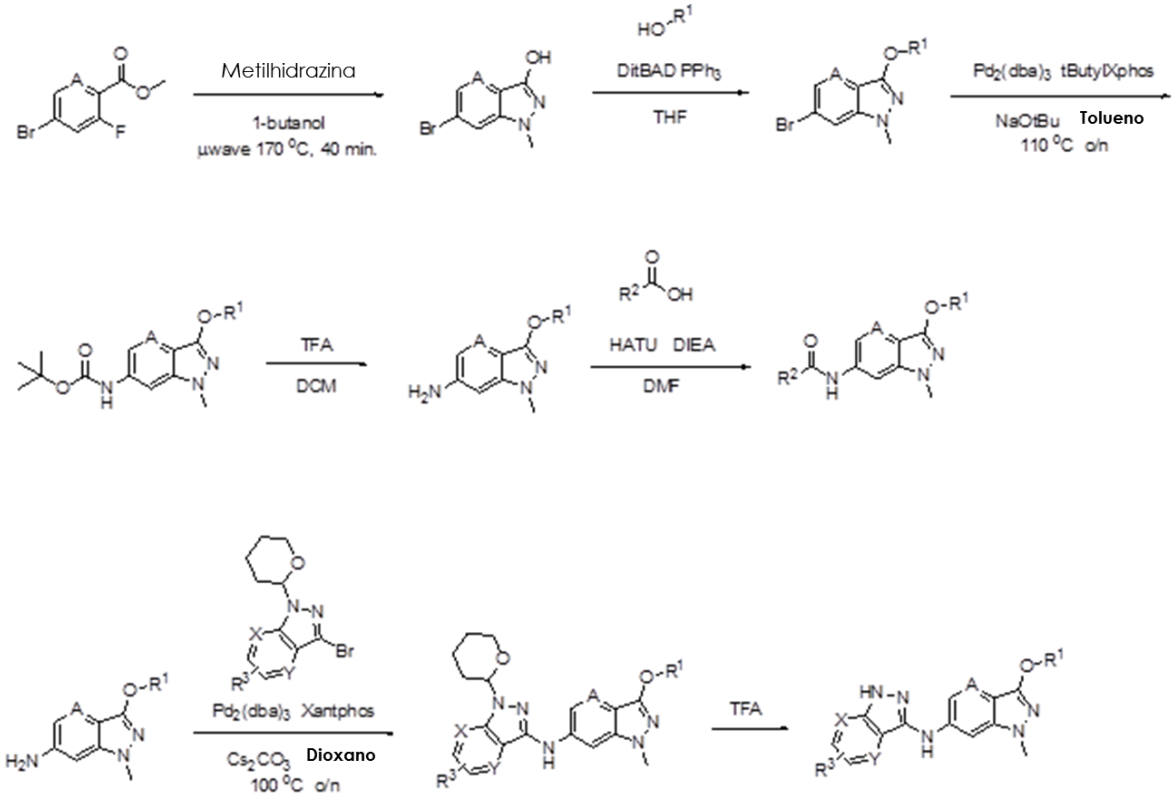
I. Experimental

[0178] Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia, una descripción completa y una descripción de cómo los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y / o métodos reivindicados en el presente documento se fabrican y evalúan, y están destinados para ser puramente ejemplos de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en ºC o está a temperatura ambiente y la presión está en o cerca de la atmósfera.

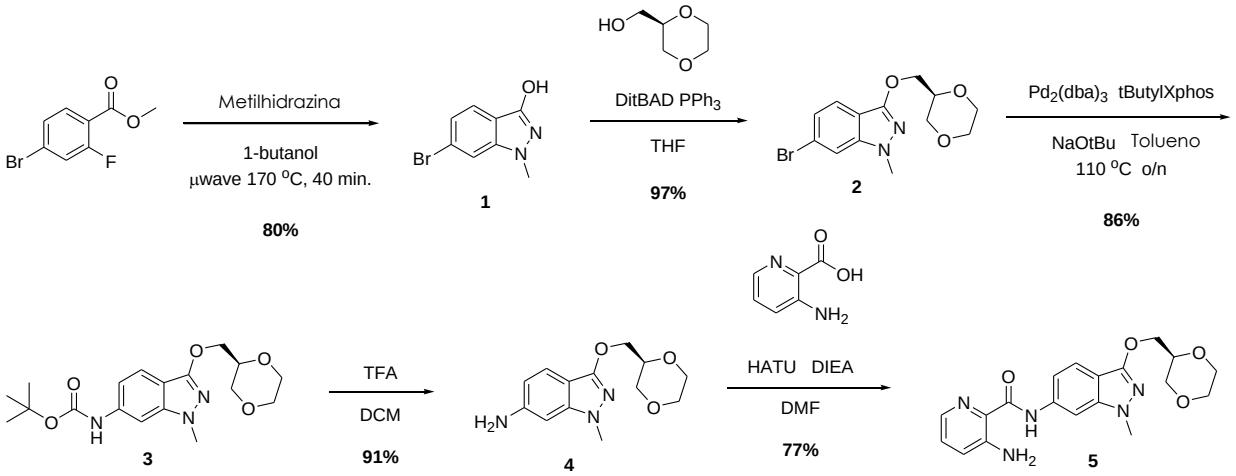
[0179] Varios métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes Ejemplos. Los materiales de partida y los intermedios necesarios están disponibles comercialmente en algunos casos, o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la literatura o como se ilustra en este documento. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrofotómetro Varian Inova 400 (400 MHz) o Varian Inova 500 (500 MHz). Los desplazamientos químicos ^{1}H se informan en valores de δ en ppm campo abajo de Me_4Si como el estándar interno en $CDCl_3$. Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = ancho, m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz). Los cambios químicos de ^{13}C se informan en valores de δ en ppm con el pico de carbono $CDCl_3$ establecido en 77,23 ppm. Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron en un HP1100 MSD con ionización por electropulverización. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un

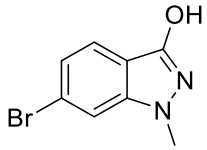
espectrómetro de masas por resonancia de ciclotrón de iones de transformadas de Fourier Bruker Daltonics 3T (FT / ICR) con ionización por electropulverización. La cromatografía analítica de capa fina se realizó en placas de reactivo EM de 0,25 mm de gel de sílice 60-F. El HPLC analítico se realizó en un HP1100 con detección UV a 214 y 254 nm junto con detección ELSD, LC / MS (J-Sphere80-C18, 3,0 x 50 mm, gradiente de 4,1 min, 5%[0.05%TFA/CH_3CN]:95%[0.05%TFA/H_2O] para el 100% [0.05%TFA/CH_3CN]. La purificación preparativa se realizó en un sistema de purificación HP1100 personalizado (referencia 16) con recolección activada por detección de masa. Los solventes para extracción, lavado y cromatografía fueron de grado HPLC. La N-Boc-p-fenilendiamina se adquirió de Fluka y el dicloruro de 1,2-bencenedisulfonilo se adquirió de TCI America. Todos los demás reactivos se compraron de Aldrich Chemical Co. y se usaron sin purificación.

Procedimientos generales ejemplares:

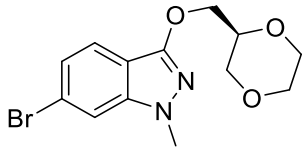


Esquema ejemplar 1



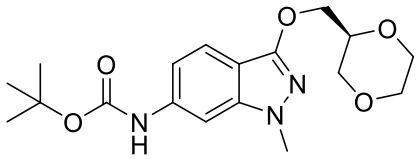


6-bromo-1-metil-indazol-3-ol (1). Se disolvieron 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (4,00 g, 17,17 mmol, 1,00 eq) y metilhidrazina (2,93 g, 63,51 mmol, 3,70 eq) en 1-butanol (36 ml) y la reacción se calentó a 170 °C bajo irradiación de microondas durante 40 minutos. La reacción se concentró y el sólido se suspendió en DCM. La suspensión se filtró para proporcionar un producto puro y el filtrado se concentró y se disolvió en DCM. Se realizaron filtraciones posteriores hasta que se recogió todo el producto deseado para proporcionar 3,10 g (80%) del compuesto del título como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,60, 8,48 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H); ES-MS [M + 1] +: 227,2

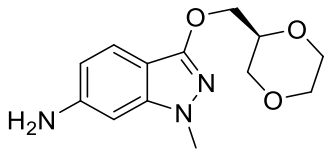


(*S*)-3 - ((1,4-Dioxan-2-il) metoxi) -6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (2). El Compuesto **1** (1,00 g, 4,40 mmol, 1,00 eq), [(2R)-1,4-dioxan-2-il]metanol (546 mg, 4,62 mmol, 1,05 eq) y trifenilfosfina (2,54 g, 9,69 mmol, 2,20 eq) se disolvieron en THF (22 ml) y se enfriaron a 0 ºC. Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,62 g, 7,05 mmol, 1,60 eq) y la reacción se dejó

calentar a temperatura ambiente. Después de la determinación de la realización por LCMS, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando hexano / acetato de etilo al 0 - 35% para proporcionar 1,40 g (97%) del compuesto del título, como un aceite transparente amarillo: ,RMN 1H (400 MHz , DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 5H), 3,68 – 3,57 (m, 2H), 3,53 - 3,37 (m, 2H); ES-MS [M + 1] +: 327,3

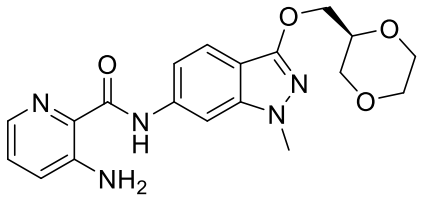


***Tert*-butil (*S*)-(3 - ((1,4-dioxan-2-il) metoxi) -1-metil-1*H*-indazol-6-il) carbamato (3).** El Compuesto **2** (1,40 g, 4,28 mmol, 1,00 eq), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6′-triisopropilbifenilo (164 mg, 0,385 mmol, 0,0900 eq), tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (118 mg, 0,128 mmol, 0,0300 eq), carbamato de terc-butilo (602 mg. 5,13 mmol, 1,20 eq) y terc-butóxido de sodio (576 mg, 5,99 mmol, 1,40 eq) se disolvieron en tolueno (21 ml) en un RBF. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se filtró sobre celita y se lavó con metanol al 5% en DCM. Los orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía flash sobre gel de sílice usando 0-40% de hexano / acetato de etilo para proporcionar 1,33 g (86%) del compuesto del título como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 2H), 3,95 -3,88 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 5H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,53-3,56 (m 2H), 1,49 (s, 9H); ES-MS $[M+1]^+$: 364,5



(*S*)-3-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-1-metil-1H-indazol-6-amina (4). El Compuesto **3** (1,29 g, 3,55 mmol. 1,00 eq) se disolvió en DCM (35 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (17,60 mL, 230,00 mmol, 65,00 eq). La reacción se agitó hasta la determinación de la finalización por LCMS, en cuyo punto se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con $CHCl_3$ / IPA 3:1

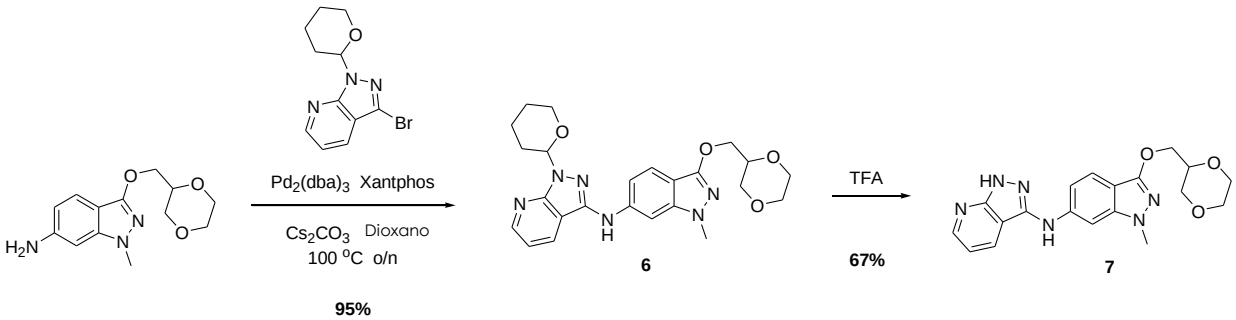
(2x). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar 852 mg (91%) del producto bruto que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 1,1, 8,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 2H), 3,69 – 3,57 (m, 6H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 1H);

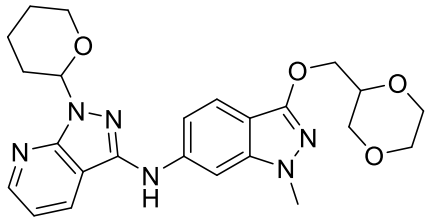


(*S*)-N-(3-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-aminopicolinamida (5). El Compuesto **4** (793 mg, 3,01 mmol, 1,00 eq), ácido 3-aminopicolínico (416 mg, 3,01 mmol, 1,00 eq), 3-óxido de Hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (1,37 g, 3,62 mmol, 1,20 eq) y N, N-diisopropiletilamina (1,09 mL, 6,02 mmol, 2,00 eq) se disolvieron en DMF (15 mL) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2x). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice usando 0 - 50% de hexano / acetato de etilo, proporcionó 885 mg (77%) del compuesto del título como un sólido blanco: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,29 - 4.20 (m, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 5H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,55 - 3,38 (m, 2H); ES-MS [M + 1] +: 384,4.

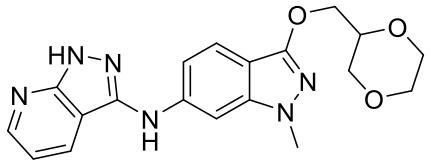
***

Esquema ejemplar 2:





***N*-(3-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (6).** El Compuesto **4** (131 mg, 0,498 mmol, 1,00 eq), 3-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (168 mg, 0,597 mmol, 1,20 eq), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (43,2 mg, 0,0746 mmol, 0,150 eq), tris(dibencilideneacetona) dipaladio (0) (45,6 mg, 0,0498 mmol, 0,100 eq) y carbonato de cesio (340 mg, 1,04 mmol, 2,10 eq) se suspendieron en 1,4-dioxano (2,5 ml) en un vial sellado y se calentaron a 100 ºC durante la noche. La reacción se enfrió, se filtró sobre celite y se lavó con metanol al 5% en DCM. Los orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía flash sobre gel de sílice usando DCM al 0-25% / (DCM / MeOH / NH4OH 89:10:1) para proporcionar 220 mg (95%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 1,5, 4,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 4,6, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 2,4, 9,7 Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,84 (dd, *J* = 2,5, 11,4 Hz, 1H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,71-3,58 (m, 3H), 354-3,46 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H); ES-MS $[M+1]^+$: 465,5.

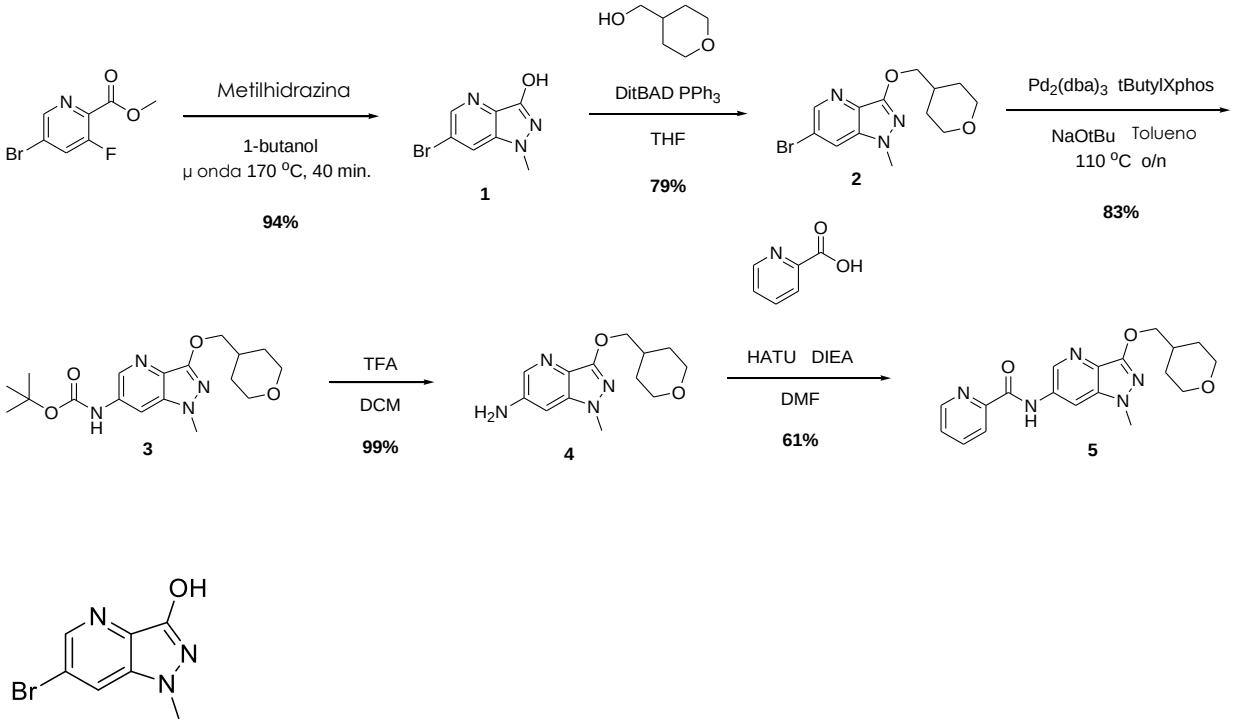


***N*-(3-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (7).** El Compuesto **6** (230 mg, 0,495 mmol, 1,00 eq) se disolvió en ácido trifluoroacético (7,07 ml, 92,4 mmol, 187 eq) en un matraz de fondo redondo y se agitó hasta la determinación de la finalización por LCMS. La reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con $CHCl_3$ / IPA 3:1 (2x). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron y purificaron por cromatografía de fase inversa para proporcionar 126 mg (67%) del compuesto del título como

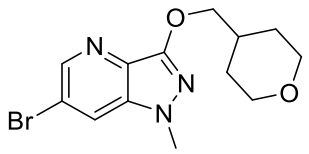
un sólido blanco: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz 1H), 8,43 (dd, J = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 2,6, 11,4 Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 4H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H); ES-MS [M+1]$^+$: 381,4.

***

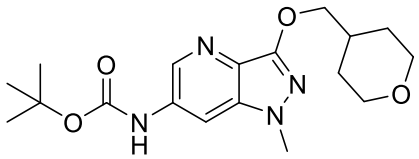
Esquema ejemplar 3



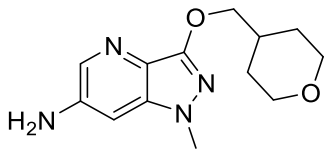
6-Bromo-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-ol (1). Metil 5-bromo-3-fluoropicolinato (5,00 g, 21,4 mmol, 1,00 eq) y metilhidrazina (3,64 g, 79,1 mmol, 3,70 eq) se disolvieron en 1-butanol (45 mL) y la reacción se calentó a 170 ° C bajo irradiación de microondas durante 40 minutos. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando DCM / MeOH al 0-5% para proporcionar 4,60 g (94%) del compuesto del título como un polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H); ES-MS [M+1]$^+$: 228,2.



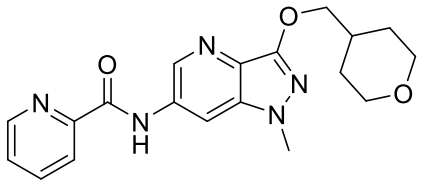
6-Bromo-1-metil-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2). El Compuesto **1** (2,40 g, 10,5 mmol, 1,00 eq), oxan-4-ilmetanol (1,47 g, 12,6 mmol, 1,20 eq) y trifenilfosfina (6,07 g, 23,2 mmol, 2,20 eq) se disolvieron en THF (30 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (3,88 g, 16,8 mmol, 1,60 eq) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de determinar la finalización por LCMS, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando hexano / acetato de etilo al 0-40% para proporcionar 2,71 g (79%) del compuesto del título como un sólido blanquecino: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 2H), 4,21 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,90-3,82 (m, 5H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,68 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H); ES-MS $[M+1]^+$: 326,2.



***Tert*-butil (1-metil-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-il)carbamato (3).** El Compuesto **2** (2,71 g, 8,30 mmol, 1,00 eq), **2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (317 mg, 0,747 mmol, 0,0900 eq),** tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) (228 mg, 0,249 mmol, 0,0300 eq), carbamato de *terc*-butilo (1,17 g. 9,96 mmol, 1,20 eq) y *terc*-butóxido de sodio (1,12 g, 11,6 mmol, 1,40 eq) se disolvieron en tolueno (40 mL) en un RBF. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se filtró sobre celite y se lavó con metanol al 5% en DCM. Los orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía flash sobre gel de sílice usando hexano / acetato de etilo al 0-40% para proporcionar 2,50 g (83%) del compuesto del título como un sólido amarillo: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,17 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,40-1,27 (m, 2H); ES-MS $[M+1]^+$: 363,4.



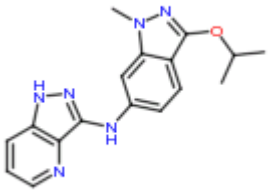
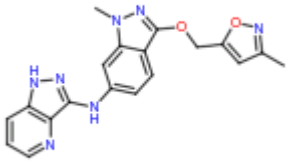
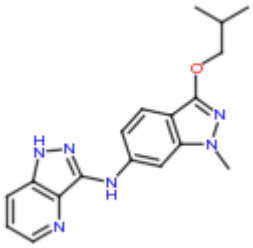
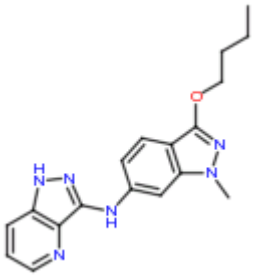
1-Metil-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-amina (4). El Compuesto **3** (2,50 g, 6,90 mmol. 1,00 eq.) se disolvió en DCM (69 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (36,7 ml, 479 mmol, 69,0 eq). La reacción se agitó hasta determinar la finalización por LCMS, en cuyo punto se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con $CHCl_3$ / IPA 3:1 (2x). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar 1,81 g (99%) del producto bruto que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,50-3,22 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H); ES-MS $[M+1]^+$: 263,2.

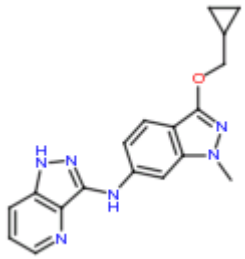
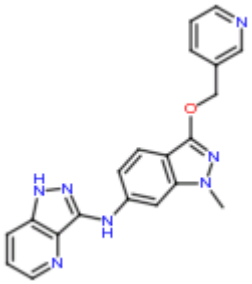
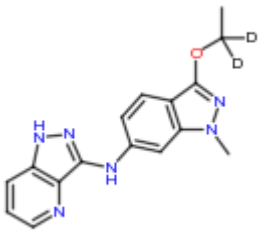
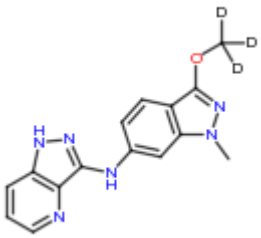
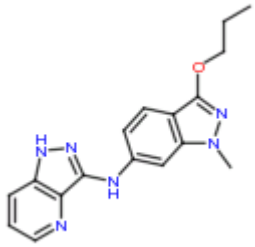


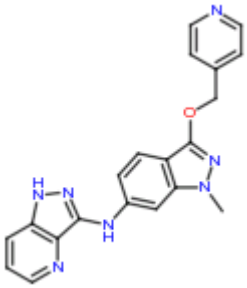
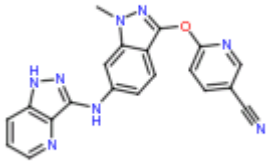
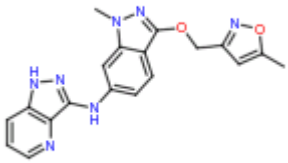
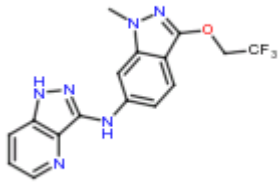
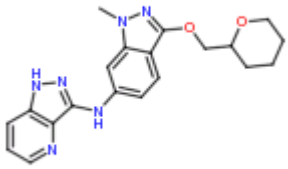
***N*-(1-Metil-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-il)picolinamida (5).** El Compuesto **4** (1,81 g, 6,90 mmol, 1,00 eq), ácido picolínico (849 mg, 6,90 mmol, 1,00 eq), 3-óxido de Hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (3,15 g, 8,28 mmol, 1,20 eq) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (6,01 ml, 34,5 mmol, 5,00 eq) se disolvieron en DMF (40 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2x). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice usando hexano / acetato de etilo al 0-70% proporcionó 1,55 g (61%) del compuesto del título como un sólido blanco: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,09 (s, 1H), 8,80-8,76 (m, 2H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (td, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 4,23 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (dd, J = 3,7, 11,3 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,72 (dd, J = 1,9, 12,9 Hz, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H); ES-MS $[M+1]^+$: 368,4.

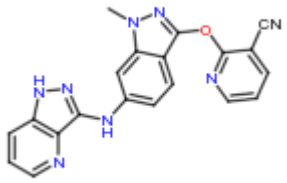
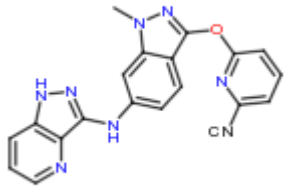
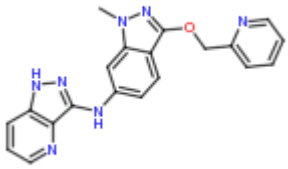
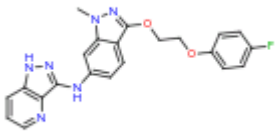
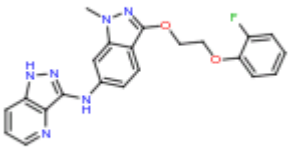
***

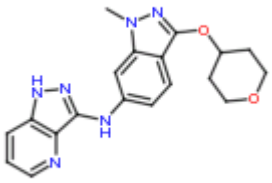
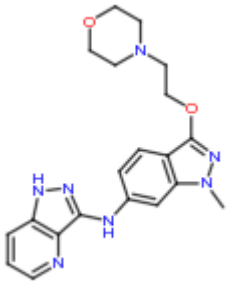
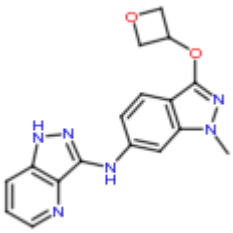
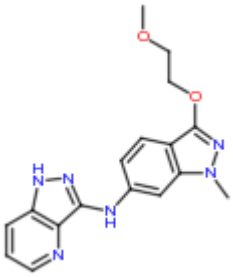
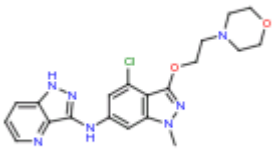
El siguiente cuadro destaca la estructura, la masa de LCMS de baja resolución encontrada (LCMS analítico de la serie Agilent 1200) y el EC_{50} de mGlu4 PAM (en nM) en células $mGlu_4$ / G_{qi5} humanas con una concentración de glutamato ~ EC_{20} en un Hamamatsu FDDS 7000.

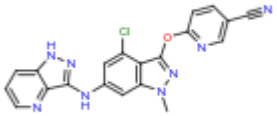
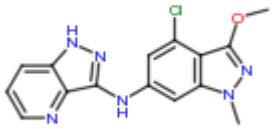
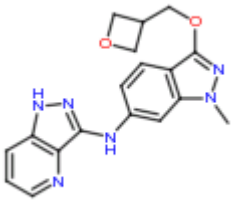
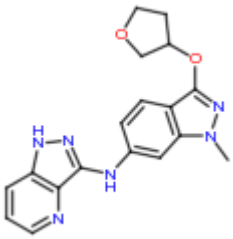
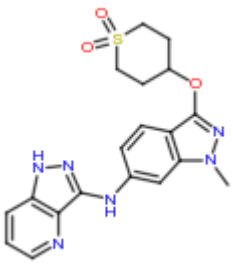
Compuesto	Estructura	ES-MS [M+1]+	EC_{50} (nM) $mGlu_4$ PAM
1		323,1	413
2		375,0	104
3		337,1	231
4		337,1	333

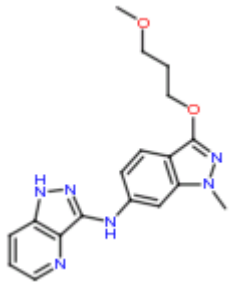
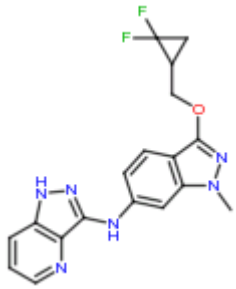
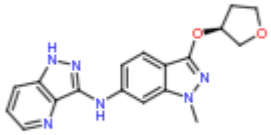
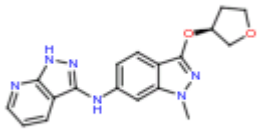
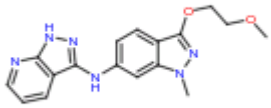
5		335,2	164
6		372,1	82.7
7		311,0	356
8		298,2	294
9		323,1	171

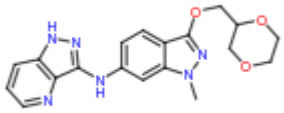
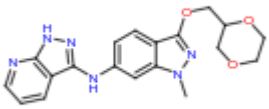
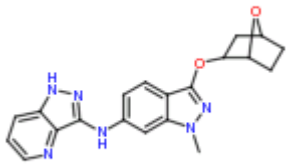
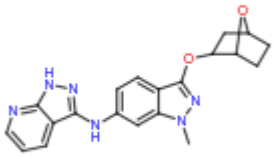
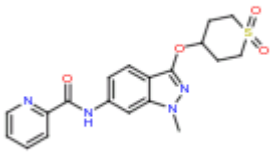
10		372,2	65.7
11		383,1	157
12		376,1	203
13		363,1	175
14		379,0	85.6

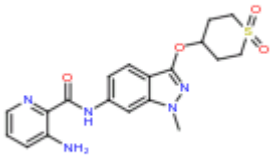
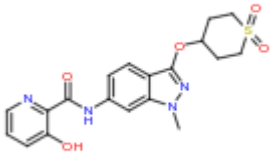
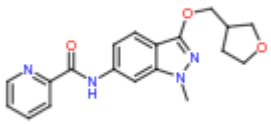
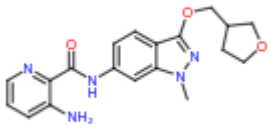
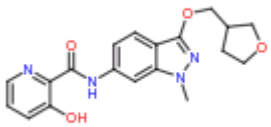
15		383,1	184
16		383,1	111
17		372,2	462
18		419,1	852
19		419,1	483

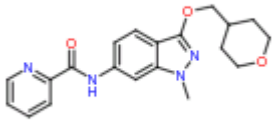
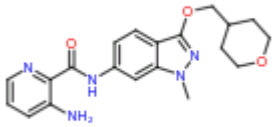
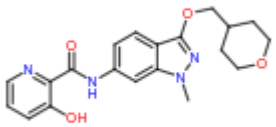
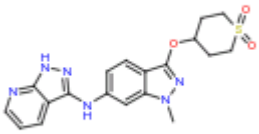
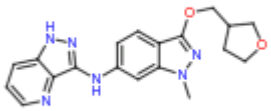
20		365,2	45.4
21		393,1	238
22		337,1	629
23		339,4	380 (n=2)
24		428,0	322

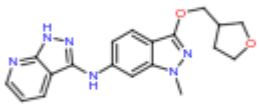
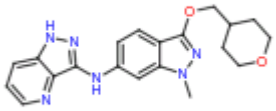
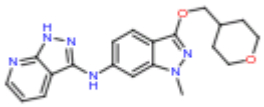
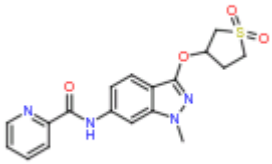
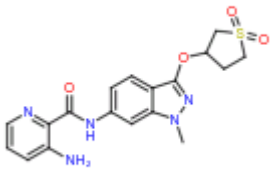
25		416,9	482
26		329,0	707
27		351,0	96.4
28		351,0	726
29		413,2	214

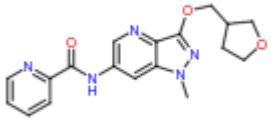
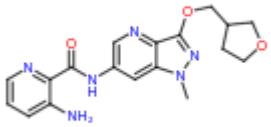
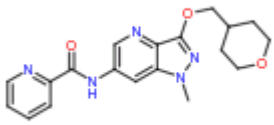
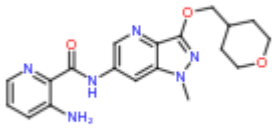
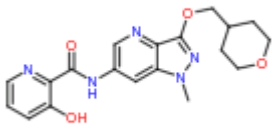
30		353,0	172
31		371,0	112
32		351,3	456
33		351,3	575
34		339,2	529

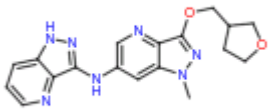
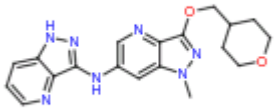
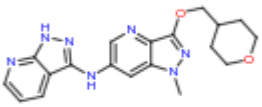
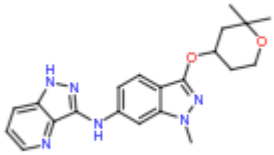
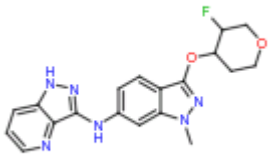
35		381,0	361
36		381,3	176 (n=2)
37		377,0	306
38		377,0	601
39		400,8	417

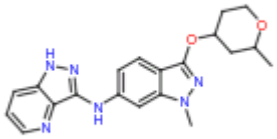
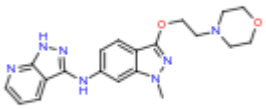
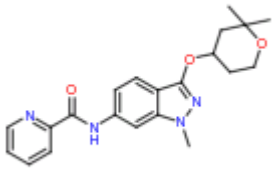
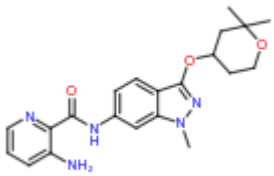
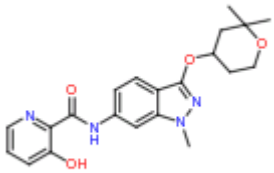
40		415,9	142
41		416,9	403
42		353,0	81.2
43		368,0	75.4
44		369,0	53

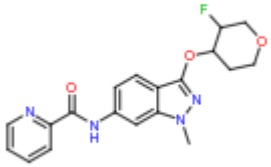
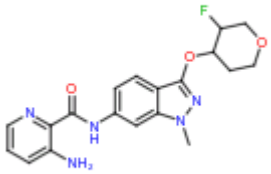
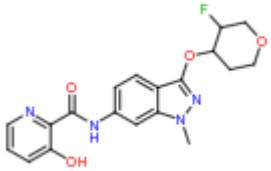
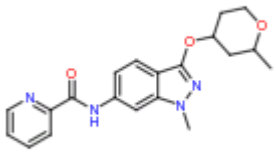
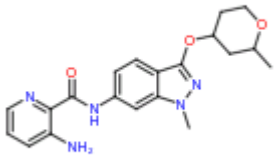
45		367,0	63
46		382,0	87.7
47		383,0	36.8
48		412,9	335
49		365,0	30.5

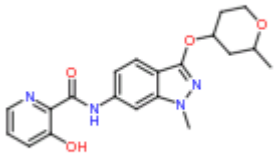
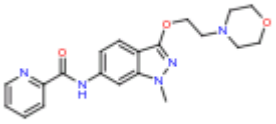
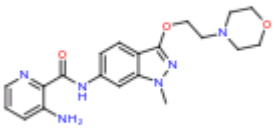
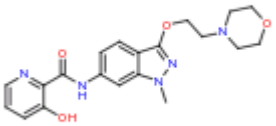
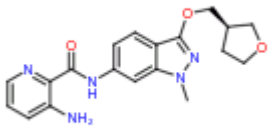
50		365,0	135
51		379,0	40.4
52		379,0	157
53		387,3	272
54		402,4	117

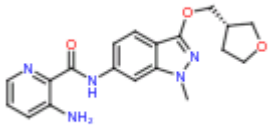
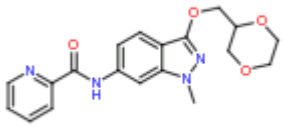
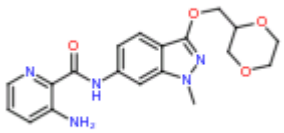
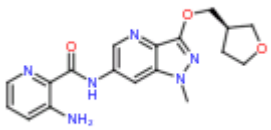
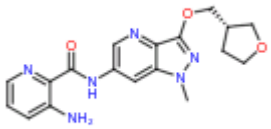
55		354,0	873
56		369,0	86.8
57		368,0	255
58		383,0	50.5
59		384,0	599

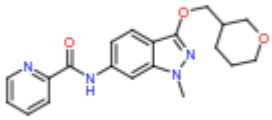
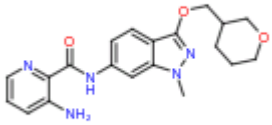
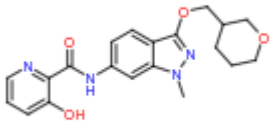
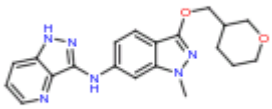
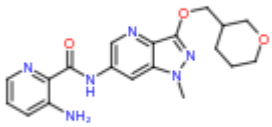
60		366,0	293
61		380,0	209
62		380,0	353
63		393,0	169
64		383,0	89

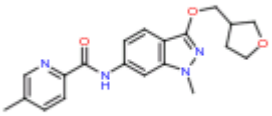
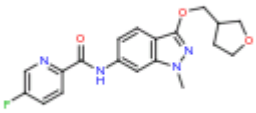
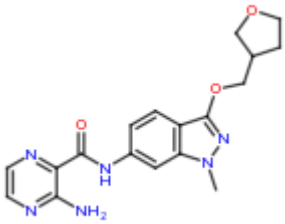
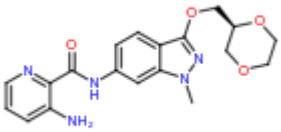
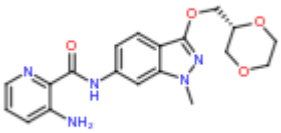
65		379,0	134
66		394,0	398
67		381,0	80.2
68		396,0	131
69		397,0	117

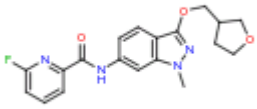
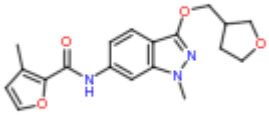
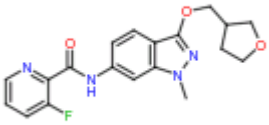
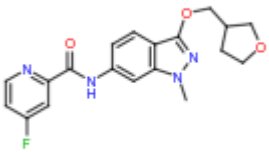
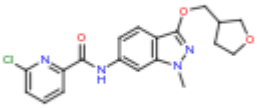
70		371,0	84.7
71		386,0	125
72		387,0	132
73		367,0	398
74		382,0	431

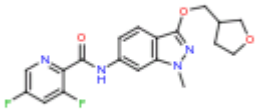
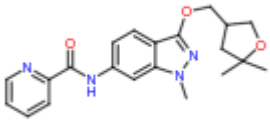
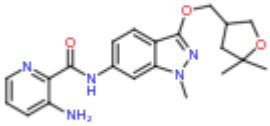
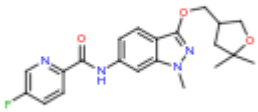
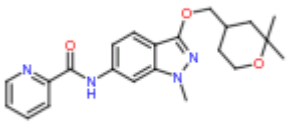
75		383,0	431
76		382,0	703
77		397,0	133
78		398,0	255
79		368,4	27.3

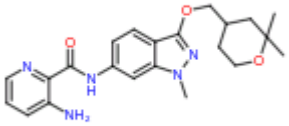
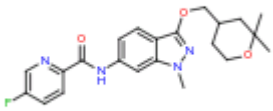
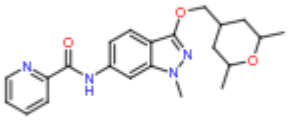
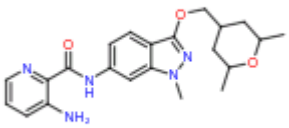
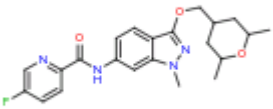
80		368,4	36.9
81		369,0	205
82		384,0	66.1
83		369,0	120
84		369,0	166

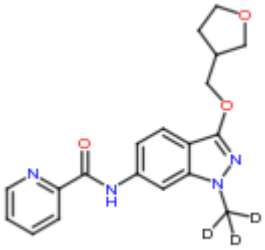
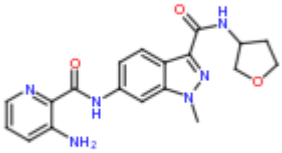
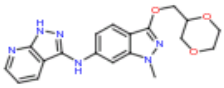
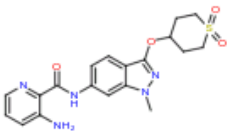
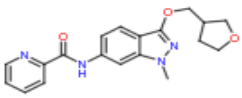
85		367,0	170
86		382,0	182
87		383,0	100
88		379,0	63.8
89		383,0	181

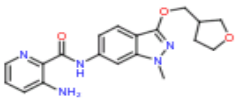
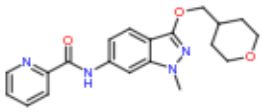
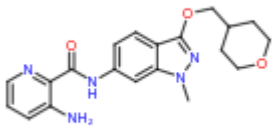
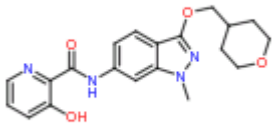
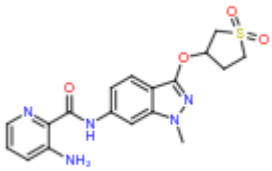
90		367,2	574
91		371,2	49,6
92		369,4	115
93		384,4	30,5 (n=2)
94		384,4	58,7 (n=2)

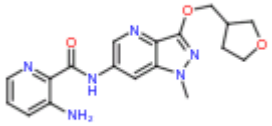
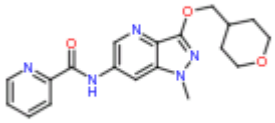
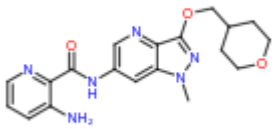
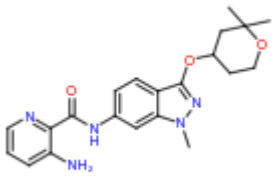
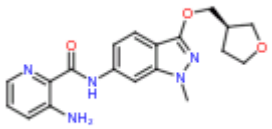
95		371,0	211
96		356,0	339
97		371,0	505
98		371,0	991
99		387,2	820

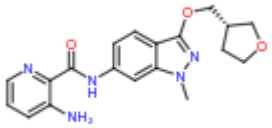
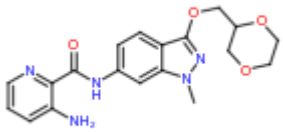
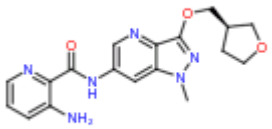
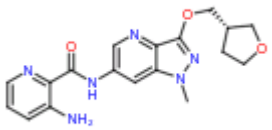
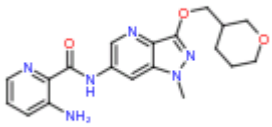
100		389,2	801
101		381,0	75,6
102		396,0	109
103		399,0	297
104		395,0	58,8

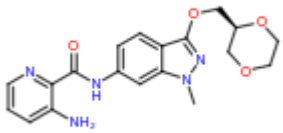
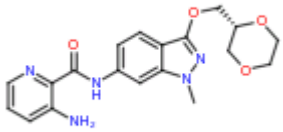
105		410,0	127
106		413,0	277
107		395,0	45,1
108		410,0	187
109		413,0	83,6

110		356,4	50,4
111		381,3	421
112		381,3	176 (n=2)
113		415,9	142
114		353,0	81,2

115		368,0	75,4
116		367,0	63
117		382,0	87,7
118		383,0	36,8
119		402,4	117

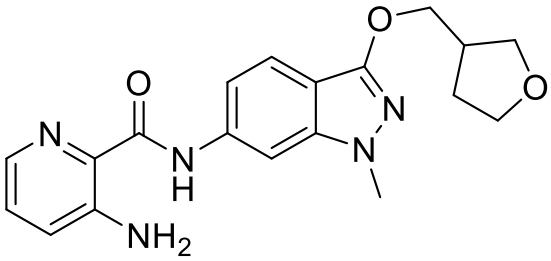
120		369,0	86,8
121		368,0	255
122		383,0	50,5
123		396,0	131
124		368,0	27,3

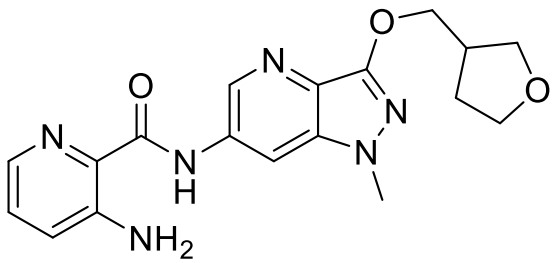
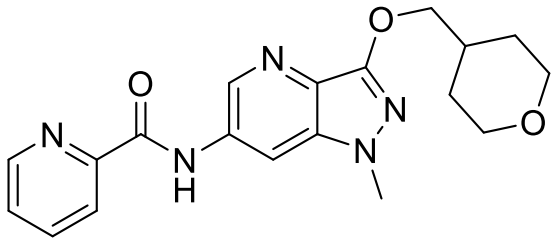
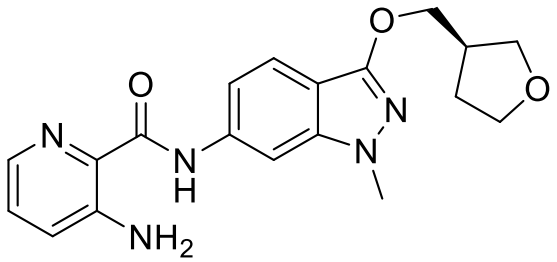
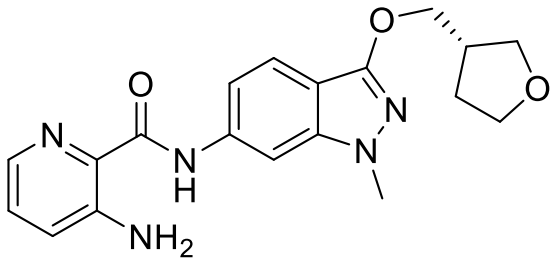
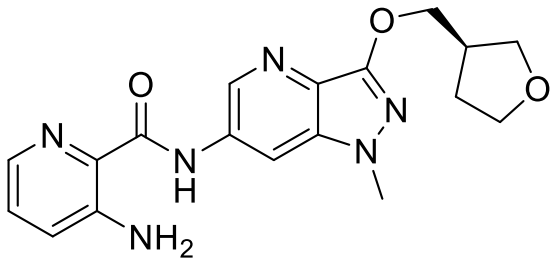
125		368,0	36,9
126		384,0	66,1
127		369,0	120
128		369,0	166
129		383,0	181

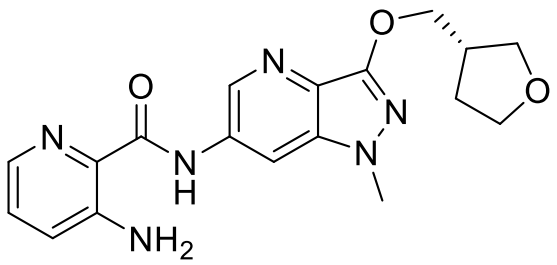
130		384,4	24,6
131		384,4	50,1

***

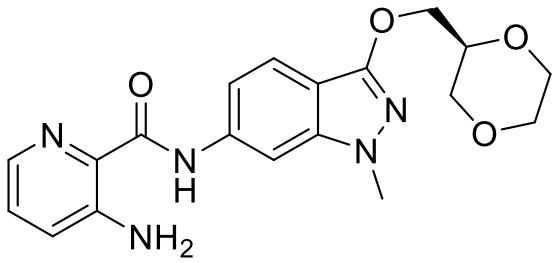
El siguiente cuadro destaca la estructura, la masa de LCMS de baja resolución encontrada (LCMS analítico de la serie Agilent 1200) y el EC_{50} de mGlu4 PAM (en nM) en células $mGlu_4$ / G_{qi5} humanas con una concentración de glutamato ~ EC_{20} en un Hamamatsu FDDS 7000.

Estructura	**EC_{50} (nM) hmGluR$_4$ PAM**	**Cerebro-Plasma K_p**
	75,4	3,09

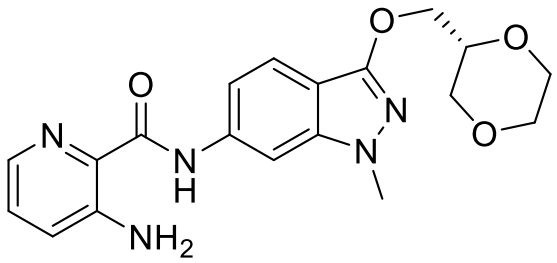
	86,8	0,72
	394 (n=3)	1,51
	27,3	2,47
	24,2 (n=2)	2,90
	120	1,84



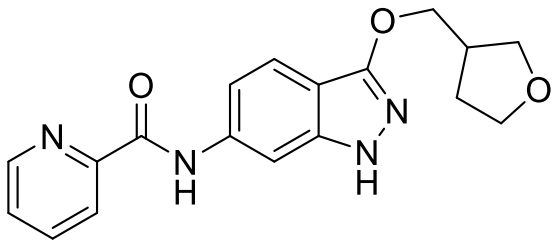
166 1,83



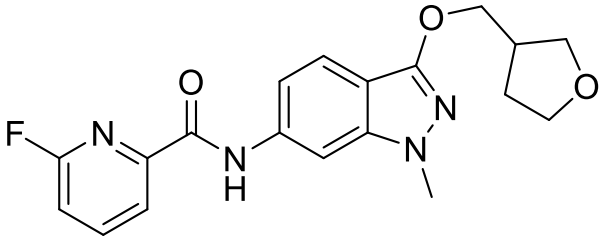
50,1 (n=5) 2,30



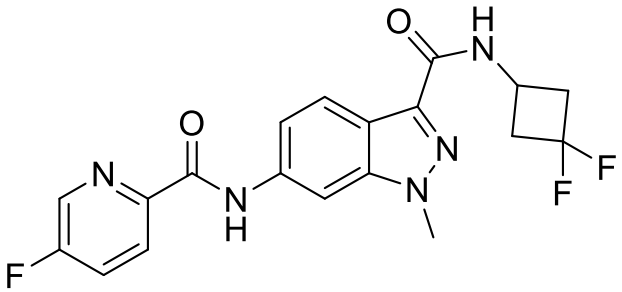
58,7 (n=2) 1,88



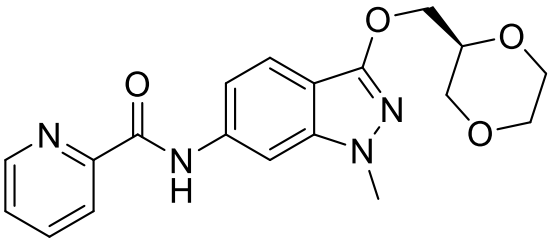
360 2,09



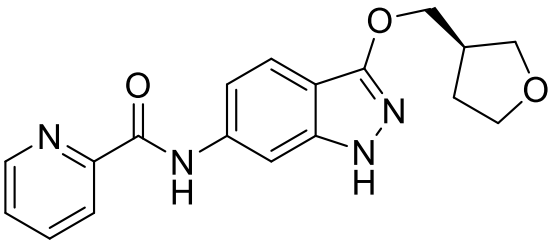
266 (n=2) 3,35



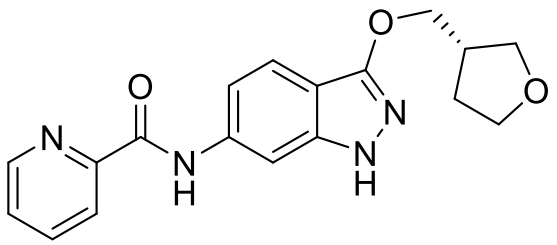
324 1,09



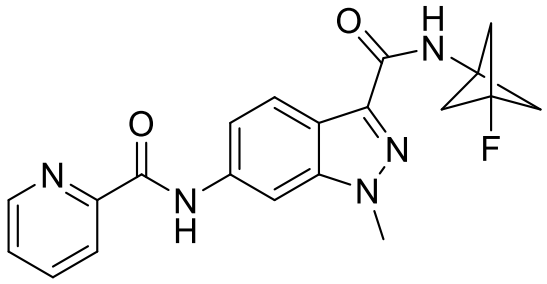
119 (n=2) 1,47



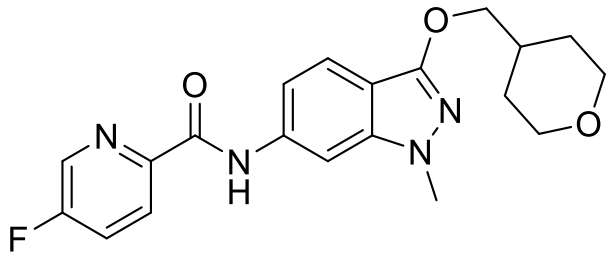
201 (n=2) 1,44



228 (n=2) 1,42



569 (n=2) 1,43



99,2 3,29 (n=2)

[0180] Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones 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 materia a partir de la consideración de la descripción y la práctica de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que la descripción y los ejemplos se consideren solo a modo de ejemplo, con un verdadero alcance y espíritu de la invención que se indica mediante 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 demás utilizados en este documento deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros

numéricos establecidos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden determinar mediante la presente invención.