



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 233/90 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 233/58 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
C07D 209/32 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4172 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: 2003119548/04, 26.11.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.11.2001(30) Конвенционный приоритет:
04.12.2000 (пп.1-44) EP 00126615.4

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2004

(45) Опубликовано: 27.09.2006

Опубликовано на CD-ROM:
MIMOSA RBI 2006/27D RBI200627D(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (W1 C2)(48) Коррекция опубликована:
20.01.2007 Бюл. № 2/2007(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 99/08678 A1, 25.02.1999. WO
99/02497 A2, 21.01.1999. TAKAO SAKAMOTO et
al, Chemical & Pharmaceutical bulletin, 1987,
vol.35, no.2, p.823-828. A.SHAFFIEE, Journal
of Heterocyclic Chemistry, 1996, vol.33,
no.3. p.671-673. A.SHAFFIEE, Journal of
Heterocyclic Chemistry, 1998, vol.35, no.3,
p.607-610. DE 2035905 A, 03.02.1972. SU
312844 A, 31.08.1971.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
04.07.2003(86) Заявка РСТ:
EP 01/13714 (26.11.2001)(87) Публикация РСТ:
WO 02/46166 (13.06.2002)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. М.В.
Колесниковой

(72) Автор(ы):

МЮТЕЛЬ Венсан (FR),
ПЕТЕРС Йенс-Уве (DE),
ВИХМАНН Юрген (DE)

(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ФЕНИЛЭТЕНИЛ- ИЛИ ФЕНИЛЭТИНИЛПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ

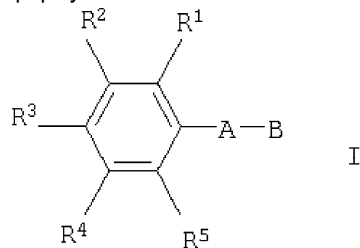
(57) Реферат:

Страница: 1

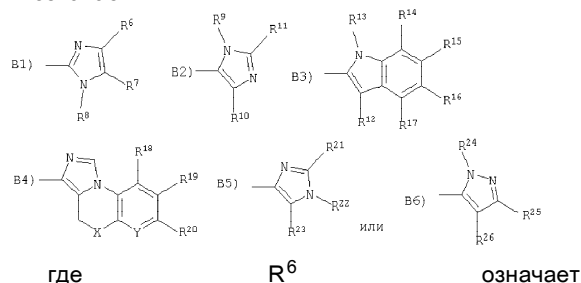
Изобретение относится к применению

ГЛУТАМАТНОГО РЕЦЕПТОРА

фенилэтинил- или фенилэтинилпроизводных в качестве антагонистов глутаматного рецептора. Описывается применение соединения общей формулы



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга означает водород, C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген, C_1 - C_6 алкокси, $-(CH_2)_n$ -NRR', $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-(C_1 - C_6)алкил, фенил или пирролил, который является незамещенным или замещенным одним или более C_1 - C_6 алкилом, R, R' и R'' каждый независимо друг от друга означает водород или C_1 - C_6 алкил, A означает $-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$, а B означает



водород, C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR или галоген, R^7 означает водород, C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR', галоген, нитро- или оксодиазолил, который является незамещенным или замещенным C_1 - C_6 алкилом или циклоалкилом, R^8 означает водород, C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2)_n$ -OH, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR'' или

фенил, R^9 означает C_1 - C_6 алкил, R^{10} и R^{11} означает водород, R^{12} означает $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-(C_1 - C_6)алкил, R^{13} означает водород, R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} каждый независимо друг от друга означает водород или C_1 - C_6 алкокси, R^{18} , R^{19} и R^{20} каждый независимо друг от друга означает водород, R^{21} означает водород или C_1 - C_6 алкил, R^{22} означает водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил, содержащий один или более заместителей, выбранных из групп гидроксид или галогена, R^{23} означает водород, C_1 - C_6 алканоил или нитро, R^{24} , R^{25} и R^{26} каждый независимо друг от друга означает водород или C_1 - C_6 алкил, n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, X означает -O- или -S-, а Y означает $-CH=$ или $-N=$, и его фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором mGluR5. Также описываются соединения формулы I-A, соединение формулы I-B-1, соединение формулы I-B-2 и лекарственное средство для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором mGluR5. 5 н. и 39 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

<i>C07D 233/90</i>	(2006.01)	<i>A61K 31/415</i>	(2006.01)
<i>C07D 233/58</i>	(2006.01)	<i>A61K 31/404</i>	(2006.01)
<i>C07D 231/12</i>	(2006.01)	<i>A61K 31/4188</i>	(2006.01)
<i>C07D 209/32</i>	(2006.01)	<i>A61K 31/4245</i>	(2006.01)
<i>C07D 403/10</i>	(2006.01)	<i>A61P 25/28</i>	(2006.01)
<i>C07D 498/04</i>	(2006.01)		
<i>C07D 513/14</i>	(2006.01)		
<i>C07D 413/04</i>	(2006.01)		
<i>A61K 31/4172</i>	(2006.01)		
<i>A61K 31/4178</i>	(2006.01)		

(12) ABSTRACT OF INVENTION

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: 2003119548/04, 26.11.2001

(24) Effective date for property rights: 26.11.2001

(30) Priority:
04.12.2000 (cl.1-44) EP 00126615.4

(43) Application published: 27.12.2004

(45) Date of publication: 27.09.2006

Published on CD-ROM:
MIMOSA RBI 2006/27D RBI200627D(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C2)(48) Corrigendum issued on:
20.01.2007 Bull. 2/2007

(85) Commencement of national phase: 04.07.2003

(86) PCT application:
EP 01/13714 (26.11.2001)(87) PCT publication:
WO 02/46166 (13.06.2002)Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov. M.V.
Kolesnikovoj

(72) Inventor(s):

MJuTEL' Vensan (FR),
PETERS Jens-Uve (DE),
VIKhMANN Jurgen (DE)

(73) Proprietor(s):

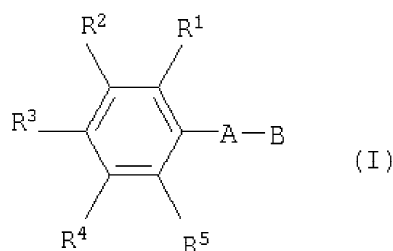
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

(54) PHENYLETHENYL- OR PHENYLETHYNYL-DERIVATIVES AS ANTAGONISTS OF GLUTAMATE RECEPTORS

(57) Abstract:

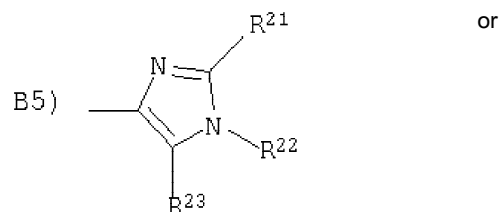
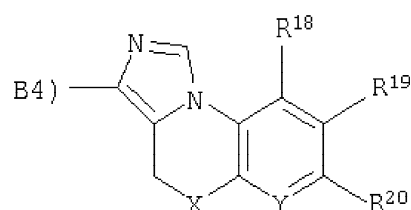
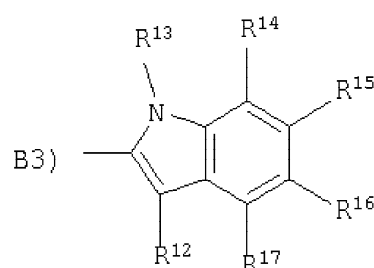
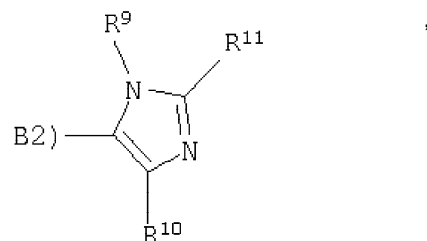
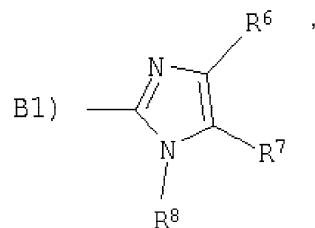
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to using phenylethenyl- or phenylethynyl-derivatives as antagonists of glutamates receptors. Invention describes using compound of the general formula (I):

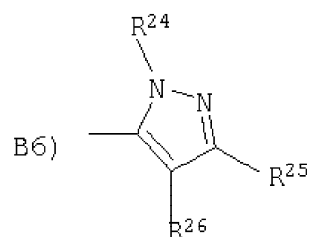


each among R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 means independently of one another hydrogen atom, (C_1-C_6) -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, (C_1-C_6) -alkoxy-

group, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-C_1-C_6$ -alkyl, phenyl or pyrrolyl that can be unsubstituted or substituted with one or more (C_1-C_6) -alkyl; each among R , R' and R'' means independently of one another hydrogen atom or (C_1-C_6) -alkyl; A means $-CH=CH-$ or $C\equiv C$; B means



or



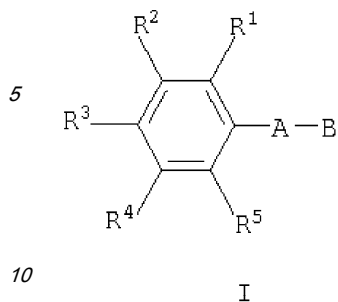
wherein R^6 means

hydrogen atom, (C_1-C_6) -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$, or halogen atom; R^7 means hydrogen atom, (C_1-C_6) -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogen atom, nitro-group or oxodiazolyl group that can be unsubstituted or substituted with (C_1-C_6) -alkyl or cycloalkyl; R^8 means hydrogen atom, (C_1-C_6) -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ or phenyl; R^9 means (C_1-C_6) -alkyl; R^{10} and R^{11} mean hydrogen atom; R^{12} means $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl; R^{13} means hydrogen atom; each R^{14} , R^{15} , R^{16} and R^{17} independently of one another means hydrogen atom or (C_1-C_6) -alkoxy-group; each R^{18} , R^{19} and R^{20} independently of one another means hydrogen atom; R^{21} means hydrogen atom or (C_1-C_6) -alkyl; R^{22} means hydrogen atom, (C_1-C_6) -alkyl or (C_1-C_6) -alkyl comprising one or more substitutes chosen from groups hydroxy- or halogen atom; R^{23} means hydrogen atom, (C_1-C_6) -alkanoyl or nitro-group; each among R^{24} , R^{25} and R^{26} independently of one another means hydrogen atom or (C_1-C_6) -alkyl; $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ or 6 ; X means $-O-$ or $-S-$; Y means $-CH=$ or $-N=$, and its pharmaceutically acceptable salts used in preparing medicinal agents designates for treatment or prophylaxis of disorders mediated by mGluR5-receptors. Also, invention describes compounds of the formula (I-A), compound of the formula (I-B-1) given in the invention description, and a medicinal agent used in treatment or prophylaxis of disorders mediated by mGluR5-receptors.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds.

44 cl, 1 tbl, 44 ex

Настоящее изобретение относится к применению фенилэтинил- или фенилэтинилпроизводных общей формулы



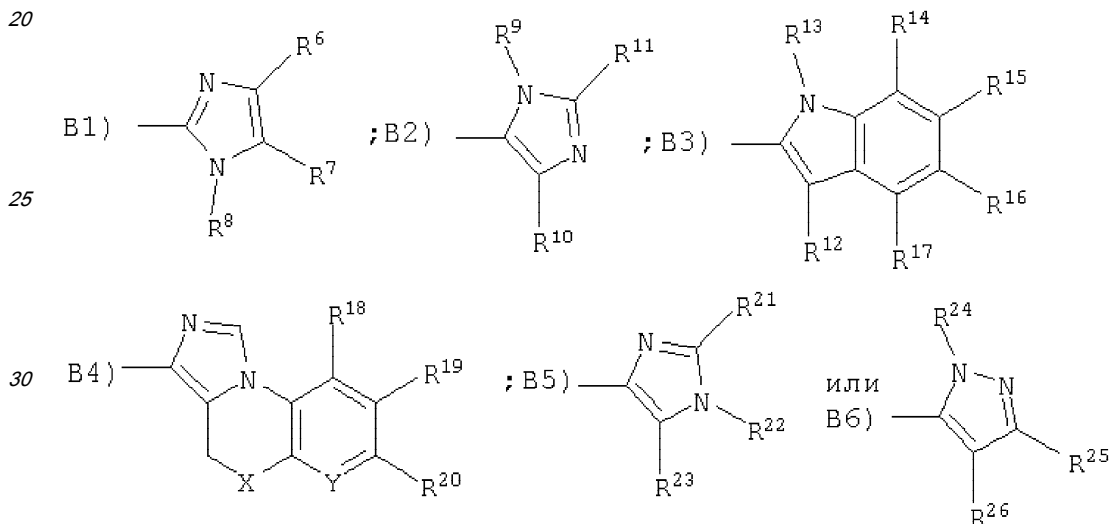
где

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген, (низш.)алкокси, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ (низш.)алкил, арил или гетероарил, который является незамещенным или замещенным одним или более (низш.)алкилом,

R , R' и R'' каждый независимо друг от друга означает водород или (низш.)алкил,

A означает $-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$, а

B означает



где

R^6 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ или галоген,

R^7 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, галоген, нитро- или гетероарил, который является незамещенным или замещенным (низш.)алкилом или циклоалкилом,

R^8 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ или арил,

R^9 означает (низш.)алкил,

R^{10} означает водород, (низш.)алкил или галоген,

R^{11} означает водород или алкил,

R^{12} означает $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ (низш.)алкил,

R^{13} означает водород или (низш.)алкил,

R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} каждый независимо друг от друга означает водород,

(низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген или (низш.)алкокси,

R^{18} , R^{19} и R^{20} каждый независимо друг от друга означает водород,

(низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген или (низш.)алкокси,

R^{21} означает водород или (низш.)алкил,

R^{22} означает водород, (низш.)алкил или (низш.)алкил, содержащий один или более заместителей, выбранных из групп гидрокси или галоген,

R^{23} означает водород, (низш.)алкил, (низш.)алканоил или нитро,

R^{24} , R^{25} и R^{26} независимо означают водород или (низш.)алкил,

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

X означает $-CH_2-$, $-O-$ или $-S-$, а

Y означает $-CH=$ или $-N=$, и их фармацевтически приемлемых солей.

5 Некоторые из соединений настоящей формулы I известны и описаны в литературе.

Например, синтез 1-метил-2-фенилэтинил-1H-имидазола, 1-метил-5-фенилэтинил-1H-имидазола и 1-метил-4-фенилэтинил-1H-имидазола, а также синтез соответствующих производных фенилэтенила описан в Chem. Pharm. Bull. 35 (2), 823-828 (1987).

10 Соединения получали по катализируемой палладием реакции соответствующих галоген-1,3-азолов с фенилацетиленом или стирилом. 1-Метил-2-(4-метоксифенилэтинил)-1H-имидазол можно синтезировать в виде нелинейного оптического хромофора, как описано в Chem. Mater. 6(7), 1023-1032 (1994). Получение 2-алкил-5-фенилэтинил-1H-имидазол-4-карбоксальдегидов в качестве промежуточных соединений при получении замещенных имидазолов для использования в качестве блокаторов ангиотензина II описано в WO 15 91/00277. 1-Метил-5-(2-фенилэтинил)-1H-имидазол также был получен в качестве промежуточного соединения при синтезе гетероциклических пищевых мутагенов, как описано в Environ. Health Perspect., 67, 41-45 (1986).

В настоящее время неожиданно было установлено, что соединения общей формулы I являются метаботропными антагонистами глутаматного рецептора и обладают ценными 20 терапевтическими свойствами. Эти соединения могут использоваться при лечении или профилактике нарушений, опосредованных рецептором mGluR5.

В центральной нервной системе (ЦНС) передача сигнала происходит при связывании нейромедиатора, который посылается нейроном, с нейрорецептором.

Глутамат является основным стимулирующим нейромедиатором мозга и играет 25 уникальную роль в проявлении многочисленных функций ЦНС. Глутамат-зависимые сигнальные рецепторы подразделяются на две основных группы. Первая основная группа, а именно ионотропные рецепторы, образует лиганд-активируемые ионные каналы. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) принадлежат ко второй основной группе и, кроме того, относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками.

30 К настоящему времени известно восемь различных членов группы mGluR, а некоторые из них подразделяются на подвиды. Эти восемь рецепторов можно подразделить на три подгруппы по гомологии аминокислотной последовательности, механизмам передачи сигнала и селективности к агонистам. Группа I включает mGluR1 и mGluR5, к группе II относятся mGluR2 и mGluR3, к группе III относятся mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8.

35 Лиганды метаботропных глутаматных рецепторов, принадлежащих к первой группе, можно использовать для лечения и профилактики острых и/или хронических неврологических нарушений, таких как психоз, эпилепсия, шизофрения, болезнь Альцгеймера, расстройство познавательной способности и потеря памяти, а также хронической и острой боли.

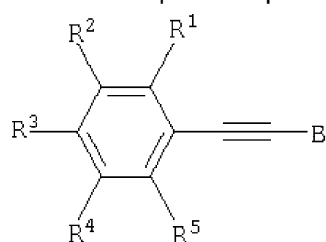
40 В связи с этими другими показаниями для лечения является ограниченная функция мозга, вызванная операцией шунтирования или пересадкой органа, недостаточное кровоснабжение мозга, травма спинного мозга, травма головы, гипоксия во время беременности, остановка сердца или гипогликемия. Другими показаниями для лечения являются хорей Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, деменция, вызванная 45 заболеванием СПИД, глазные травмы, ретинопатия, идиопатический паркинсонизм или паркинсонизм, вызванный лекарственными средствами, а также состояния, которые приводят к недостаточности функций глутаматных рецепторов, такие как мышечные спазмы, судороги, мигрень, недержание мочи, привыкание к никотину, опийная наркомания, страх, рвота, дискинезия и депрессии.

50 К нарушениям, которые полностью или частично опосредуются mGluR5, относятся, например, острые, травматические и хронические дегенеративные процессы нервной системы, такие, как болезнь Альцгеймера, старческая деменция, болезнь Паркинсона, хорей Гентингтона, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз,

психиатрические заболевания, такие как шизофрения и страх, депрессия и боль. Селективные антагонисты mGluR5 прежде всего пригодны для лечения состояния страха и боли.

Объектом настоящего изобретения является применение соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей при получения лекарственных средств для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором mGluR5, новые соединения формулы I-A или формулы I-B, их получение, лекарственные средства на основе соединения по изобретению и их получение, а также применение соединений формулы I-A или формулы I-B для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором mGluR5, таких как болезнь Альцгеймера, старческая деменция, болезнь Паркинсона, хорea Гентингтона, расстройство познавательной способности и потеря памяти, церебральная ишемия, боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, ограниченные функции мозга, вызванные операцией шунтирования или пересадки органов, недостаточное кровоснабжение мозга, травма спинного мозга, травма головы, гипоксия при беременности, остановка сердца и гипогликемия, психиатрические заболевания, такие как психоз, эпилепсия, шизофрения и страх, депрессия, а также хроническая и острая боль.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям общей формулы,



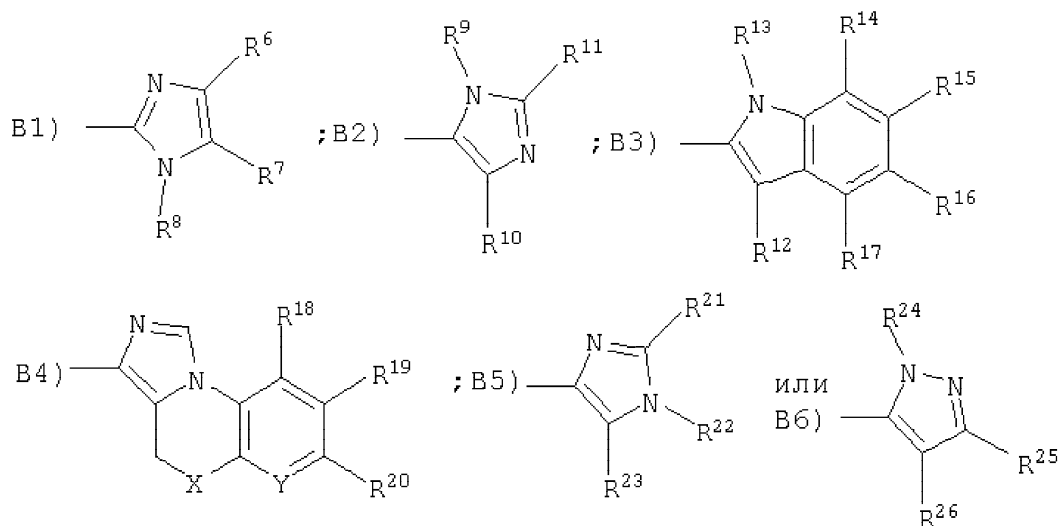
I - A

где

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген, (низш.)алкокси, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ (низш.)алкил, арил или гетероарил, который является незамещенным или замещенным одним или более (низш.)алкилом,

R , R' и R'' независимо означают водород или (низш.)алкил,

B означает



где

R^6 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ или галоген,

R^7 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, галоген, нитро- или гетероарил, который является незамещенным или замещенным (низш.)алкилом или циклоалкилом,

R^8 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ или арил,

R^9 означает (низш.)алкил,

R^{10} означает водород, (низш.)алкил или галоген,

R^{11} означает водород или алкил,

R^{12} означает $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(низш.)алкил$,

R^{13} означает водород или (низш.)алкил,

R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} каждый независимо друг от друга означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген или (низш.)алкокси,

R^{18} , R^{19} и R^{20} каждый независимо друг от друга означает водород,

(низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген или (низш.)алкокси,

R^{21} означает водород или (низш.)алкил,

R^{22} означает водород, (низш.)алкил или (низш.)алкил, содержащий один или более заместителей, выбранных из групп гидроксид или галоген,

R^{23} означает водород, (низш.)алкил, (низш.)алканоил или нитро,

R^{24} , R^{25} и R^{26} каждый независимо друг от друга означает водород или (низш.)алкил, n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

X означает $-CH_2-$, $-O-$ или $-S-$, а

Y означает $-CH=$ или $-N=$,

и к их фармацевтически приемлемым солям, за исключением

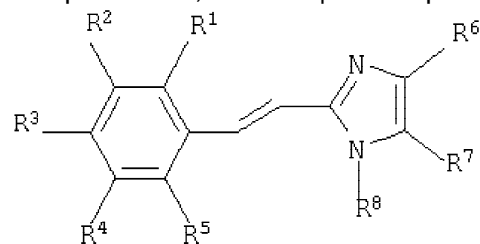
1-метил-2-фенилэтинил-1H-имидазола,

1-метил-2-(4-метоксифенилэтинил)-1H-имидазола,

1-метил-5-фенилэтинил-1H-имидазола и

1-метил-4-фенилэтинил-1H-имидазола.

Кроме того, настоящее изобретение относится к новым соединениям общей формулы



I-B-1

где

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген, (низш.)алкокси, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(низш.)алкил$, арил или гетероарил, который является незамещенным или замещенным одним или более (низш.)алкилом,

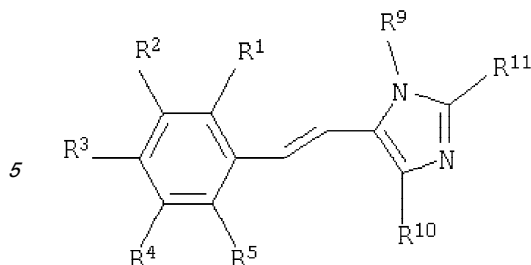
R , R' и R'' каждый независимо друг от друга означает водород или (низш.)алкил,

R^6 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ или галоген,

R^7 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, галоген, нитро- или гетероарил, который является незамещенным или замещенным (низш.)алкилом или циклоалкилом, а

R^8 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ или арил, и к их фармацевтически приемлемым солям.

Кроме того, настоящее изобретение относится также к соединениям формулы



10 I-B-2

где

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген, (низш.)алкокси, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ (низш.)алкил, арил или гетероарил, которые являются незамещенными или замещенными

15 одним или более (низш.)алкилом,

R и R' независимо друг от друга означают водород или (низш.)алкил,

R^9 означает (низш.)алкил,

R^{10} означает галоген, а

R^{11} означает водород или алкил,

и к их фармацевтически приемлемым солям.

Общие термины, используемые в описании, имеют следующие значения, независимо от того применяются ли они отдельно или в различных сочетаниях.

Термин "(низш.)алкил", используемый в описании заявки, означает остатки насыщенных углеводородов с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и т.п.

Термин "циклоалкил" означает насыщенную карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов углерода, предпочтительно циклопропил, цикlopентил или циклогексил.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром и иод.

Термин "(низш.)алкокси" означает группу (низш.)алкил, имеющую значения, указанные выше, которая присоединена через атом кислорода, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси и т.п.

Предпочтительными группами (низш.)алканоил являются формил, этаноил или пропаноил.

Предпочтительными арильными группами являются фенил или нафтил.

Гетероарильные группы являются выбранными из ряда фурил, пирролил, тиенил, 1Н-имидазолил, 2Н-имидазолил, 4Н-имидазолил, 1Н-пиразолил, 3Н-пиразолил, 4Н-пиразолил, 1,2-оксазолил, 1,3-оксазолил, 1Н-[1,2,4]триазолил, 4Н-[1,2,4]триазолил, 1Н-[1,2,3] триазолил, 2Н-[1,2,3]триазолил, 4Н-[1,2,3]триазолил, [1,2,4]оксадиазолил, [1,3,4] оксадиазолил, [1,2,3]оксадиазолил, 1Н-тетразолил, 2Н-тетразолил, [1,2,3,4] оксатриазолил, [1,2,3,5]оксатриазолил, 1,3-тиазолил, 1,2-тиазолил, 1Н-пентазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, хинолинил и их дигидропроизводные. Гетероарильная группа необязательно замещена группой (низш.)алкил. Предпочтительными гетероарильными группами являются пирролил и [1,2,4] оксадиазолил.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает любую соль неорганической или органической кислоты или основания, которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения.

Для вышеуказанного применения прежде всего предпочтительны соединения формулы I, в которых А означает $-C\equiv C-$, а В означает В1.

Примерами таких соединений являются:

этиловый эфир 3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 5-метил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
 этиловый эфир 2-(3-метоксифенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

кислоты,
 1-метил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол,

5 2-(5-нитро-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)этанол,

2-фенилэтинил-1Н-имидазол,

этиловый эфир 2-(2,6-дихлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты,

этиловый эфир 5-метил-1-фенил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

10 этиловый эфир 3,5-диметил-2-мета-толилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(3-ацетиламинофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты,

этиловый эфир 2-[3-(2,5-диметилпиррол-1-ил)фенилэтинил]-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-
 карбоновой кислоты,

15 5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол,

3-циклопропил-5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол,

этиловый эфир 2-(4-хлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(4-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты,

20 этиловый эфир 2-бифенил-4-илэтинил-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(2-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты,

2-(2-фторфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол,

этиловый эфир 2-(4-аминофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

25 кислоты,

2-(2-хлорфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол или

этиловый эфир (4,5-дихлор-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)уксусной кислоты.

Кроме того, для вышеуказанного применения предпочтительны соединения формулы I, в
 которых А означает $-C\equiv C-$, а В означает В2.

30 Примером такого соединения является 1-метил-5-фенилэтинил-1Н-имидазол.

Кроме того, для вышеуказанного применения предпочтительны соединения формулы I, в
 которых А означает $-C\equiv C-$, а В означает В3.

Примером такого соединения является N-[2-(5-метокси-2-фенилэтинил-1Н-индол-3-
 ил)этил]ацетамид.

35 Для вышеуказанного применения предпочтительны также соединения формулы I, в
 которых А означает $-C\equiv C-$, а В означает В4.

Примерами таких соединений являются

3-фенилэтинил-4Н-5-тиа-2,6,9b-триазапенто[а]нафталин или 3-фенилэтинил-4Н-5-

40 окса-2,9b-диазапенто[а]нафталин. Кроме того, для вышеуказанного применения
 предпочтительны соединения формулы I, в которых А означает $-C\equiv C-$, а В означает В5.

Примерами таких соединений являются:

1-хлор-3-(2-метил-5-нитро-4-фенилэтинилимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

3-метил-5-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбальдегид,

45 4-фенилэтинил-1Н-имидазол,

1-метил-4-фенилэтинил-1Н-имидазол или

1,2-диметил-5-нитро-4-фенилэтинил-1Н-имидазол.

Кроме того, для вышеуказанного применения предпочтительны соединения формулы I, в
 которых А означает $-C\equiv C-$, а В означает В6.

50 Примером такого соединения является 1,3-диметил-5-фенилэтинил-1Н-пиразол.

Кроме того, для вышеуказанного применения предпочтительны соединения формулы I, в
 которых А означает $-C=C-$.

Для вышеуказанного применения прежде всего предпочтительны соединения формулы
 I, в которых А означает $-C=C-$, а В означает В1.

Примерами таких соединений являются:

4,5-диизопропил-1-метил-2-стирил-1Н-имидазол,
 2-[2-(4-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,
 2-[2-(4-хлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,
 2-[2-(4-бутоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,
 4,5-диизопропил-2-[2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол,
 4,5-диизопропил-2-[2-(4-метоксифенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол,
 2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,
 2-[2-(4-этоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,
 4,5-диизопропил-1-метил-2-[2-(2,3,4-триметоксифенил)винил]-1Н-имидазол,
 2-[2-(2,4-дихлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол или
 4,5-диизопропил-1-метил-2-(2-пара-толилвинил)-1Н-имидазол.

Кроме того, для вышеуказанного применения предпочтительны соединения формулы I, в которых А означает $-C=C-$, а В означает В2.

Примерами таких соединений являются:

4-бром-1-метил-5-стирил-1Н-имидазол или
 1-метил-5-стирил-1Н-имидазол.

Кроме того, для вышеуказанного применения предпочтительны соединения формулы I-А, в которых В означает В1, за исключением 1-метил-2-фенилэтинил-1Н-имидазола и 1-метил-2-(4-метоксифенилэтинил)-1Н-имидазола.

Примерами таких соединений являются:

2-(5-нитро-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)этанол,
 2-фенилэтинил-1Н-имидазол,
 2-(2-фторфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол,
 2-(2-хлорфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол или
 этиловый эфир (4,5-дихлор-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)уксусной кислоты.

Более предпочтительны соединения формулы I-А, в которых В означает В1, а R^7 означает $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ или гетероарил, который незамещен или замещен (низш.)алкилом или циклоалкилом. Предпочтительны прежде всего соединения, в которых R означает $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, где n равно 0, а R' означает (низш.)алкил.

Примерами таких соединений являются:

этиловый эфир 3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
 этиловый эфир 5-метил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
 этиловый эфир 2-(3-метоксифенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты,
 этиловый эфир 2-(2,6-дихлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты,
 этиловый эфир 5-метил-1-фенил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
 этиловый эфир 3,5-диметил-2-мета-толилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
 этиловый эфир 2-(3-ацетиламинофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты,
 этиловый эфир 2-[3-(2,5-диметилпиррол-1-ил)фенилэтинил]-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-
 карбоновой кислоты,
 5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол,
 3-циклопропил-5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол,
 этиловый эфир 2-(4-хлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
 этиловый эфир 2-(4-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты,
 этиловый эфир 2-бифенил-4-илэтинил-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
 этиловый эфир 2-(2-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты
 или
 этиловый эфир 2-(4-аминофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой
 кислоты.

Кроме того, предпочтительны соединения формулы I-A, в которых В означает В4.

Примерами таких соединений являются:

3-фенилэтинил-4Н-5-тиа-2,6,9b-триазациклопента[а]нафталин или

3-фенилэтинил-4Н-5-окса-2,9b-диазациклопента[а]нафталин.

5 Кроме того, для вышеуказанного применения предпочтительны соединения формулы I-A, в которых В означает В5, за исключением 1-метил-4-фенилэтинил-1Н-имидазола.

Примерами таких соединений являются:

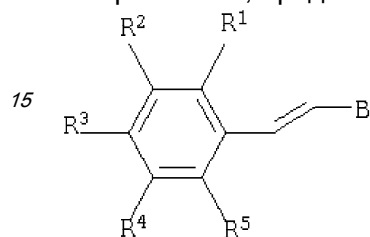
1-хлор-3-(2-метил-5-нитро-4-фенилэтинилимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

3-метил-5-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбальдегид,

10 4-фенилэтинил-1Н-имидазол или

1,2-диметил-5-нитро-4-фенилэтинил-1Н-имидазол.

Кроме того, предпочтительны соединения формулы



20 I-B

где

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген, (низш.)алкокси, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$

25 (низш.)алкил, арил или гетероарил, которые являются незамещенными или замещенными одним или более (низш.)алкилом,

и в которых В означает В1, а R^7 означает (низш.)алкил или $-(CH_2)_n-C(O)OR'$.

Предпочтительны прежде всего соединения, в которых R^7 означает (низш.)алкил.

Примерами таких соединений являются:

30 4,5-диизопропил-1-метил-2-стирил-1Н-имидазол,

2-[2-(4-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,

2-[2-(4-хлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,

2-[2-(4-бутоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,

4,5-диизопропил-2-[2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол,

35 4,5-диизопропил-2-[2-(4-метоксифенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол,

2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,

2-[2-(4-этоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол,

4,5-диизопропил-1-метил-2-[2-(2,3,4-триметоксифенил)винил]-1Н-имидазол,

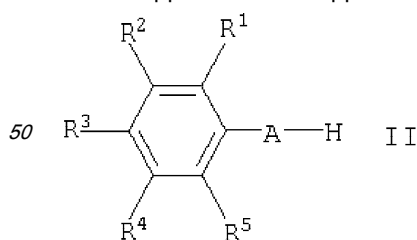
2-[2-(2,4-дихлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол или

40 4,5-диизопропил-1-метил-2-(2-пара-толилвинил)-1Н-имидазол.

Кроме того, предпочтительны соединения формулы I-B, в которых В означает В2, а R^{10} означает галоген.

Примером такого соединения является 4-бром-1-метил-5-стирил-1Н-имидазол.

45 Указанные соединения формул I-A и I-B и их фармацевтически приемлемые соли можно получить известными способами, например способом, описанным ниже, который включает взаимодействие соединения формулы



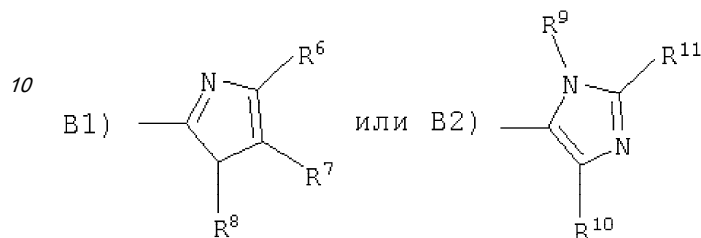
с соединением формулы

$$B-X \quad III$$

где X означает галоген или трифторметансульфонил, а R^1 - R^6 имеют значения, указанные выше,

с образованием соединения формулы I-A, если A означает $-C\equiv C-$, а B имеет значения, указанные выше,

или с образованием соединения формулы I-B, если A означает $-HC=CH-$, а B означает



15

где

R^6 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ или галоген,

R^7 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, галоген, нитро- или гетероарил, который является незамещенным или замещенным (низш.)алкилом или циклоалкилом,

20 R^8 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ или арил,

R^9 означает (низш.)алкил,

R^{10} означает галоген, а

R^{11} означает водород или алкил,

и при необходимости превращение соединений формул I-A или I-B в фармацевтически приемлемую соль.

Эта реакция катализируется солями палладия (II).

Соединения формулы I по изобретению, где A означает $-C\equiv C-$ получают при взаимодействии производного ацетилена формулы II, например этинилбензола, с соответствующим соединением формулы III, например эфиром 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты. По методу, описанному в Chem. Pharm. Bull. 35(2), 823-828 (1987), эта катализируемая палладием реакция C-C-конденсации требует присутствия хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II), иодида меди и триэтиламина и проводится в полярном растворителе, таком как диметилформамид или ацетонитрил, при температуре от 90°C до 100°C в течение от 1,5 до 3 ч. Реакцию можно также проводить в присутствии эквимольных количеств хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II) и трифенилфосфина в избытке триэтиламина при температуре 55°C в течение 16 ч.

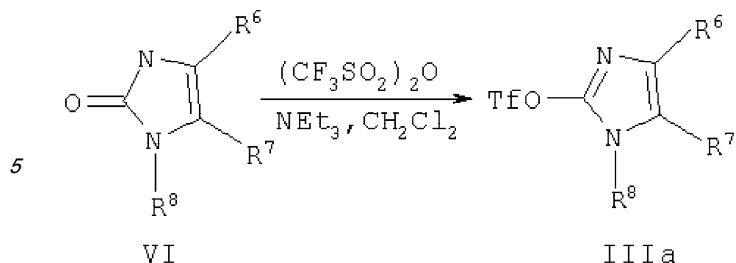
Фенилэтинил-производные формулы II являются коммерческими препаратами или их можно легко получить методами, известными в данной области.

Соединения формулы III также являются коммерческими препаратами или их можно легко получить соответствующими методами, в зависимости от гетероциклической системы В.

2-Галогено-1Н-имидазолы формулы III (B означает B1) получают по методам, описанным в патентах US 4711962, US 3341548, и в Synth. Commun. 19, 2551-2566 (1989).

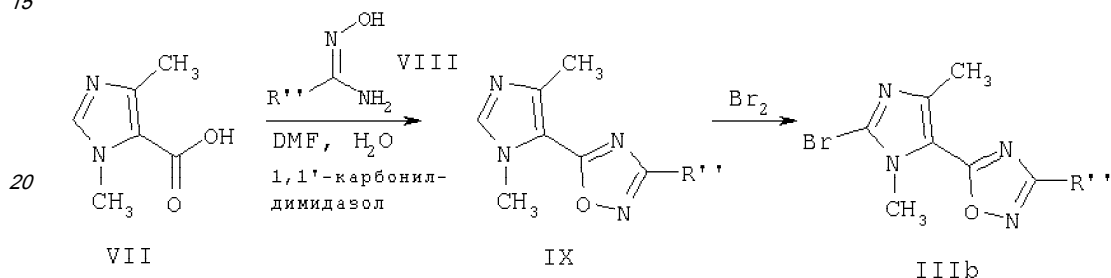
2-Трифторметансульфонил-1Н-имидазолы формулы IIIa можно получить из 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазола формулы VI, например из этилового эфира 5-метил-2-оксо-1-фенил-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты, который получают по методу, описанному в US 3303199. Реакцию с ангидридом трифторметансульфонокислоты и триэтиламиноном проводят в дихлорметане при комнатной температуре (схема 1, Tf означает трифторметансульфонил).

Схема 1



10 5-(2-Бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазолы формулы IIIb получают при взаимодействии 3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты VII с N-гидроксикарбоксимидами формулы VIII в присутствии 1,1'-карбонилдимидазола и диметилформамида в качестве растворителя с образованием имидазолил-[1,2,4]оксадиазолов формулы IX, которые затем бромруют при комнатной температуре (схема 2, R' означает (низш.)алкил или циклоалкил).

15 Схема 2



25 Соответствующее производное индола формулы III (В означает В3), например, N-[2-(2-иод-5-метокси-1Н-индол-3-ил)этил]ацетамид можно получить по методу, описанному в J. Labelled Compd. Radiopharm., 39, 677-684 (1997).

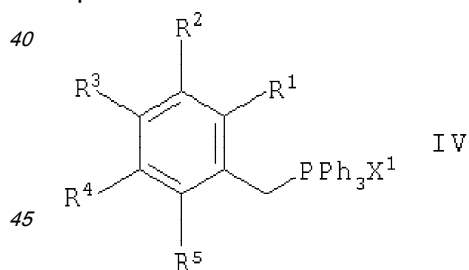
3-Иод-4Н-5-тиа-2,6,9b-триазапента[а]нафталины и 3-иод-4Н-5-окса-2,9b-диазапента[а]нафталины формулы III (В означает В4) получают методом, аналогичным описанному в EP 0059390.

30 4-Галогено-1Н-имидазолы формулы III (В означает В5) можно получить по методам, описанным, например, в J. Med. Chem., 17(9), 1019-1020 (1974), Chem. Pharm. Bull., 42, 1784-1790 (1994) или Aust. J. Chem., 40 (8), 1399-1413 (1987).

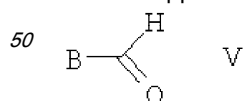
35 Соединения формулы III, в которых В означает В6, можно получить, например, методом, аналогичным описанному в Бюлл. АН СССР, сер.хим. (перевод на англ.) 626-628 (1983) и в Изв. АН СССР, сер.хим., 688-690 (1983).

Фенилэтенил-производные формулы I можно получить в условиях, аналогичных условиям реакции соединения формулы III с фенилэтенем формулы II.

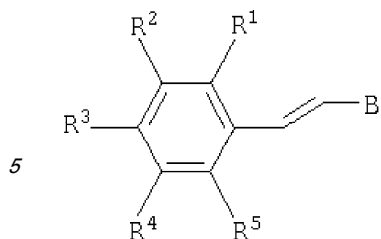
Кроме того, соединения формулы I, в которых А означает -C=C-, и их фармацевтически приемлемые соли можно также получить при взаимодействии реакции соединения формулы



где X¹ означает галоген,
с соединением формулы

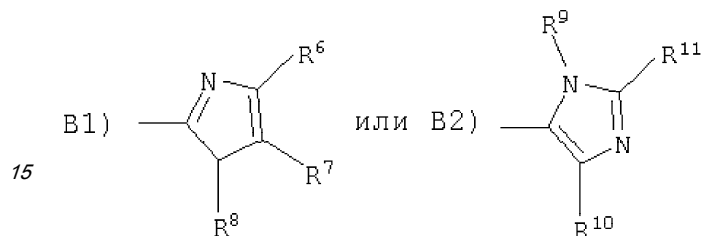


с образованием соединения формулы



I - B

10 где R^1 - R^5 имеют значения, указанные в п.1, а B означает



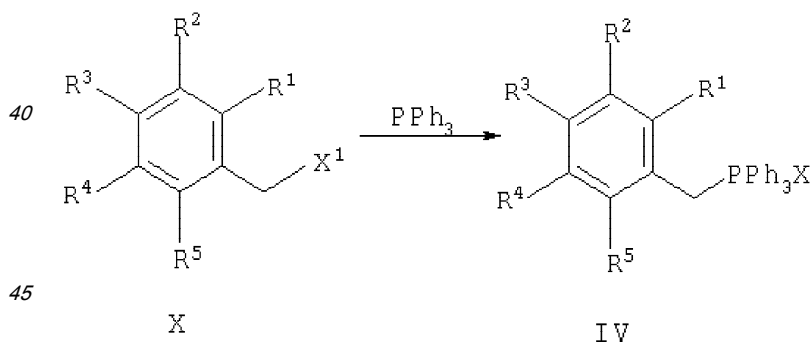
где

20 R^6 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ или галоген,
 R^7 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, галоген, нитро- или гетероарил,
 который является незамещенным или замещенным (низш.)алкилом или циклоалкилом,
 R^8 означает водород, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ или арил,
 R^9 означает (низш.)алкил,
 R^{10} означает галоген, а
 25 R^{11} означает водород или алкил,
 и при необходимости превращение соединения формулы I-B в его фармацевтически приемлемую соль.

30 Таким образом, соединения формулы I-B получают по реакции Виттига взаимодействием соответствующего альдегида формулы V, например 4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегида с соответствующим галогенидом бензилтрифенилфосфония формулы IV, например хлоридом бензилтрифенилфосфония, в присутствии сильного основания, такого, как алкоксид натрия, амид натрия или гидрид натрия.

35 Соли трифенилфосфония формулы IV получают из трифенилфосфина (PPh_3) и соответствующих бензилгалогенидов X (схема 3).

Схема 3



Альдегиды формулы V можно получить известными методами. Например, 4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегид получают аналогично тому, как описано в Inorg. Chim. Acta, 296 (1), 208-221 (1999), а 5-бром-3-метил-3H-имидазол-4-карбальдегид получают аналогично тому, как описано в Chem. Pharm. Bull. 42, 1784-1790 (1994).

50 Фармацевтически приемлемые соли соединений формул I-A и I-B можно получить известными методами, принимая во внимание природу соединения, соль которого

необходимо получить. Пригодными для получения фармацевтически приемлемых солей оснований формулы I являются неорганические или органические кислоты, например хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота или лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая

5 кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфо-кислота, пара-толуолсульфо-кислота и т.п. Пригодными для получения фармацевтически приемлемых солей кислотных соединений являются соединения щелочных или щелочно-земельных металлов, например натрия, калия, кальция, магния и т.п., основные амины или основные аминокислоты.

10 Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются, как указано выше, антагонистами метаботропного глутаматного рецептора и могут использоваться для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором mGluR5, таких как острые и/или хронические неврологические нарушения, расстройство познавательной способности и потеря памяти, а также острой и хронической боли. Другими излечиваемыми

15 неврологическими нарушениями являются, например, эпилепсия, шизофрения, страх, острые, травматические или хронические дегенеративные процессы нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера, старческая деменция, хорей Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, деменция, вызванная СПИД, глазные травмы, ретинопатия, идиопатический паркинсонизм или паркинсонизм, вызванный

20 лекарственными средствами, а также состояния, которые приводят к недостаточности функций глутаматных рецепторов, такие как мышечные спазмы, судороги, мигрень, недержание мочи, привыкание к никотину, психозы, опийная наркомания, страх, рвота, дискинезия и депрессии. Другими показаниями для лечения являются ограниченные функции мозга, вызванные операцией шунтирования или пересадки органов,

25 недостаточное кровоснабжение мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, гипоксия во время беременности, остановка сердца и гипогликемия.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли прежде всего применяются в качестве анальгетиков. Виды боли, подлежащие лечению, включают боль, вызванную воспалительным процессом, таким как артрит и ревматоидный артрит,

30 васкулит, невропатическую боль, такую как невралгия тройничного нерва или невралгия при опоясывающем лишае, диабетическую неврологическую боль, каузалгию, гипералгезию, острую хроническую боль, послеоперационную боль и боль, ассоциированную с различными состояниями, такими как онкологическое заболевание, ангина, почечные или желчные (печеночные) колики, менструация, мигрень и подагра.

35 Фармакологическую активность соединений определяли следующим методом
Клетки EBNA временно трансфицировали кДНК, кодирующей рецептор mGluR5 крысы, по методике, описанной E.-J.Schlaeger и K.Christensen (Transient gene expression in mammalian cells grown in serum-free suspension culture, Cytotechnology, 30, 71-83 (1999)). Трансфицированные клетки EBNA инкубировали с реактивом Fluo 3-AM (фирма

40 Fluka, конечная концентрация 0,5 мкМ) при 37°C в течение 1 ч, четырежды промывали буферным раствором для анализа (среда DMEM, дополнительно содержащий соль Хэнка и 20 мМ ХЕПЕС) и измеряли концентрацию $[Ca^{2+}]_i$ на флуориметрическом ридере планшетов (FLIRP, фирма Molecular Devices Corporation, La Jolla, Калифорния, США). Если определяют антагонистическую активность соединений, то их испытывают в присутствии 10

45 мкМ глутамата в качестве агониста.

Кривые ингибирования (антагонистическое действие) строили по четырехфакторному логистическому уравнению, определяя величину IC_{50} , а коэффициент Хилла определяли с использованием итеративной нелинейной кривой, построенной с использованием программы Origin (фирма Microcal Software Inc., Northampton, MA, США).

50 Соединения по настоящему изобретению являются антагонистами рецептора mGluR 5a. По результатам анализа соединения обладали активностью 10 мкМ или менее, обычно 2 мкМ или менее, и в наилучшем варианте 0,02 мкМ или менее.

Удельная активность соединений по настоящему изобретению представлена в таблице:

Пример №	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
1	этиловый эфир 3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	0,25
2	этиловый эфир 5-метил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	2,40
3	этиловый эфир 2-(3-метоксифенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	0,35
4	1-метил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол	0,72
5	2-(5-нитро-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)этанол	2,11
6	2-фенилэтинил-1Н-имидазол	0,20
7	этиловый эфир 2-(2,6-дихлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	10
8	этиловый эфир 5-метил-1-фенил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	<10
9	этиловый эфир 3,5-диметил-2-мета-толилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	0,13
10	этиловый эфир 2-(3-ацетиламинофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	2,12
11	этиловый эфир 2-[3-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-фенилэтинил]-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	0,18
12	5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол	0,011
14	этиловый эфир 2-(4-хлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	<10
15	этиловый эфир 2-(4-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	0,25

Пример №	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
16	этиловый эфир 2-бифенил-4-илэтинил-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	0,21
17	этиловый эфир 2-(2-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	0,09
18	2-(2-фторфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол	0,07
19	этиловый эфир 2-(4-аминофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты	1,53
20	2-(2-хлорфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол	1,10
21	этиловый эфир (4,5-дихлор-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)уксусной кислоты	0,52
22	1-метил-5-фенилэтинил-1Н-имидазол	0,22
23	Н-[2-(5-метокси-2-фенилэтинил-1Н-индол-3-ил)этил]-ацетамид	0,58
24	3-фенилэтинил-4Н-5-тиа-2,6,9b-триаза-циклопента[а]нафталин	0,15
25	3-фенилэтинил-4Н-5-окса-2,9b-диаза-циклопента[а]нафталин	0,07
26	1-хлор-3-(2-метил-5-нитро-4-фенилэтинилимидазол-1-ил)пропан-2-ол	0,23
27	3-метил-5-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбальдегид	1,79
28	4-фенилэтинил-1Н-имидазол	3,36
29	1-метил-4-фенилэтинил-1Н-имидазол	0,50
30	1,2-диметил-5-нитро-4-фенилэтинил-1Н-имидазол	0,02
31	1,3-диметил-5-фенилэтинил-1Н-пиразол	5-10
32	4,5-диизопропил-1-метил-2-стирил-1Н-имидазол	1,82
33	2-[2-(4-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол	5-10
34	2-[2-(4-хлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол	5-10
35	2-[2-(4-бутоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол	5-10
36	4,5-диизопропил-2-[2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол	5-10
37	4,5-диизопропил-2-[2-(4-метоксифенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол	5-10
38	2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол	10
39	2-[2-(4-этоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол	10
40	4,5-диизопропил-1-метил-2-[2-(2,3,4-триметоксифенил)винил]-1Н-имидазол	10
41	2-[2-(2,4-дихлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол	10
42	4,5-диизопропил-1-метил-2-(2-пара-толилвинил)-1Н-имидазол	3,25
43	4-бром-1-метил-5-стирил-1Н-имидазол	3,06
44	1-метил-5-стирил-1Н-имидазол	8,0

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в качестве лекарственных средств, например в качестве фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты можно вводить пероральным способом, например, в форме таблеток, таблеток с оболочкой, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Однако введение можно проводить ректальным способом, например, в форме суппозитория, или парентеральным способом, например, в форме инъекционных растворов.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно перерабатывать с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими носителями для получения фармацевтических препаратов. В качестве носителей для таблеток, таблеток с оболочкой, драже и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.п. Пригодными носителями для мягких желатиновых капсул являются, например,

растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.п.; однако в зависимости от природы активного вещества в случае мягких желатиновых капсул обычно не требуется никаких носителей. Пригодными носителями для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар, глюкоза и т.п. Для водных инъекционных растворов водорастворимых солей соединений формулы I можно использовать адъюванты, такие как спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п., однако, как правило, в этом нет необходимости. Пригодными носителями для суппозиторий являются, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы и т.п.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизующие агенты, стабилизирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для регуляции осмотического давления, буферные вещества, маскирующие агенты или антиоксиданты. Кроме того, они могут содержать другие терапевтически ценные вещества.

Как указывалось выше, лекарственные средства, содержащие соединение формулы IA или IB или их фармацевтически приемлемые соли и терапевтически инертный эксципиент, также являются объектом настоящего изобретения, как и способ получения таких лекарственных средств, который включает введение одного или более соединений формулы IA или IB или их фармацевтически приемлемых солей и, при необходимости, одного или более других терапевтически полезных веществ в галеновую лекарственную форму вместе с одним или более терапевтически инертных носителей.

Дозы могут изменяться в широких пределах в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. Обычно эффективная доза для перорального или парентерального введения составляет 0,01-20 мг/кг/сут, для всех указанных показаний предпочтительная доза составляет 0,1-10 мг/кг/сут. Соответственно, суточная доза для взрослого пациента массой 70 кг составляет 0,7-1400 мг/сут, предпочтительно 7-700 мг/сут.

Наконец, как указано выше, объектом настоящего изобретения является применение соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственных средств, прежде всего для лечения или профилактики указанных выше нарушений, опосредованных рецептором mGluR5.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, не ограничивающими его объем.
Пример 1

Этиловый эфир 3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

а) Этиловый эфир 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали по методу, описанному в US 4711962.

б) Этиловый эфир 3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Соединение получали по методу, описанному в Chem. Pharm. Bull. 35(2), 823-828 (1987).

17,5 мг (0,025 ммоль) Хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II), 2,9 мг (0,015

ммоль) иодида меди, 60,5 мг (0,6 ммоль) триэтиламина, 32,4 мг (0,3 ммоль)

этинилбензола и 61,8 мг (0,25 ммоль) этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты растворяли в 1 мл ДМФ и встряхивали при 90°C в течение 3 ч.

Указанное в заголовке соединение (19,3 мг, выход 29%, МС: m/e 269,3 [M+H⁺]) выделяли из реакционной смеси методом ЖХВР (колонка 20×50 мм, YMC CombiPrep C18, градиент растворителя: 10-95% CH₃CN в 0,1% ТФУ в воде, время 6,0 мин, λ 230 нм, скорость элюции 40 мл/мин).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ (част./млн) 1,39 (t, J 7,22 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,35 (q, J 7,22 Гц, 2H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,56-7,59 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ (част./млн) 14,26, 15,78, 34,31, 60,44, 77,83, 94,86, 119,77, 121,14, 128,46, 129,48, 131,82, 134,55, 147,76, 160,58.

Пример 2

Этиловый эфир 5-метил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

а) Этиловый эфир 2-бром-5-метил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Соединение получали по методу, описанному в US 4711962.

б) Этиловый эфир 5-метил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 255,2 [M+H⁺], получали из этилового эфира 2-бром-5-метил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты по общему методу, описанному в примере 1б.

Пример 3

Этиловый эфир 2-(3-метоксифенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 299,3 [M+H⁺], получали из этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты и 1-этинил-3-метоксибензола по общему методу, описанному в примере 1б.

Пример 4

1-Метил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 183,0 [M+H⁺], получали из 2-иод-1-метил-1Н-имидазола по общему методу, описанному в примере 1б.

Пример 5

2-(5-Нитро-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)этанол

а) 2-(2-Иод-5-нитроимидазол-1-ил)этанол

2-(2-Иод-5-нитроимидазол-1-ил)этанол получали по методу, описанному в US 3341548.

б) 2-(5-Нитро-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)этанол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 258,0 [M+H⁺], получали из 2-(2-иод-5-нитроимидазол-1-ил)этанола по общему методу, описанному в примере 1б.

Пример 6

2-Фенилэтинил-1Н-имидазол

а) 2-Иодимидазол

2-Иодимидазол получали по методу, описанному в Synth. Commun., 19, 2551-2566 (1989).

б) 2-Фенилэтинил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 169,4 [M+H⁺], получали из 2-иодимидазола по общему методу, описанному в примере 1б.

Пример 7

Этиловый эфир 2-(2,6-дихлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 197,4 [M+H⁺], получали из 1,3-дихлор-2-этинилбензола и этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты по общему методу, описанному в примере 1б.

Пример 8

Этиловый эфир 5-метил-1-фенил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

а) Этиловый эфир 5-метил-2-оксо-1-фенил-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали по методу, описанному в US 3303199.

б) Этиловый эфир 5-метил-1-фенил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Смесь 492 мг (2 ммоль) этилового эфира 5-метил-2-оксо-1-фенил-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты, 846 мг (3 ммоль) ангидрида

трифторметансульфокислоты, 303 мг (3 ммоль) триэтиламина и 10 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении, остаток фильтровали через силикагель (элюент:

этилацетат/гексан, 1:4). После упаривания растворителя при пониженном давлении

получали масло желтого цвета (463 мг). Полученное масло (378 мг), 122 мг (1,2 ммоль) фенилацетилена, 70 мг (0,1 ммоль) хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II), 303 мг (3 ммоль) триэтиламина и 10 мг (0,05 ммоль) иодида меди растворяли в 5 мл ДМФ и перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 30 мл эфира, промывали водой, соевым раствором и сушили

над MgSO_4 . После выпаривания растворителя получали масло, из которого хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан, 2:3) выделяли указанное в заголовке соединение (277 мг, выход 51%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ (част./млн) 1,44 (t, J 7 Гц, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,42 (q, J 7 Гц, 2H), 7,20-7,42 (m, 5H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,53-7,60 (m, 3H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ (част./млн) 11,53, 14,94, 60,90, 79,34, 92,92, 121,91, 127,79, 128,73, 129,47, 129,86, 130,00, 130,15, 131,90, 132,08, 135,42, 137,91, 163,75.

Пример 9

Этиловый эфир 3,5-диметил-2-мета-толилэтинил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 283,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$, получали из 1-этинил-3-метилбензола и этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 10

Этиловый эфир 2-(3-ацетиламинофенилэтинил)-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 326,8 $[\text{M}+\text{H}^+]$, получали из N-(3-этинилфенил)ацетамида и этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 11

Этиловый эфир 2-[3-(2,5-диметилпиррол-1-ил)фенилэтинил]-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 362,8 $[\text{M}+\text{H}^+]$, получали из этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3-этинилфенил)-2,5-диметил-1H-пиррола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 12

5-(3,5-Диметил-2-фенилэтинил-3H-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол

а) 5-(3,5-Диметил-3H-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол

Раствор 3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты (1,0 г, 7,14 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазола (1,74 г, 10,7 ммоль) в ДМФ (35 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Затем добавляли N-гидроксиацетамидин (0,68 г, 9,18 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, упаривали, остаток растворяли в уксусной кислоте (30 мл). Раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч, упаривали, выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (7×30 мл).

Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (70 мл), сушили (MgSO_4) и упаривали, при этом получали продукт реакции (0,78 г, выход 61%) в виде твердого вещества белого цвета, $t_{\text{пл}}$ 95°C, МС: m/e 178,2 (M^+)

б) 5-(2-Бром-3,5-диметил-3H-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол

К перемешиваемому при КТ раствору 5-(3,5-диметил-3H-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазола (0,7 г, 3,93 ммоль) в хлороформе (7 мл) добавляли по каплям раствор брома (0,94 г, 0,30 мл, 5,89 ммоль) в хлороформе (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 26 ч, упаривали, выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили (MgSO_4) и упаривали, при этом получали неочищенный продукт (0,84 г) в виде масла желтого цвета. После очистки хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/MeOH, 98:2) получали указанное в заголовке соединение (0,52 г, выход 51%) в виде твердого вещества белого цвета, $t_{\text{пл}}$ 89°C, МС: m/e 256,258 (M^+)

в) 5-(3,5-Диметил-2-фенилэтинил-3H-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол

К перемешиваемому раствору 5-(2-бром-3,5-диметил-3H-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазола (0,52 г, 2,02 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли при КТ хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (71 мг, 0,1 ммоль), фенилацетилен (0,31 г, 3,03 ммоль), трифенилфосфин (27 мг, 0,1 ммоль) и триэтиламин (0,61 г, 6,07 ммоль). Через

реакционную смесь пропускали аргон в течение 10 мин, и продолжали перемешивать при 55°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (40 мл), сушили (MgSO_4) и упаривали, при этом получали неочищенный продукт (0,81 г, в виде масла желтого цвета. После очистки хроматографией на колонке с силикагелем (этил ацетат/толуол, 5:1) получали указанное в заголовке соединение (0,31 г, выход 55%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $t_{\text{пл}}$ 137°C, МС: m/e 278,1 (M^+)

Пример 13

3-Циклопропил-5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол
а) 3-Циклопропил-5-(3,5-диметил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол

Указанное в заголовке соединение, твердое вещество грязно-белого цвета, $t_{\text{пл}}$ 88°C, МС: m/e 204,3 (M^+), получали из 3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты и N-гидроксициклопропанкарбоксамидина по общему методу, описанному в примере 12а.

б) 5-(2-Бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-ил)-3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол

Указанное в заголовке соединение, твердое вещество белого цвета, $t_{\text{пл}}$ 81°C, МС: m/e 282,284 (M^+), получали бромированием 3-циклопропил-5-(3,5-диметил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазола по общему методу, описанному в примере 12б.

в) 3-Циклопропил-5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол

Указанное в заголовке соединение, твердое вещество белого цвета, $t_{\text{пл}}$ 120°C, МС: m/e 305,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), получали из 5-(2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-ил)-3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазола и фенилацетилена по общему методу, описанному в примере 12в.

Пример 14

Этиловый эфир 2-(4-хлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты
Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 303,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), получали из этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты и 1-хлор-4-этинилбензола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 15

Этиловый эфир 2-(4-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты
Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 286,8 ($\text{M}+\text{H}^+$), получали из этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты и 1-этинил-4-фторбензола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 16

Этиловый эфир 2-бифенил-4-илэтинил-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты
Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 345,4 ($\text{M}+\text{H}^+$), получали из этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты и 4-этинилбифенила по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 17

Этиловый эфир 2-(2-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты
Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 287,4 ($\text{M}+\text{H}^+$), получали из этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты и 1-этинил-2-фторбензола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 18

2-(2-Фторфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол
Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 201,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), получали из 2-иод-1-метил-1Н-имидазола и 1-этинил-2-фторбензола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 19

Этиловый эфир 2-(4-аминофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 284,4 ($\text{M}+\text{H}^+$), получали из этилового эфира 2-бром-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты и 4-этиниланилина по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 20

2-(2-Хлорфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 217,6 ($M+H^+$), получали из 2-иод-1-метил-1Н-имидазола и 1-хлор-2-этинилбензола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 21

Этиловый эфир (4,5-дихлор-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)уксусной кислоты

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 323,0 ($M+H^+$), получали из этилового эфира (2-бром-4,5-дихлоримидазол-1-ил)уксусной кислоты и этинилбензола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 22

1-Метил-5-фенилэтинил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 183,4 ($M+H^+$), получали из 5-иод-1-метил-1Н-имидазола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 23

N-[2-(5-Метокси-2-фенилэтинил-1Н-индол-3-ил)этил]ацетамид

а) N-[2-(2-Иод-5-метокси-1Н-индол-3-ил)этил]ацетамид

Указанное в заголовке соединение получали из N-[2-(5-метоксииндол-3-ил)этил]ацетамида по методу, описанному в J. Labelled Compd. Radiopharm., 39, 677-684(1997).

б) N-[2-(5-Метокси-2-фенилэтинил-1Н-индол-3-ил)этил]ацетамид

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 333,3 ($M+H^+$), получали из N-[2-(2-иод-5-метокси-1Н-индол-3-ил)этил]ацетамида по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 24

3-Фенилэтинил-4Н-5-тиа-2,6,9b-триазациклопента[а]нафталин

а) 3-Иод-4Н-5-тиа-2,6,9b-триазациклопента[а]нафталин

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в EP 0059390.

б) 3-Фенилэтинил-4Н-5-тиа-2,6,9b-триазациклопента[а]нафталин

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 290, 3 ($M+H^+$), получали из 3-иод-4Н-5-тиа-2,6,9b-триазациклопента[а]нафталена по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 25

3-Фенилэтинил-4Н-5-окса-2,9b-диазациклопента[а]нафталин

а) 3-Иод-4Н-5-окса-2,9b-диазациклопента[а]нафталин

3-Иод-4Н-5-окса-2,9b-диазациклопента[а]нафталин получали аналогично тому, как описано в EP 0059390.

б) 3-Фенилэтинил-4Н-5-окса-2,9b-диазациклопента[а]нафталин

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 273, 2 ($M+H^+$), 545,1 ($2M+H$), получали из 3-иод-4Н-5-окса-2,9b-диазациклопента[а]нафталена по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 26

1-Хлор-3-(2-метил-5-нитро-4-фенилэтинилимидазол-1-ил)пропан-2-ол

а) 1-Хлор-3-(4-иод-2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)пропан-2-ол

1-Хлор-3-(4-иод-2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)пропан-2-ол получали по методу, описанному в J. Med. Chem. 17(9), 1019-1020 (1974).

б) 1-Хлор-3-(2-метил-5-нитро-4-фенилэтинилимидазол-1-ил)пропан-2-ол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 319,7, 321,9 ($M+H^+$), получали из 1-хлор-3-(4-иод-2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)пропан-2-ола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 27

3-Метил-5-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбальдегид

а) 5-Бром-3-метил-3Н-имидазол-4-карбальдегид

5-Бром-3-метил-3Н-имидазол-4-карбальдегид получали по методу, описанному в Chem. Pharm. Bull., 42, 1784-1790 (1994).

б) 3-Метил-5-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 210,6 ($M+H^+$), получали из 5-бром-3-метил-3Н-имидазол-4-карбальдегида по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 28

4-Фенилэтинил-1Н-имидазол

5 Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 162,2 ($M+H^+$), получали из 4-бромимидазола и этинилбензола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 29

1-Метил-4-фенилэтинил-1Н-имидазол

10 Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 183,2 ($M+H^+$), получали из 4-иод-1-метил-1Н-имидазола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 30

1,2-Диметил-5-нитро-4-фенилэтинил-1Н-имидазол

а) 1,2-Диметил-4-иод-5-нитроимидазол

15 1,2-Диметил-4-иод-5-нитроимидазол получали по методу, описанному в Aust. J. Chem., 40(8), 1399-1413 (1987).

б) 1,2-Диметил-5-нитро-4-фенилэтинил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 242,4 ($M+H^+$), получали из 1,2-диметил-4-иод-5-нитроимидазола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 31

20 1,3-Диметил-5-фенилэтинил-1Н-пиразол

а) 5-Иод-1,3-диметил-1Н-пиразол

Указанное в заголовке соединение получали по методу, описанному в Бюл. АН СССР, сер. хим., 626-628 (1983) и Изв. АН СССР, сер.хим., 688-690 (1983).

б) 1,3-Диметил-5-фенилэтинил-1Н-пиразол

25 Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 196,8 ($M+H^+$), получали из 5-иод-1,3-диметил-1Н-пиразола по общему методу, описанному в примере 16.

Пример 32

4,5-Диизопропил-1-метил-2-стирил-1Н-имидазол

а) 4,5-Диизопропил-1-метил-1Н-имидазол-2-карбальдегид

30 4,5-Диизопропил-1-метил-1Н-имидазол-2-карбальдегид получали аналогично тому, как описано в Inorg. Chim. Acta, 296 (1), 208-221 (1999).

б) 4,5-Диизопропил-1-метил-2-стирил-1Н-имидазол

35 194 мг (0,5 ммоль) хлорида бензилтрифенилфосфония и 97 мг (0,5 ммоль) 4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол-2-карбальдегида добавляли к 1,3 мл 0,5 М раствора MeONa в MeOH. Смесь встряхивали при 60°C в течение 3 сут, а затем охлаждали до комнатной температуры. После добавления 0,2 мл муравьиной кислоты указанное в заголовке соединение (59 мг, выход 44%, МС: m/e 269,4 [$M+H^+$]) выделяли из реакционной смеси методом ЖХВР (колонка 20×50 мм, YMC CombiPrep C18, градиент растворителя: 10-40 95% CH_3CN в 0,1% ТФУ в воде, время 6,0 мин, λ 230 нм скорость элюции 40 мл/мин).

Пример 33

2-[2-(4-Фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 286,8 ($M+H^+$), получали из хлорида 4-фторбензилтрифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

45 Пример 34

2-[2-(4-Хлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 302,9 ($M+H^+$), получали из хлорида 4-хлорбензилтрифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 35

50 2-[2-(4-Бутоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 340,9 ($M+H^+$), получали из бромида (4-бутоксибензил)трифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 36

4,5-Диизопропил-2-[2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол

а) Хлорид 2,3,6-триметил-4-метоксибензилтрифенилфосфония

Хлорид 2,3,6-триметил-4-метоксибензилтрифенилфосфония получали аналогично тому, как описано в Liebig's Ann. Chem., 10, 1740-1745 (1984).

5 б) 4,5-Диизопропил-2-[2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 340,9 ($M+H^+$), получали из хлорида 2,3,6-триметил-4-метоксибензилтрифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 37

10 4,5-Диизопропил-2-[2-(4-метоксифенил)винил]-1-метил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 298,9 ($M+H^+$), получали из бромида (4-метоксибензил)трифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 38

2-[2-(4-Хлор-3-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол

15 а) Бромид 4-хлор-3-фторбензилтрифенилфосфония

Бромид 4-хлор-3-фторбензилтрифенилфосфония получали аналогично тому, как описано в EP 0692485.

б) 2-[2-(4-Хлор-3-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол

20 Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 320,8 ($M+H^+$), получали из бромида 4-хлор-3-фторбензилтрифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 39

2-[2-(4-Этоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол

25 Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 312,9 ($M+H^+$), получали из бромида (4-этоксифенил)трифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 40

4,5-Диизопропил-1-метил-2-[2-(2,3,4-триметоксифенил)винил]-1Н-имидазол

а) Бромид трифенил-(2,3,4-триметоксибензил)фосфония

Бромид трифенил-(2,3,4-триметоксибензил)фосфония получали аналогично тому, как описано в DE 4307049.

30 б) 4,5-Диизопропил-1-метил-2-[2-(2,3,4-триметоксифенил)винил]-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 359,0 ($M+H^+$), получали из бромида трифенил-(2,3,4-триметоксибензил)фосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 41

35 2-[2-(2,4-Дихлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 336,8 ($M+H^+$), получали из хлорида 2,4-дихлорбензилтрифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 42

4,5-Диизопропил-1-метил-2-(2-пара-толилвинил)-1Н-имидазол

40 Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 282,9 ($M+H^+$), получали из бромида 4-метилбензилтрифенилфосфония по общему методу, описанному в примере 32б.

Пример 43

4-Бром-1-метил-5-стирил-1Н-имидазол

45 а) 5-Бром-3-метил-3Н-имидазол-4-карбальдегид

5-Бром-3-метил-3Н-имидазол-4-карбальдегид получали по методу, описанному в Chem. Pharm. Bull., 42, 1784-1790 (1994).

б) 4-Бром-1-метил-5-стирил-1Н-имидазол

50 Указанное в заголовке соединение, МС: m/e 263,0 ($M+H^+$), получали из 5-бром-3-метил-3Н-имидазол-4-карбальдегида по общему методу, описанному в примере 21б.

Пример 44

1-Метил-5-стирил-1Н-имидазол

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в Chem.

Pharm. Bull., 35, 823-828 (1987).

Пример А

Таблетки указанного состава получали обычным способом
мг в таблетке

5	Активный ингредиент	100
	Порошкообразная лактоза	95
	Белый кукурузный крахмал	35
	Поливинилпирролидон	8
	Карбоксиметилкрахмал (Na-соль)	10
	Стеарат магния	2
10	Масса таблетки	250

Пример Б

Таблетки указанного состава получали обычным способом
мг в таблетке

15	Активный ингредиент	200
	Порошкообразная лактоза	100
	Белый кукурузный крахмал	64
	Поливинилпирролидон	12
	Карбоксиметилкрахмал (Na-соль)	20
	Стеарат магния	4
20	Масса таблетки	400

Пример В

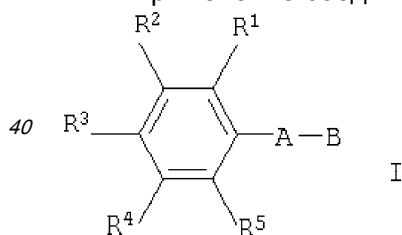
Капсулы указанного состава получали обычным способом
мг в капсуле

25	Активный ингредиент	50
	Кристаллическая лактоза	60
	Микрокристаллическая целлюлоза	34
	Тальк	5
	Стеарат магния	1
	Масса содержимого капсулы	150

30 Активный ингредиент в виде частиц соответствующего размера, кристаллическую лактозу и микрокристаллическую целлюлозу равномерно перемешивали, просеивали и добавляли тальк и стеарат магния. Полученной смесью заполняли твердые капсулы соответствующего размера.

35 Формула изобретения

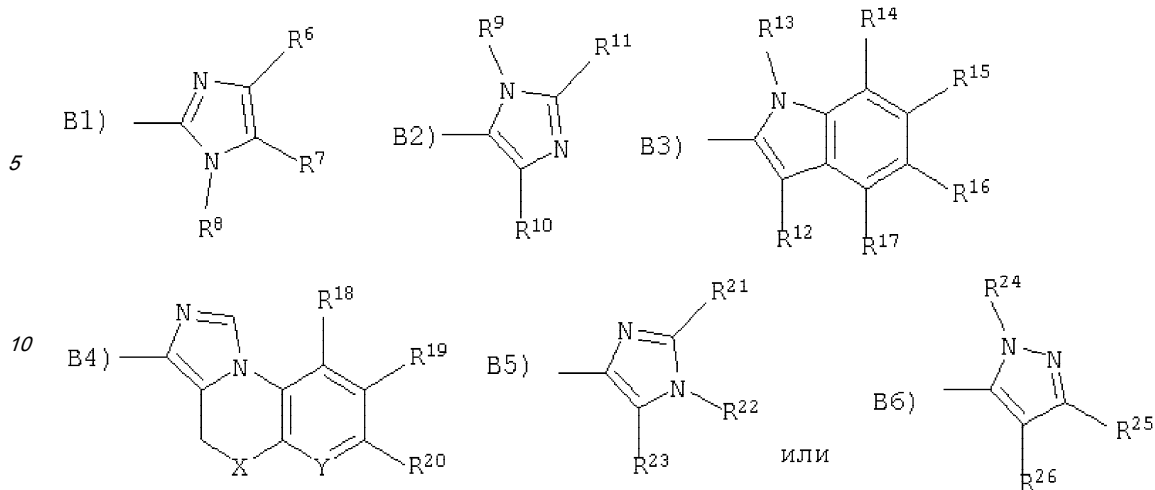
1. Применение соединения общей формулы



45 где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ каждый независимо друг от друга означает водород, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_n-галоген, C₁-C₆алкокси, -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-(C₁-C₆)алкил, фенил или пирролил, который является незамещенным или замещенным одним или более C₁-C₆алкилом, R, R' и R'' каждый независимо друг от друга означает водород или C₁-C₆алкил;

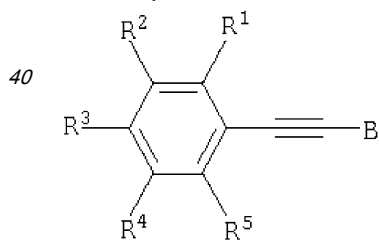
50 А означает -CH=CH- или -C≡C-;

В означает



15 где R⁶ означает водород, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_n-C(O)OR или галоген;
R⁷ означает водород, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_n-C(O)OR', галоген, нитро- или оксодиазолил,
который является незамещенным или замещенным C₁-C₆алкилом или циклоалкилом;
R⁸ означает водород, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-C(O)OR" или фенил;
20 R⁹ означает C₁-C₆алкил;
R¹⁰ и R¹¹ означает водород;
R¹² означает -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-(C₁-C₆)алкил;
R¹³ означает водород;
R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо друг от друга означает водород или C₁-C₆алкокси;
25 R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ каждый независимо друг от друга означает водород;
R²¹ означает водород или C₁-C₆алкил;
R²² означает водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкил, содержащий один или более
заместителей, выбранных из групп гидроксид или галогена;
R²³ означает водород, C₁-C₆алканоил или нитро;
30 R²⁴, R²⁵ и R²⁶ каждый независимо друг от друга означает водород или C₁-C₆алкил;
n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
X означает -O- или -S-;
Y означает -CH= или -N=,
и его фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственных средств,
35 предназначенных для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором
mGluR5.

2. Применение соединения по п.1 формулы



I - A

где R¹-R⁵ и B имеют значения, указанные в п.1.

3. Применение соединения по п.2, где B означает B1, имеющий значения, указанные в п.1.

50 4. Применение соединения по п.3, которое выбрано из группы, включающей:
этиловый эфир 3,5-диметил-2-фенилэтинил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,
этиловый эфир 5-метил-2-фенилэтинил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,
этиловый эфир 2-(3-метоксифенилэтинил)-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой

кислоты,

1-метил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол,
2-(5-нитро-2-фенилэтилимидазол-1-ил)этанол,
2-фенилэтинил-1Н-имидазол,

5 этиловый эфир 2-(2,6-дихлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

кислоты,

этиловый эфир 5-метил-1-фенил-2-фенилэтинил-1Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
этиловый эфир 3,5-диметил-2-мета-толилэтинил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,
этиловый эфир 2-(3-ацетиламинофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

10 кислоты,

этиловый эфир 2-[3-(2,5-диметилпиррол-1-ил)фенилэтинил]-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-
карбоновой кислоты,

5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол,

3-циклопропил-5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол,

15 этиловый эфир 2-(4-хлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(4-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

кислоты,

этиловый эфир 2-бифенил-4-илэтинил-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(2-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

20 кислоты,

2-(2-фторфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол,

этиловый эфир 2-(4-аминофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

кислоты,

2-(2-хлорфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол и

25 этиловый эфир (4,5-дихлор-2-фенилэтилимидазол-1-ил)уксусной кислоты.

5. Применение соединений по п.2, где В означает В2, имеющий значения, указанные в
п.1.

6. Применение соединения по п.5, в котором соединение представляет собой 1-метил-5-
фенилэтинил-1Н-имидазол.

30 7. Применение соединений по п.2, где В означает В3, имеющий значения, указанные в
п.1.

8. Применение соединения по п.7, в котором соединение представляет собой N-[2-(5-
метокси-2-фенилэтинил-1Н-индол-3-ил)этил]ацетамид.

9. Применение соединения по п.2, где В означает В4, имеющий значения, указанные в
35 п.1.

10. Применение соединения по п.9, в котором соединение выбрано из группы,
включающей:

3-фенилэтинил-4Н-5-тия-2,6,9b-триазапента[а]нафталин и

3-фенилэтинил-4Н-5-окса-2,9b-диазапента[а] нафталин.

40 11. Применение соединения по п.2, где В означает В5, имеющий значения, указанные в
п.1.

12. Применение соединения по п.11, в котором соединение выбрано из группы,
включающей:

1-хлор-3-(2-метил-5-нитро-4-фенилэтилимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

45 3-метил-5-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбальдегид,

4-фенилэтинил-1Н-имидазол,

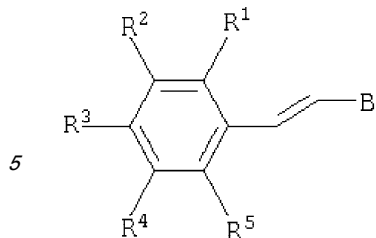
1-метил-4-фенилэтинил-1Н-имидазол и

1,2-диметил-5-нитро-4-фенилэтинил-1Н-имидазол.

13. Применение соединения по п.2, где В означает В6, имеющий значения, указанные в
50 п.1.

14. Применение соединения по п.13, в котором соединение представляет собой 1,3-
диметил-5-фенилэтинил-1Н-пиразол.

15. Применение соединения по п.1 формулы



I - B

10 где R^1 - R^5 и B имеют значения, указанные в п.1.

16. Применение соединения по п.15, где B означает B1, имеющий значения, указанные в п.1.

17. Применение соединения по п.16, в котором соединение выбрано из группы, включающей:

15 4,5-диизопропил-1-метил-2-стирил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-хлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-бутоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 4,5-диизопропил-2-[2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)винил]-1-метил-1H-имидазол,
 20 4,5-диизопропил-2-[2-(4-метоксифенил)винил]-1-метил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-этоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 4,5-диизопропил-1-метил-2-[2-(2,3,4-триметоксифенил)винил]-1H-имидазол,
 2-[2-(2,4-дихлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол и
 25 4,5-диизопропил-1-метил-2-(2-пара-толилвинил)-1H-имидазол.

18. Применение соединения по п.15, где B означает B2, имеющий значения, указанные в п.1.

19. Применение соединения по п.18, в котором соединение выбрано из группы, включающей:

30 4-бром-1-метил-5-стирил-1H-имидазол и
 1-метил-5-стирил-1H-имидазол.

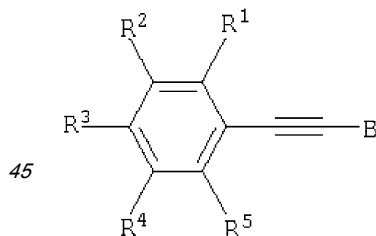
20. Применение соединения по п.15, где B означает B3, имеющий значения, указанные в п.1.

21. Применение соединения по п.15, где B означает B4, имеющий значения, указанные в п.1.

22. Применение соединения по п.15, где B означает B5, имеющий значения, указанные в п.1.

23. Применение соединения по п.15, где B означает B6, имеющий значения, указанные в п.1.

24. Соединения формулы

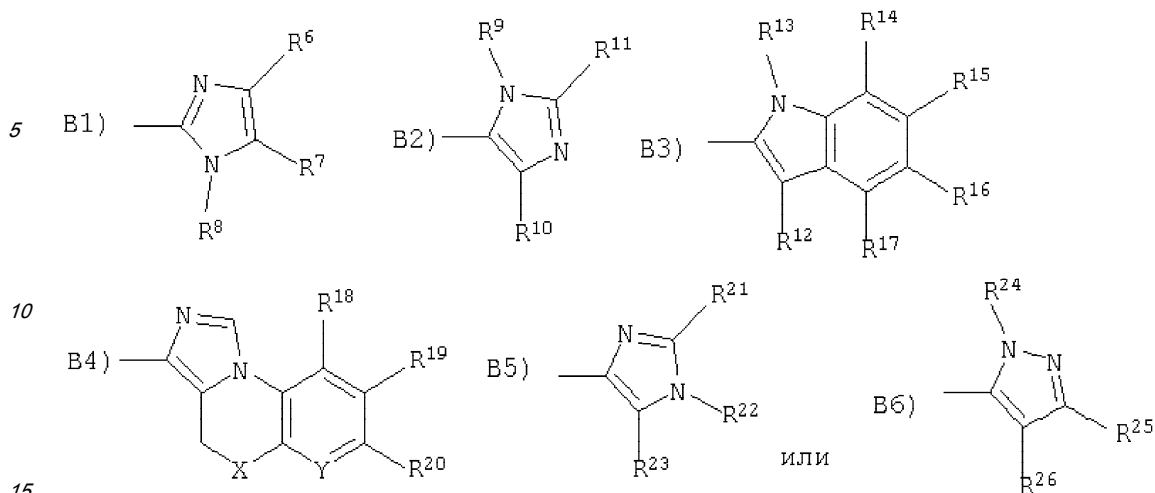


I - A

50 где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга означает водород, C_1 - C_6 алкил, $-(CH_2)_n$ -галоген, C_1 - C_6 алкокси, $-(CH_2)_n$ -NRR', $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-(C₁-C₆)алкил, фенил или пирролил, которые являются незамещенным или замещенным одним или более C_1 - C_6 алкилом;

R, R' и R'' каждый независимо друг от друга означает водород или C_1 - C_6 алкил;

В означает



где R⁶ означает водород, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_n-C(O)OR или галоген;

R⁷ означает водород, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_n-C(O)OR', галоген, нитро или оксодиазолил, который является незамещенным или замещенным C₁-C₆алкилом или циклоалкилом;

R⁸ означает водород, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-C(O)OR" или фенил;

R⁹ означает C₁-C₆алкил;

R¹⁰ и R¹¹ означают водород;

R¹² означает -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-(C₁-C₆)алкил;

R¹³ означает водород;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ каждый независимо друг от друга означает водород или C₁-C₆алкокси;

R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ каждый независимо друг от друга означает водород;

R²¹ означает водород или C₁-C₆алкил;

R²² означает водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкил, содержащий один или более заместителей, выбранных из групп гидрокси или галоген;

R²³ означает водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алканоил или нитро;

R²⁴, R²⁵ и R²⁶ каждый независимо друг от друга означает водород или C₁-C₆алкил;

n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

X означает -O- или -S;

Y означает -CH= или -N=,

и их фармацевтически приемлемые соли за исключением

1-метил-2-фенилэтинил-1H-имидазола,

1-метил-2-(4-метоксифенилэтинил)-1H-имидазола,

1-метил-5-фенилэтинил-1H-имидазола и

1-метил-4-фенилэтинил-1H-имидазола.

25. Соединение по п.24, где В означает В1, имеющий значения, указанные в п.24.

26. Соединение по п.25, где R⁷ означает -(CH₂)_n-C(O)OR' или оксодиазолил, который является незамещенным или замещенным C₁-C₆алкилом или циклоалкилом.

27. Соединение по п.26, которое выбрано из группы, включающей:

этиловый эфир 3,5-диметил-2-фенилэтинил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 5-метил-2-фенилэтинил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(3-метоксифенилэтинил)-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(2,6-дихлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 5-метил-1-фенил-2-фенилэтинил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 3,5-диметил-2-мета-толилэтинил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(3-ацетиламинофенилэтинил)-3,5-диметил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-[3-(2,5-диметилпиррол-1-ил)фенилэтинил]-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-3-метил-[1,2,4]оксадиазол,

3-циклопропил-5-(3,5-диметил-2-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол,

этиловый эфир 2-(4-хлорфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(4-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

кислоты,

этиловый эфир 2-бифенил-4-илэтинил-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

этиловый эфир 2-(2-фторфенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты

и

этиловый эфир 2-(4-аминофенилэтинил)-3,5-диметил-3Н-имидазол-4-карбоновой

кислоты.

28. Соединение по п.25, в котором соединение выбрано из группы, включающей:

2-(5-нитро-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)этанол,

2-фенилэтинил-1Н-имидазол,

2-(2-фторфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол,

2-(2-хлорфенилэтинил)-1-метил-1Н-имидазол и

этиловый эфир (4,5-дихлор-2-фенилэтинилимидазол-1-ил)уксусной кислоты.

29. Соединение по п.24, где В означает В2, имеющий значения, указанные в п.24.

30. Соединение по п.24, где В означает В3, имеющий значения, указанные в п.24.

31. Соединение по п.30, которое представляет собой N-[2-(5-метокси-2-фенилэтинил-1Н-индол-3-ил)этил]ацетамид.

32. Соединение по п.24, где В означает В4, имеющий значения, указанные в п.24.

33. Соединение по п.32, в котором соединение выбрано из группы, включающей:

3-фенилэтинил-4Н-5-тиа-2,6,9b-триазациклопента[а]нафталин и

3-фенилэтинил-4Н-5-окса-2,9b-диазациклопента[а]нафталин.

34. Соединение по п.24, где В означает В5, имеющий значения, указанные в п.24.

35. Соединение по п.34, в котором соединение выбрано из группы, включающей:

1-хлор-3-(2-метил-5-нитро-4-фенилэтинилимидазол-1-ил)пропан-2-ол,

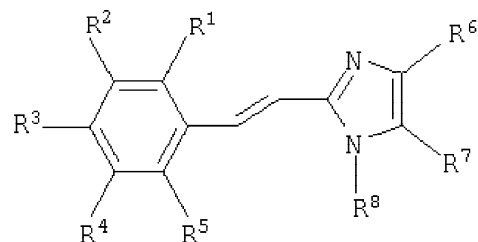
3-метил-5-фенилэтинил-3Н-имидазол-4-карбальдегид,

4-фенилэтинил-1Н-имидазол и

1,2-диметил-5-нитро-4-фенилэтинил-1Н-имидазол.

36. Соединение по п.24, где В означает В6, имеющий значения, указанные в п.24.

37. Соединения формулы



I - B - 1

где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ каждый независимо друг от друга означает водород, C₁-C₆алкил, -(CH₂)_n-галоген, C₁-C₆алкокси;

R⁶ означает C₁-C₆алкил;

R⁷ означает C₁-C₆алкил;

R⁸ означает C₁-C₆алкил;

n равно 0,

и их фармацевтически приемлемые соли за исключением

2-[2-(фенилвинил)-1-метил-1Н-имидазола,

2-[2-(фенилвинил)-1-этил-1Н-имидазола,

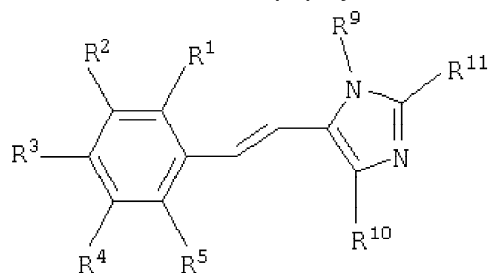
2-[2-(4-метилфенил)винил]-1-метил-1H-имидазола,
 2-[2-(4-хлорфенил)винил]-1-метил-1H-имидазола,
 2-[2-(2,4-дихлорфенил)винил]-1-метил-1H-имидазола,
 2-[2-(4-N,N'-диметиламинофенил)винил]-1-метил-1H-имидазола,
 2-[2-(2,4-дихлорфенил)винил]-1H-имидазола,
 2-[2-(фенил)винил]-4,5-диметил-1H-имидазола,
 2-[2-(3-метоксифенил)винил]-1-метил-5-нитро-1H-имидазола,
 2-[2-(фенил)винил]-1H-имидазола и
 2-[2-(3-метоксифенил)винил]-1-(2-гидроксиэтил)-5-нитро-1H-имидазола.

38. Соединение по п.37, где R^7 означает C_1 - C_6 алкил или $-(CH_2)_n-C(O)OR'$.

39. Соединение по п.38, которое выбрано из группы, включающей:

4,5-диизопропил-1-метил-2-стирил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-хлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-бутоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 4,5-диизопропил-2-[2-(4-метокси-2,3,6-триметилфенил)винил]-1-метил-1H-имидазол,
 4,5-диизопропил-2-[2-(4-метоксифенил)винил]-1-метил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-хлор-3-фторфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 2-[2-(4-этоксифенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол,
 4,5-диизопропил-1-метил-2-[2-(2,3,4-триметоксифенил)винил]-1H-имидазол,
 2-[2-(2,4-дихлорфенил)винил]-4,5-диизопропил-1-метил-1H-имидазол и
 4,5-диизопропил-1-метил-2-(2-пара-толилвинил)-1H-имидазол.

40. Соединения формулы



I - B - 2

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга означает водород;

R^9 означает C_1 - C_6 алкил;

R^{10} означает галоген;

R^{11} означает водород,

и их фармацевтически приемлемые соли.

41. Соединение по п.40, которое представляет собой 4-бром-1-метил-5-стирил-1H-имидазол.

42. Лекарственное средство, содержащее одно или более соединений по любому из пп.24-41 и фармацевтически приемлемые эксципиенты для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором mGluR5.

43. Соединение по любому из пп.24-41, а также его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или профилактики заболеваний, опосредованных рецептором mGluR5.

44. Применение соединения по любому из пп.24-41, а также его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения или профилактики нарушений, опосредованных рецептором mGluR5.