

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012121630/04, 22.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.10.2009 US 61/254,062;
06.01.2010 US 61/292,725

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2013 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.05.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/053825 (22.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/050305 (28.04.2011)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

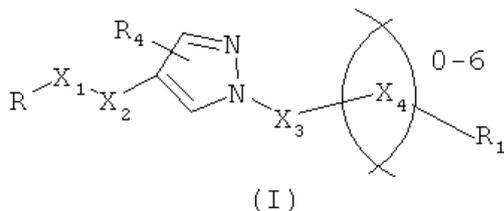
ВАНДЕРБИЛТ ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Автор(ы):

**КОНН П. Джеффри (US),
ЛИНДСЛЕЙ Крейг В. (US),
ХОПКИНЗ Кори Р. (US),
НИСУЭНДЕР Коллин М. (US),
ГОГЛИОТТИ Рокко Д. (US)**(54) **АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ПОТЕНЦИРОВАНИЯ mGluR4 КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ
ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ДИСФУНКЦИЙ**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения дисфункции нейротрансмиссии и других болезненных состояний, связанных с активностью mGluR4 у млекопитающего, включающий стадию введения в организм упомянутого млекопитающего по меньшей мере одного соединения, или любой фармацевтически приемлемой соли этого соединения, или любого фармацевтически приемлемого производного этого соединения, в дозировке и количестве, эффективных для лечения упомянутой дисфункции у млекопитающего, причем соединение имеет структуру, представленную формулой:



где:

X₁ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, CH₂, CR₂R₃, NH, NR₄, S, SO, SO₂;

X₂ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, NH, NR₄, CH₂ или CR₂R₃, S, SO, SO₂;

X₃ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃;

X₄ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, арил, факультативно замещенный R₄, гетероарил, факультативно замещенный R₄;

R выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄;

R₁ выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄;

R₂ выбран из группы, которую составляют H, галоген, CF₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄, при этом R₂ и R₃ могут быть циклизованы так, что образуется C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₈;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, галоген, CF₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄, при этом R₂ и R₃ могут быть циклизованы так, что образуется C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₈;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, OH, NR₁R₂, галоген, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆-алкил, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, производные уксусной кислоты (особенно включающие в себя трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты и метиловый сложный эфир уксусной кислоты) и COOH.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутым млекопитающим является человек.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутой дисфункцией является болезнь Паркинсона.

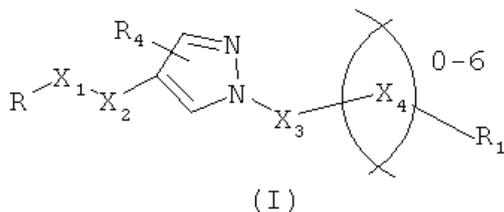
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что дисфункцией является шизофрения, психоз, расстройство, относящееся к группе шизофренических расстройств, депрессия, биполярное расстройство, нарушение познавательных способностей, бред, амнестическое расстройство, тревожное расстройство, нарушение внимания, ожирение, нарушение питания или расстройство, имеющее отношение к рецептору NMDA.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутой дисфункцией является болезнь Паркинсона, тревожное состояние, двигательные нарушения после употребления алкоголя, коммитирование нейрогенных клеток и выживание нейронов, эпилепсия или конкретные раковые заболевания, например, медуллобластома, воспаление (например, рассеянный склероз), нарушения обмена веществ (например, диабет), усиление вкусового ощущения, связанное с дисфункцией глутаматергической нейротрансмиссии, и заболевания, в которые вовлечен рецептор mGluR4.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что перед упомянутой стадией введения у млекопитающего диагностируют наличие упомянутой дисфункции.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает стадию идентифицирования млекопитающего, имеющего потребность в лечении упомянутой дисфункции.

8. Способ потенцирования активности mGluR4 в организме субъекта, включающий стадию введения в организм упомянутого субъекта по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где:

X_1 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, NH , NR_4 , CH_2 или CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , $COOR_4$, CR_4R_4 , арил, факультативно замещенный R_4 , гетероарил, факультативно замещенный R_4 ;

R выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R_4 , арил, факультативно замещенный одним или несколькими R_4 , C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_4 ;

R_1 выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R_4 , арил, факультативно замещенный одним или несколькими R_4 , C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_4 ;

R_2 выбран из группы, которую составляют H , галоген, CF_3 , C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_4 , при этом R_2 и R_3 могут быть циклизованы так, что образуется C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_8 ;

R_3 выбран из группы, которую составляют H , галоген, CF_3 , C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_4 , при этом R_2 и R_3 могут быть циклизованы так, что образуется C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_8 ;

R_4 выбран из группы, которую составляют H , OH , NR_1R_2 , галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, CN , $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} -алкил, CF_3 , OCF_3 , $OSCOCH_3$, CO , $-COO-$, производные уксусной кислоты (особенно включающие в себя трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты и метиловый сложный эфир уксусной кислоты) и $COOH$;

или любой фармацевтически приемлемой соли этого соединения, или любого фармацевтически приемлемого производного этого соединения, в дозировке и количестве, эффективных для потенцирования активности рецептора mGluR4 в организме субъекта.

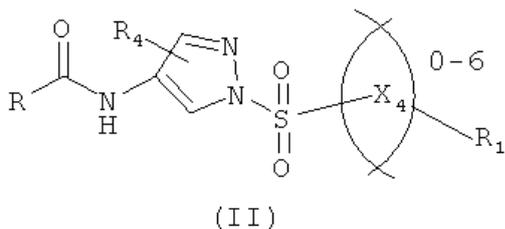
9. Способ по п.8, отличающийся тем, что упомянутым субъектом является млекопитающее.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что упомянутым субъектом является человек.

11. Способ по п.8, отличающийся тем, что перед упомянутой стадией введения у субъекта диагностируют потребность в потенцировании активности рецептора mGluR4.

12. Способ по п.8, отличающийся тем, что дополнительно включает стадию идентификации субъекта, имеющего потребность в потенцировании активности рецептора mGluR4.

13. Способ по п.1 или п.8, отличающийся тем, что соединение имеет формулу



где:

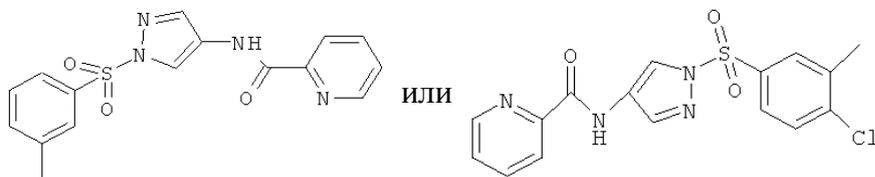
X₄ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, арил, факультативно замещенный R₄, гетероарил, факультативно замещенный R₄;

R - гетероарил, замещенный одним или несколькими R₄, где гетероарил предпочтительно представляет собой пиридин или тиазол;

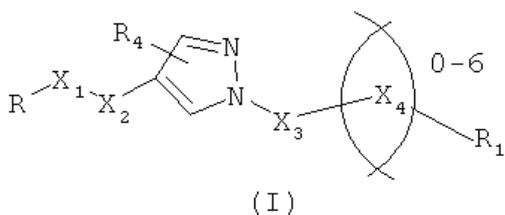
R₁ - арил, замещенный одним или несколькими R₄, или R₁ - арил, замещенный одним или двумя R₄; и заместители R₄ независимо один от других представляют собой -CH₃;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, OH, NR₁R₂, галоген, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆-алкил, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, производные уксусной кислоты (особенно включающие в себя трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты и метиловый сложный эфир уксусной кислоты) и COOH.

14. Способ по п.1 или п.8, отличающийся тем, что соединение имеет следующую формулу



15. Соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



где:

X₁ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, CH₂, CR₂R₃,

NH, NR₄, S, SO, SO₂;

X₂ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, NH, NR₄, CH₂ или CR₂R₃, S, SO, SO₂;

X₃ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃;

X₄ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, арил, факультативно замещенный R₄, гетероарил, факультативно замещенный R₄;

R выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄;

R₁ выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄;

R₂ выбран из группы, которую составляют H, галоген, CF₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄, при этом R₂ и R₃ могут быть циклизованы так, что образуется C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₈;

R₃ выбран из группы, которую составляют H, галоген, CF₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄, при этом R₂ и R₃ могут быть циклизованы так, что образуется C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₈;

R₄ выбран из группы, которую составляют H, OH, NR₁R₂, галоген, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆-алкил, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, производные уксусной кислоты (особенно включающие в себя трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты и метиловый сложный эфир уксусной кислоты) и COOH;

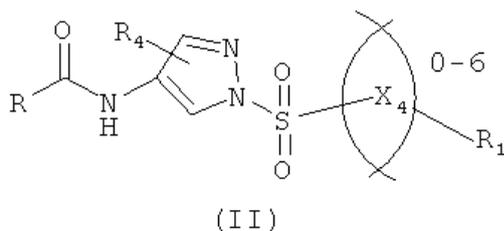
или любая фармацевтически приемлемая соль этого соединения, или любое фармацевтически приемлемое производное этого соединения.

16. Соединение по п.15, где R - арил или гетероарил, факультативно замещенный заместителем, выбранным из группы, которую составляют H, галоген, CF₃, OCF₃, OCF₂, C₁₋₆-алкил, OC₁₋₆-алкил, C₁₋₆-циклоалкил, OCOCH₃.

17. Соединение по п.15, где R₁ - CR₂R₃ арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, CR₂R₃ гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄.

18. Соединение по п.16, где гетероарил является факультативно замещенным, и выбран из группы, которую составляют фуран, пиридин, тиазол, пиримидин.

19. Соединение по п.16, где гетероарил представляет собой 2-пиридин.
20. Соединение по п.19, где 2-пиридин замещен по меньшей мере одним H, и/или по меньшей мере одним галогеном, и/или по меньшей мере одним C₁₋₆-алкилом.
21. Соединение по п.16, где R является замещенным или незамещенным, и выбран из группы, которую составляют фуран, пиридин, тиазол, пиримидин, тиадиазол, фенил и фуран.
22. Соединение по п.15, где R₁ является замещенным или незамещенным, и выбран из группы, которую составляют арил и гетероарил.
23. Соединение по п.22, где R₁ - фенил или циклогексил.
24. Соединение по п.23, где R₁ - фенил, факультативно замещенный по меньшей мере одним заместителем или комбинацией заместителей, выбранных из группы, которую составляют: H, галоген, CN, CF₃, C₁₋₆-алкил, OCF₃, C₃₋₁₀-циклоалкил.
25. Соединение по п.22, где R₁ является замещенным или незамещенным, и выбран из группы, которую составляют фенил, циклоалкил, пиридин, алкил, фуран, производное уксусной кислоты, трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты, метиловый сложный эфир уксусной кислоты, тиофен, бензодиоксол, изохинолин, пирролидиндион, пирролидинон, морфолин, тиазол, оксазол, пиазол, бензофуран, бензодиоксепин, бензоксазин, бензодиоксин, бензотиазол, хинолин-2-он, хроман и бензофуран.
26. Соединение по п.22, где R₁ является замещенным или незамещенным, и выбран из группы, которую составляют фенил, фуран, тиофен, бензодиоксепин, бензодиоксол, бензодиоксин, бензофуран, изохинолин, фенилморфолин и хроман.
27. Соединение по п.22, где R₁ замещен по меньшей мере одним заместителем или комбинацией заместителей, выбранных из группы, которую составляют: H, галоген, CN, CF₃, C₁₋₆-алкил, OCF₃, C₃₋₁₀-циклоалкил, -O-CO-CH₃, OC₁₋₆-алкил, OCF₂, CO, -COOH, -COO-.
28. Соединение по п.15, где X₁-CO, X₂-NH, X₃-SO₂, и X₄ (при наличии) - CR₄R₄.
29. Соединение по п.15, имеющее следующую формулу:



где:

X₄ выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, арил, факультативно замещенный R₄, гетероарил, факультативно замещенный R₄;

R выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄;

R₁ выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄; и

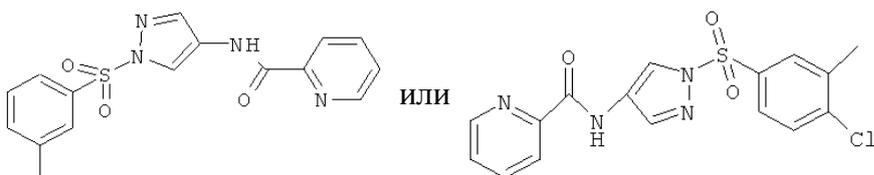
R_4 выбран из группы, которую составляют H, OH, NR_1R_2 , галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} -алкил, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, -COO-, производные уксусной кислоты (особенно включающие в себя трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты и метиловый сложный эфир уксусной кислоты) и COOH.

30. Соединение по п.29, где

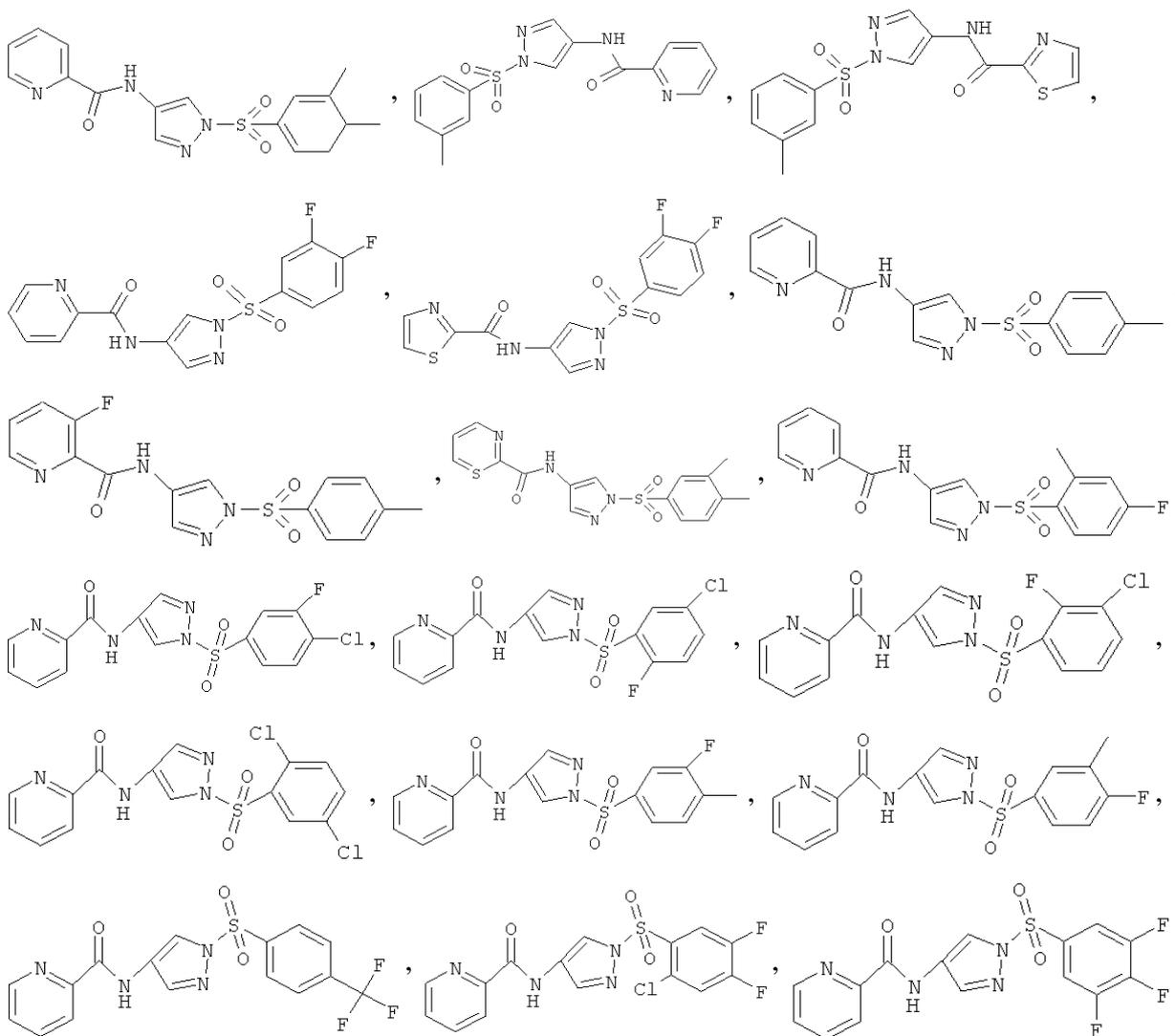
R - гетероарил, замещенный одним или несколькими R_4 , где гетероарил предпочтительно представляет собой пиридин или тиазол;

R_1 - арил, замещенный одним или несколькими R_4 , или R_1 - арил, замещенный одним или двумя R_4 ; и заместители R_4 независимо один от других представляют собой $-CH_3$.

31. Соединение по п.15, имеющее следующую формулу:

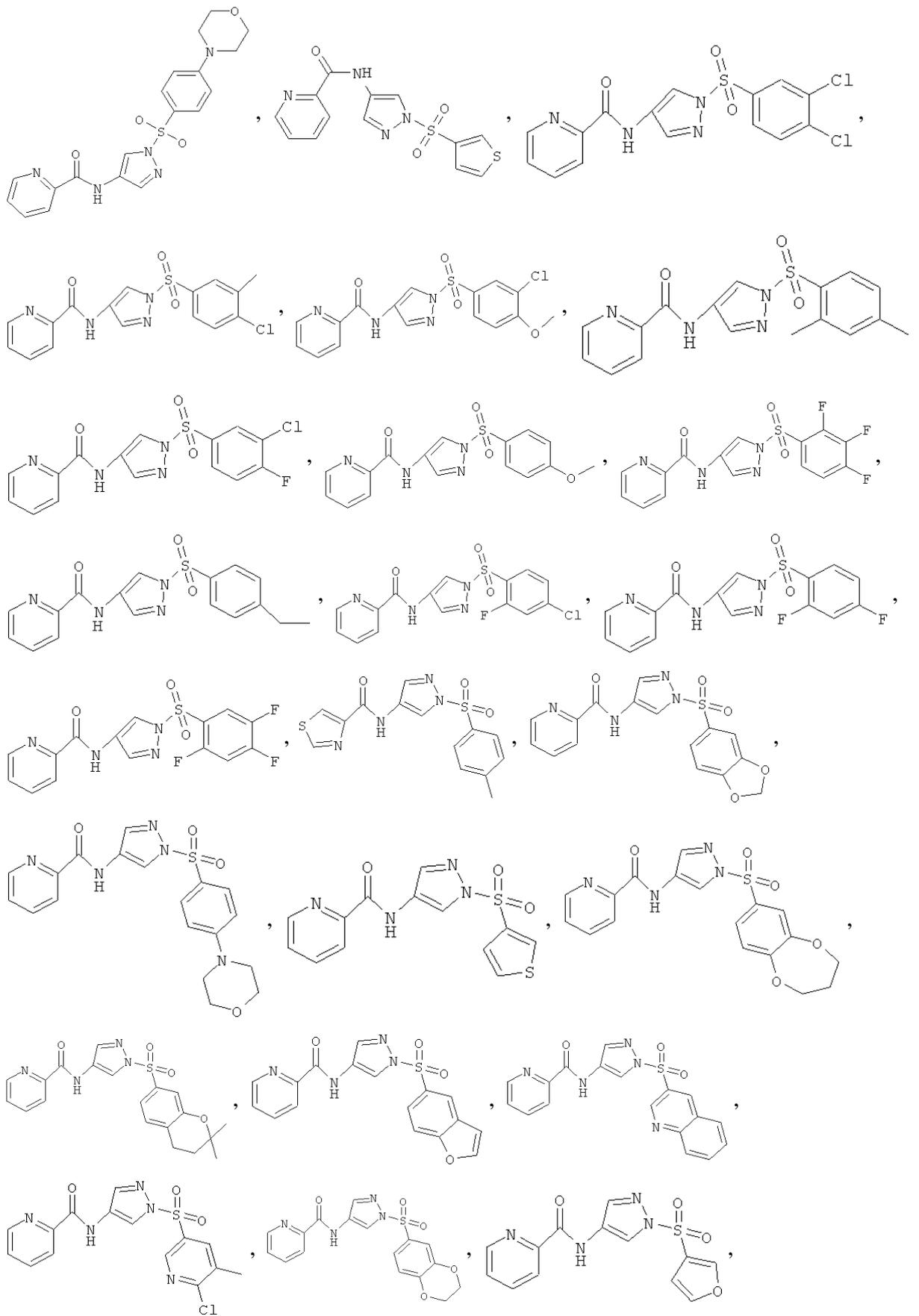


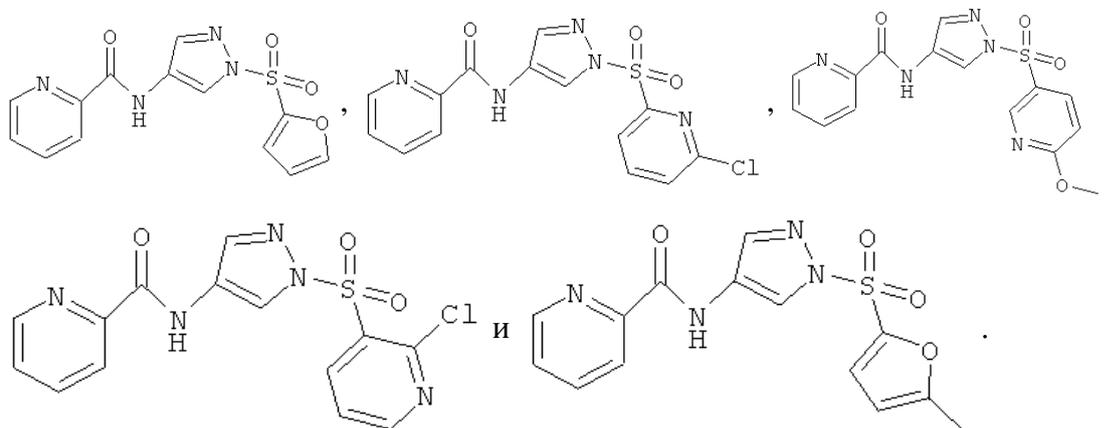
32. Соединение по п.15, имеющее следующую формулу:



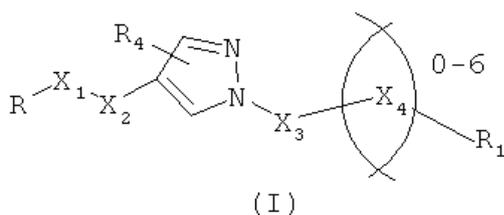
RU 2012121630 A

RU 2012121630 A





33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



где:

X_1 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, CH_2 , CR_2R_3 , NH , NR_4 , S , SO , SO_2 ;

X_2 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, NH , NR_4 , CH_2 или CR_2R_3 , S , SO , SO_2 ;

X_3 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 ;

X_4 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S , SO , SO_2 , CH_2 , CR_2R_3 , CR_2R_2 , $COOR_4$, CR_4R_4 , арил, факультативно замещенный R_4 , гетероарил, факультативно замещенный R_4 ;

R выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R_4 , арил, факультативно замещенный одним или несколькими R_4 , C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_4 ;

R_1 выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R_4 , арил, факультативно замещенный одним или несколькими R_4 , C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_4 ;

R_2 выбран из группы, которую составляют H , галоген, CF_3 , C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_4 , при этом R_2 и R_3 могут быть циклизованы так, что образуется C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N , факультативно замещенная одним или несколькими R_8 ;

R_3 выбран из группы, которую составляют H , галоген, CF_3 , C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C , O , S или N ,

факультативно замещенная одним или несколькими R_4 , при этом R_2 и R_3 могут быть циклизованы так, что образуется C_{3-8} -членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R_8 ;

R_4 выбран из группы, которую составляют H, OH, NR_1R_2 , галоген, C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, CN, $CONR_1R_2$, $SO_2NR_1R_2$, OC_{1-6} -алкил, CF_3 , OCF_3 , $OCOCH_3$, CO, -COO-, производные уксусной кислоты (особенно включающие в себя трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты и метиловый сложный эфир уксусной кислоты) и COOH;

или любую фармацевтически приемлемую соль этого соединения, или любое фармацевтически приемлемое производное этого соединения, и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что R - арил или гетероарил, факультативно замещенный заместителем, выбранным из группы, которую составляют H, галоген, CF_3 , OCF_3 , OCF_2 , C_{1-6} -алкил, OC_{1-6} -алкил, C_{1-6} -циклоалкил, $OSOCH_3$.

35. Фармацевтическая композиция по п.34, отличающаяся тем, что гетероарил является факультативно замещенным, и выбран из группы, которую составляют фуран, пиридин, тиазол, пиримидин.

36. Фармацевтическая композиция по п.35, отличающаяся тем, что гетероарил представляет собой 2-пиридин.

37. Фармацевтическая композиция по п.36, отличающаяся тем, что 2-пиридин замещен по меньшей мере одним H, и/или по меньшей мере одним галогеном, и/или по меньшей мере одним C_{1-6} -алкилом.

38. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что R_1 является замещенным или незамещенным, и выбран из группы, которую составляют арил и гетероарил.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, отличающаяся тем, что R_1 -фенил, факультативно замещенный по меньшей мере одним R_4 .

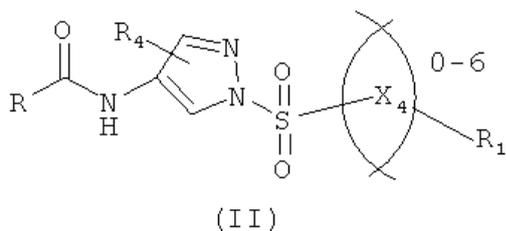
40. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что R является замещенным или незамещенным, и выбран из группы, которую составляют фуран, пиридин, тиазол, пиримидин, тиадиазол, фенил и фуран.

41. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что R_1 является замещенным или незамещенным, и выбран из группы, которую составляют фенил, циклоалкил, пиридин, алкил, фуран, производное уксусной кислоты, трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты, метиловый сложный эфир уксусной кислоты, тиофен, бензодиоксол, изохинолин, пирролидиндион, пирролидинон, морфолин, тиазол, оксазол, пиразол, бензофуран, бензодиоксепин, бензоксазин, бензодиоксин, бензотиазол, хинолин-2-он, хроман и бензофуран.

42. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что R_1 является замещенным или незамещенным фенил, фуран, тиофен, бензодиоксепин, бензодиоксол, бензодиоксин, бензофуран, изохинолин, фенилморфолин и хроман.

43. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что X_1 -CO, X_2 -NH, X_3 -SO₂, X_4 (при наличии) - CR_4R_4 .

44. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что соединение имеет структуру, представленную формулой:



где:

X_4 выбран из группы, которую составляют карбонил, тиокарбонил, S, SO, SO₂, CH₂, CR₂R₃, CR₂R₂, COOR₄, CR₄R₄, арил, факультативно замещенный R₄, гетероарил, факультативно замещенный R₄;

R выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄;

R₁ выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы C, O, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄; и

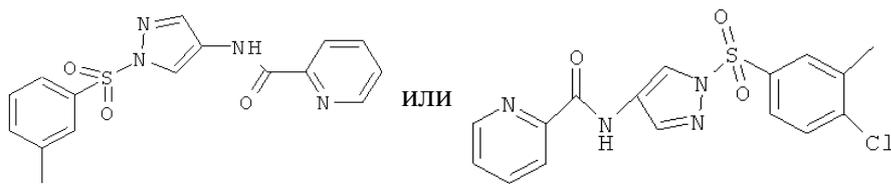
R₄ выбран из группы, которую составляют H, OH, NR₁R₂, галоген, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆-алкил, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, производные уксусной кислоты (особенно включающие в себя трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты и метиловый сложный эфир уксусной кислоты) и COOH.

45. Фармацевтическая композиция по п.44, отличающаяся тем, что

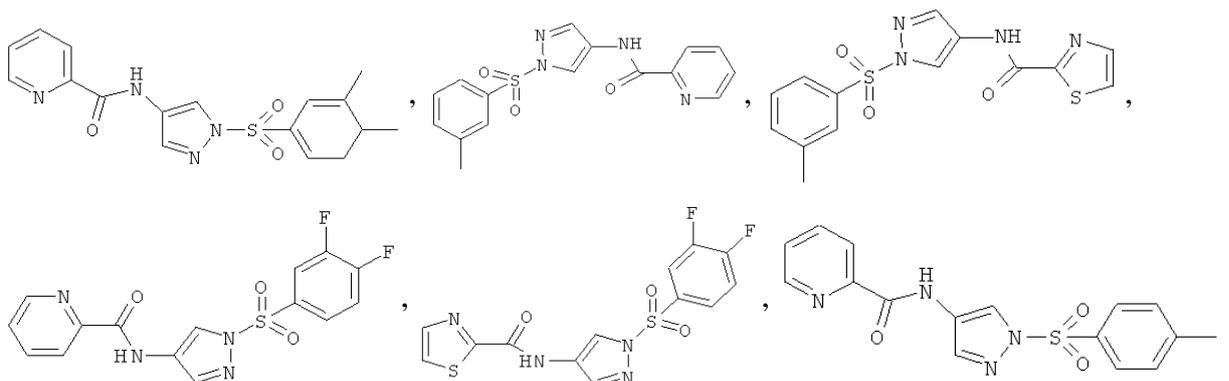
R - гетероарил, замещенный одним или несколькими R₄, где гетероарил предпочтительно представляет собой пиридин или тиазол;

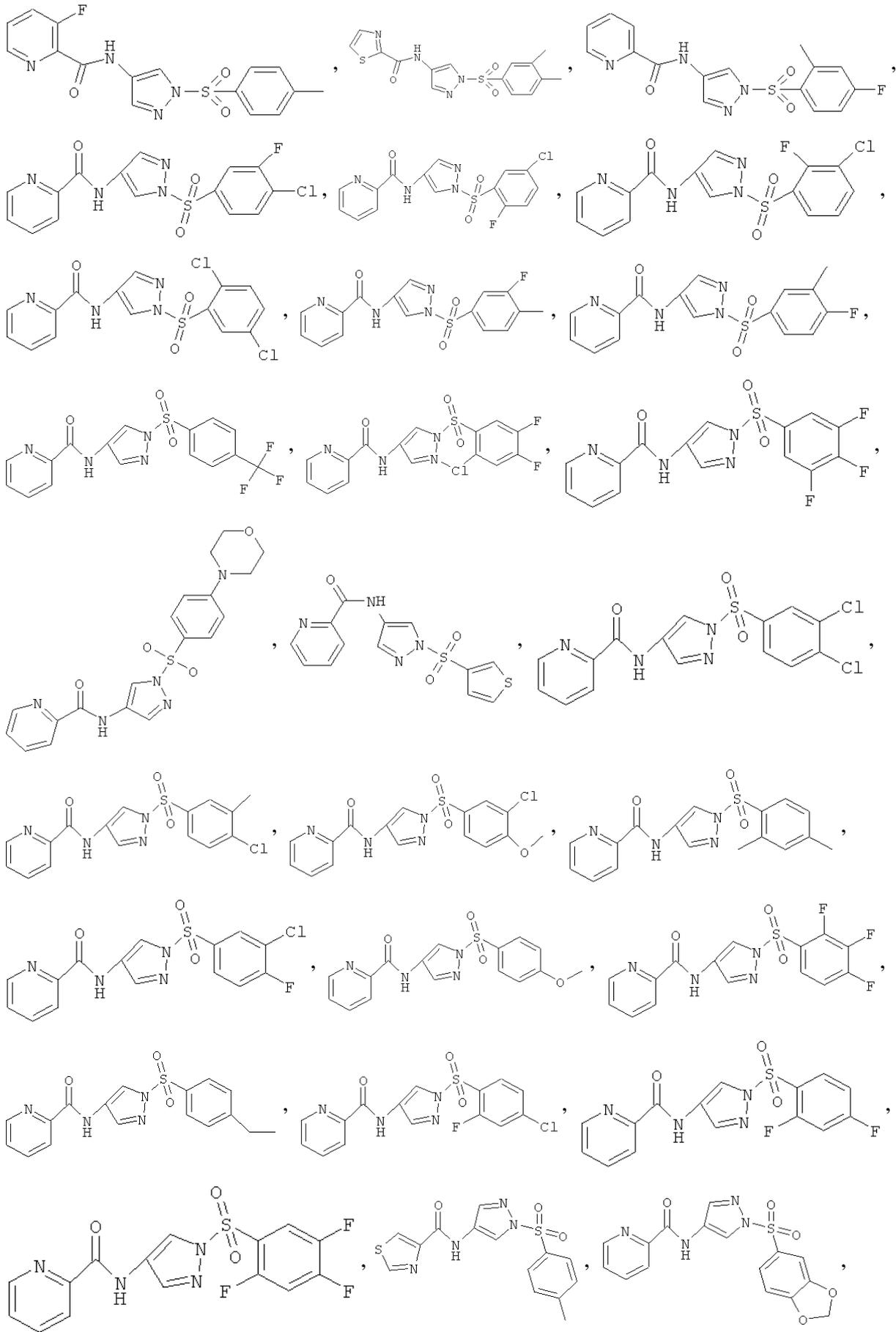
R₁ - арил, замещенный одним или несколькими R₄, или R₁ - арил, замещенный одним или двумя R₄; и заместители R₄ независимо один от других представляют собой -CH₃.

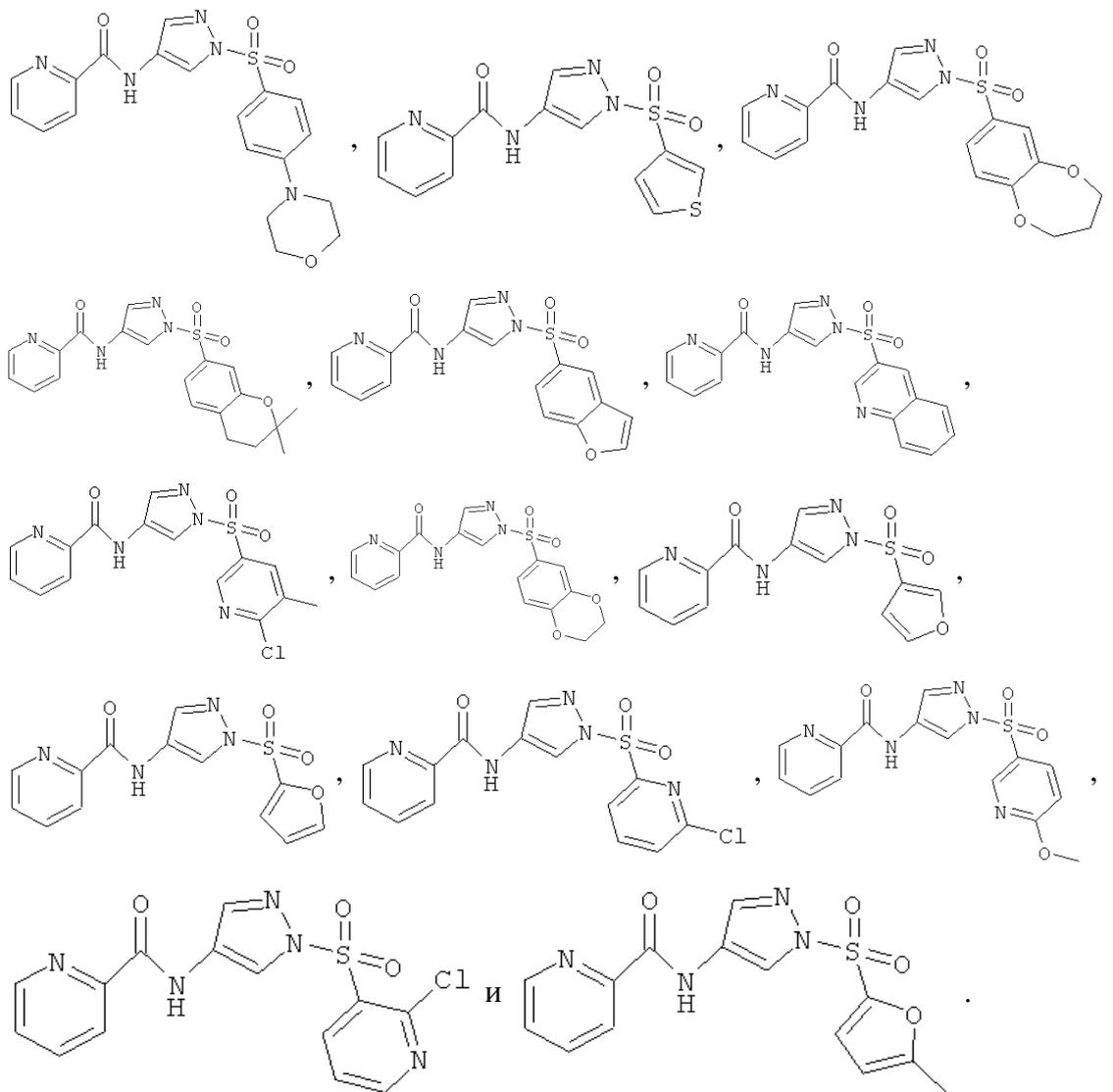
46. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что соединение имеет следующую формулу:



47. Фармацевтическая композиция по п.33, отличающаяся тем, что соединение имеет следующую формулу:







48. Способ потенцирования активности mGluR4 в организме субъекта, включающий стадию введения в организм упомянутого субъекта терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.25 в дозировке и количестве, эффективных для потенцирования активности рецептора mGluR4 в организме субъекта.

49. Способ по п.48, отличающийся тем, что упомянутым субъектом является млекопитающее.

50. Способ по п.48, отличающийся тем, что упомянутым субъектом является человек.

51. Способ по п.48, отличающийся тем, что перед упомянутой стадией введения у субъекта диагностируют потребность в потенцировании активности рецептора mGluR4.

52. Способ по п.48, отличающийся тем, что дополнительно включает стадию идентификации субъекта, имеющего потребность в потенцировании активности рецептора mGluR4.

53. Способ лечения расстройства или других болезненных состояний, связанных с дисфункцией нейротрансмиссии mGluR4, у млекопитающего, включающий стадию введения в организм упомянутого млекопитающего по меньшей мере одного соединения по п.25 в дозировке и количестве, эффективных для лечения упомянутого расстройства у млекопитающего.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что упомянутое расстройство выбрано из группы, которую составляют психоз, шизофрения, нарушение поведения, расстройство, связанное с нарушением поведения, биполярное расстройство, психотические приступы тревоги, тревога, связанная с психозом, психотические расстройства настроения, такие

одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы С, О, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄;

R₁ выбран из группы, которую составляют гетероарил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, арил, факультативно замещенный одним или несколькими R₄, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы С, О, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄;

R₂ выбран из группы, которую составляют Н, галоген, CF₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы С, О, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄, при этом R₂ и R₃ могут быть циклизованы так, что образуется C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы С, О, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₈;

R₃ выбран из группы, которую составляют Н, галоген, CF₃, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы С, О, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₄, при этом R₂ и R₃ могут быть циклизованы так, что образуется C₃₋₈-членная циклическая система, содержащая атомы С, О, S или N, факультативно замещенная одним или несколькими R₈;

R₄ выбран из группы, которую составляют Н, ОН, NR₁R₂, галоген, C₁₋₆-алкил, C₃₋₁₀-циклоалкил, CN, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, OC₁₋₆-алкил, CF₃, OCF₃, OCOCH₃, CO, -COO-, производные уксусной кислоты (особенно включающие в себя трет-бутиловый сложный эфир уксусной кислоты и метиловый сложный эфир уксусной кислоты) и COOH;

или любой фармацевтически приемлемой соли этого соединения, или любого фармацевтически приемлемого производного этого соединения, в дозировке и количестве, эффективных для лечения упомянутой дисфункции у млекопитающего, совместно с:

(i) лекарственным средством, имеющим известное побочное действие, заключающееся в потенцировании активности метаботропного глутаматного рецептора,

(ii) известным лекарственным средством для лечения расстройства, связанного с потенцированием активности метаботропного глутаматного рецептора, или

(iii) известным лекарственным средством для лечения дисфункции нейротрансмиссии или другого болезненного состояния, связанного с потенцированием активности mGluR4.

62. Способ по п.61, отличающийся тем, что совместное введение является по существу одновременным.

63. Способ по п.61, отличающийся тем, что совместное введение является последовательным.

64. Способ по п.61, отличающийся тем, что упомянутым млекопитающим является человек.

65. Способ по п.61, отличающийся тем, что упомянутой дисфункцией является болезнь Паркинсона.

66. Способ по п.61, отличающийся тем, что дисфункцией является шизофрения, психоз, расстройство, относящееся к группе шизофренических расстройств, депрессия, биполярное расстройство, нарушение познавательных способностей, бред, амнестическое расстройство, тревожное расстройство, нарушение внимания, ожирение, нарушение питания или расстройство, имеющее отношение к рецептору NMDA.