



(19) **UA** (11) **80 888** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200512695, 01.06.2004

(24) Дата начала действия патента: 12.11.2007

(30) Приоритет: 05.06.2003 EP 03012200.6

(46) Дата публикации: 12.11.2007C07D 401/06
20060101AFI20070115BHUA A61K
31/4439 20060101ALI20070115BHUA
A61K 31/444
20060101ALI20070115BHUA A61P
25/28 20060101ALI20070115BHUA
C07D 401/14
20060101ALI20070115BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP2004/005881, 20040601

(72) Изобретатель:

Буеттелманн Бернд, DE,
Сессарелли Симона Мария, CH,
Ешке Георг, CH,
Портер Ричард Хью Филлип, CH,
Визера Эрик, CH,
Колчевски Сабине, DE

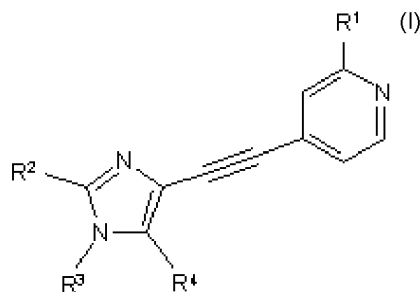
(73) Патентовладелец:

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, CH

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА КАК АНТАГОНИСТЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Реферат:

Данное изобретение касается производных имидазола, которые являются антагонистами рецептора mGlu₅, представленными общей формулой (I), где R¹, R², R³ и R⁴ определены в описании изобретения, способа их получения, а также их фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственного препарата для лечения или профилактики расстройств, обусловленных дисфункцией рецептора mGlu₅, таких как острые и/или хронические неврологические нарушения.



Официальный бюлетьень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2007, N 18, 12.11.2007. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 888** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200512695, 01.06.2004

(24) Effective date for property rights: 12.11.2007

(30) Priority: 05.06.2003 EP 03012200.6

(46) Publication date: 12.11.2007 C07D 401/06
20060101AFI20070115BHUA A61K
31/4439 20060101ALI20070115BHUA
A61K 31/444
20060101ALI20070115BHUA A61P
25/28 20060101ALI20070115BHUA
C07D 401/14
20060101ALI20070115BHUA

(86) PCT application:
PCT/EP2004/005881, 20040601

(72) Inventor:

Buettelmann Bernd, DE,
Ceccarelli Simona Maria, CH,
Jaeschke Georg, CH,
Porter Richard Hugh Philip, CH,
Vieira Eric, CH,
Kolczewski Sabine, DE

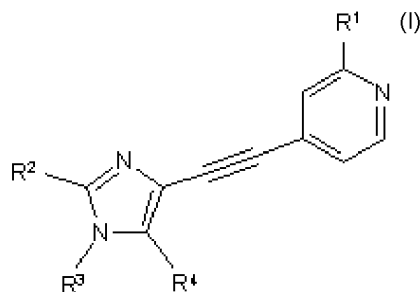
(73) Proprietor:

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, CH

(54) **IMIDAZOLE DERIVATIVES AS GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

The present invention relates to imidazole derivatives which are mGluR₅ receptor antagonists and which are represented by the general formula (I): wherein R¹, R², R³ and R⁵ are as defined in the specification, to a process for the manufacture thereof, as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of mGluR₅ receptor mediated disorders, such as acute and/or chronic neurological disorders.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 18, 12.11.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 888** (13) **C2**
(51) МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200512695, 01.06.2004

(24) Дата набуття чинності: 12.11.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 05.06.2003 EP 03012200.6

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 12.11.2007 C07D 401/06
20060101ALI20070115BHUA A61K
31/4439 20060101ALI20070115BHUA
A61K 31/444
20060101ALI20070115BHUA A61P
25/28 20060101ALI20070115BHUA
C07D 401/14
20060101ALI20070115BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP2004/005881, 20040601

(72) Винахідник(и):

Буеттелманн Бернд, DE,
Сессареллі Сімона Марія, CH,
Ешке Георг, CH,
Портер Річард Х'ю Філіп, CH,
Віера Ерік, CH,
Колчевські Сабіне, DE

(73) Власник(и):

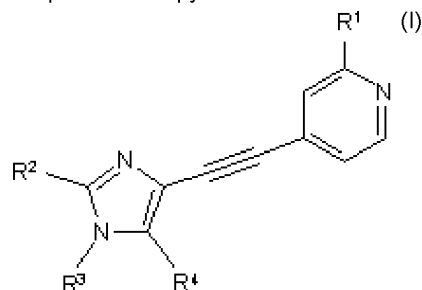
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, CH

(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ ЯК АНТАГОНІСТИ ГЛУТАМАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ

(57) Реферат:

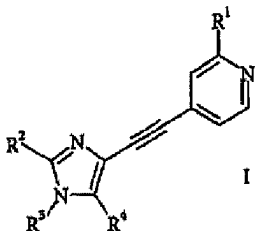
Даний винахід стосується похідних імідазолу, що є антагоністами рецептора mGluR₅, які представлені загальною формулою (I), де R¹, R², R³ та R⁴ визначені в описі винаходу, способу їх одержання, а також їх фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики розладів, обумовлених дисфункцією рецептора mGluR₅, таких як гострі та/або хронічні

неврологічні порушення.



Опис винаходу

Даний винахід стосується похідних імідазолу загальної формули I



де

R¹ означає галоген або ціано;

R² означає нижчий алкіл;

R³ означає арил або гетероарил, який є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, нижчий алкіл-галоген, ціано, нижчий алкокси, NR'R'', або

1-морфолінілом або

1-піролідінілом, необов'язково заміщеним (CH₂)_{0,1}OR, або

піперидинілом, необов'язково заміщеним (CH₂)_{0,1}OR, або

1,1-діоксо-тіоморфолінілом або

піперазинілом, необов'язково заміщеним нижчим алкілом або (CH₂)_{0,1}-циклоалкілом;

R - гідроген, нижчий алкіл або (CH₂)_{0,1}-циклоалкіл;

R', R'' являються, незалежно один від одного, гідрогеном, нижчим алкілом, (CH₂)_{0,1}-циклоалкілом або (CH₂)_nOR;

n - 1 або 2;

R⁴ - гідроген, C(O)H, CH₂R⁵, де R⁵ - гідроген, OH, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₁₂-циклоалкіл, а також їх фармацевтично прийнятних солей.

У [міжнародній заявці WO200246166], власником якої є Заявник, вже розкриті заміщені похідні імідазолу, як антагоністи метаботропних глутаматних рецепторів підгрупи 5 (mGluR₅).

Однак, сполуки за даним винаходом показують надзвичайно більш низькі побічні ефекти, ніж сполуки, відомі з рівня техніки.

Було виявлено, що сполуки загальної формули I являються антагоністами метаботропних глутаматних рецепторів. Сполуки формули I відрізняються тим, що мають корисні терапевтичні властивості. Вони можуть застосовуватись при лікуванні або профілактиці розладів, обумовлених дисфункцією рецептора mGluR₅.

У центральній нервовій системі (ЦНС) передача сигналу відбувається завдяки взаємодії нейротрансмітеру, який виділяється нейроном, з нейрорецептором.

Глутамат є головним збуджувальним нейротрансмітером у мозку та відіграє виключну роль у різноманітних функціях центральної нервової системи (ЦНС). Глутамат-залежні чутливі рецептори розподіляються на дві основних групи. Перша група, так звані іонотропічні рецептори, утворюють ліганд-регульовані іонні канали. Метаботропні глутаматні рецептори (mGluR) належать до другої групи та, крім того, вони належать до сімейства рецепторів, зв'язаних з G-білком.

У теперішній час, відомі вісім різних членів mGluR, та деякі з них навіть розподіляються на підгрупи. Згідно з гомологією їх послідовностей, механізмів сигнальної трансдукції та селективності агоністів, ці вісім рецепторів можна розподілити на три підгрупи: mGluR₁ та mGluR₅ належать до підгрупи I, mGluR₂ та mGluR₃ належать до підгрупи II, mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇ та mGluR₈ належать до підгрупи III.

Ліганди метаботропних глутаматних рецепторів, що належать до першої групи, можуть застосовуватися для лікування або профілактики гострих та/або хронічних неврологічних розладів, таких як психоз, епілепсія, шизофренія, хвороба Альцгеймера, когнітивні розлади та дефекти пам'яті, а також хронічної та гострої болі.

Іншими виліковними синдромами у зв'язку з цим являються обмежена функція мозку, що спричинена операціями шунтування мозку або трансплантатами, недостатнє кровопостачання мозку, ушкодження спинного мозку, ушкодження голови, гіпоксія, що викликана вагітністю, зупинка серця та гіпоглікемія. Наступні виліковні синдроми - ішемія, хорея Гентингтона, аміотрофічний латеральний склероз (АЛС), деменція, спричинена СНІДом, ушкодження ока, ретинопатія, ідіопатичний паркінсонізм або паркінсонізм, спричинений лікарськими препаратами, а також стани, що приводять до функціональних розладів, спричинених недостатністю глутамату, такі як, наприклад, спазми м'язів, судороги, мігрень, нетримання сечі, нікотинна залежність, наркотична залежність, тривожність, блювота, дискінезія та депресія.

Розлади, що спричинені повністю або частково дисфункцією mGluR₅, - це, наприклад, гострі, травматичні та хронічні дегенеративні процеси нервової системи, такі як хвороба Альцгеймера, старече слабоумство, хвороба Паркінсона, хорея Гентингтона, аміотрофічний латеральний склероз та розсіяний склероз, психіатричні хвороби, такі як шизофренія та тривожність, депресія, біль та наркотична залежність [Expert Opin. Trier. Patents (2002), 12, (12)].

Селективні антагоністи mGluR₅, головним чином, застосовуються для лікування тривожності та болю.

Даний винахід стосується сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних солей, вище згаданих сполук як фармацевтично активних речовин та їх виготовлення.

Даний винахід також стосується способу виготовлення сполуки загальної формули I за загальними методиками, як вже указано, для сполук формули I.

Разом з тим, даний винахід стосується також лікарських препаратів, що містять одну або більше сполук за даним винаходом та фармацевтично прийнятні наповнювачі для лікування або профілактики розладів, спричинених дисфункцією рецептора mGluR₅, таких як гострі та/або хронічні неврологічні порушення, зокрема, тривожність та хронічний або гострий біль.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки за даним винаходом, а також її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарських препаратів для лікування або профілактики розладів, спричинених дисфункцією рецептора mGluR₅, як вже указано.

Наступні тлумачення загальних термінів використовуються у даному описі незалежно від того, чи вживаються дані терміни окремо або у словосполученні. Термін "нижчий алкіл", що використовується у даному описі, означає залишки нерозгалуженого або розгалуженого насиченого вуглеводню з 1-6 атомами вуглецю, переважно, з 1-4 атомами вуглецю, такі як метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, n-бутил, t-бутил та т. п.

Вираз "нижчий алкокси" означає залишок нижчого алкілу у значенні наведеного вище терміна, приєднаний через атом кисню. Приклади залишків "нижчого алкокси" включають метокси, етокси, ізопропокси та т. п.

Вираз "галоген" означає фтор, хлор, бром та йод.

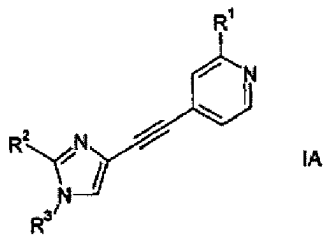
"Арил" представляє ароматичну карбоциклічну групу, що містить одно окреме кільце, або одно або більше конденсованих кілець, серед яких, щонайменше, одно кільце являється ароматичним. Переважно, арильною групою є феніл.

Вираз "гетероарил" відноситься до ароматичного 5- або 6-членного кільця, що містить один або більше гетероатомів, вибраних з азоту, кисню або сірки. Переважно, гетероатоми вибрані з азоту. Прикладами таких гетероарильних груп є піридиніл, піразиніл, піримідиніл або піридазиніл.

Вираз "циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу, що містить 3-12 атомів вуглецю, переважно, 3-6 атомів вуглецю.

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" означає будь-яку сіль, похідну від неорганічної або органічної кислоти або основи.

Формулою I також охоплені сполуки загальної формули IA:



де

R¹ означає галоген;

R² означає нижчий алкіл;

R³ означає арил або гетероарил, який необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, нижчий алкіл, нижчий алкіл-галоген, ціано, NR'R'' або 1-морфолініл, або 1-піролідинілом, необов'язково заміщеним (CH₂)_{0,1}OR, або піперидинілом, необов'язково заміщеним (CH₂)_{0,1}OR, або 1,1-діоксо-тіоморфолінілом, або

піперазинілом, необов'язково заміщеним нижчим алкілом або (CH₂)_{0,1}-циклоалкілом;

R - гідроген, нижчий алкіл або (CH₂)_{0,1}-циклоалкіл;

R', R'' - незалежно один від одного, гідроген, нижчий алкіл, (CH₂)_{0,1}-циклоалкіл або (CH₂)_nOR;

n - 1 або 2;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважно, сполуки формули I та IA є таким, де R¹ являється хлором або фтором.

Особливо переважним є те, що сполуки з групи, де R³ є незаміщеним або заміщеним гетероарилом, у якому замісник вибраний з фтору, CF₃ та нижчого алкілу, наприклад, наступні сполуки:

2-[4-(2-хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-4-трифторметил-піримідин,

2-[4-(2-хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-піразин,

2-[4-(2-хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-6-трифторметил-піридин,

3-[4-(2-хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-5-фтор-піридин,

4-[4-(2-хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-2-трифторметил-піримідин,

2-[4-(2-хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-6-метил-4-трифторметил-піридин або

2-[4-(2-хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-5-метил-піридин.

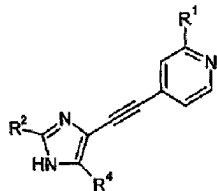
Особливо переважними є наступні сполуки цієї групи, де R³ - арил, заміщений одним або більше атомами

галогену, наприклад, такі сполуки:

2-хлор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин,
2-фтор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин,
2-хлор-4-[1-(3,5-дифтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин,
2-хлор-4-[1-(3,5-дифтор-феніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин,
або 2-хлор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин.

Сполуки формули I або IA за даним винаходом можуть бути виготовленими, переважно, способом, що включає реакцію

(a) сполуки формули II

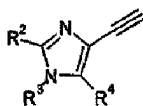


де R¹, R² та R⁴ - визначені вище,
із сполукою формули III

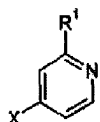
R³-Z,

де R³ - визначено вище, та Z - галоген або B(OH)₂; або

(b) сполуки формули IV

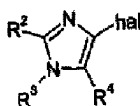


де R², R³ та R⁴ - визначені вище,
із сполукою формули V

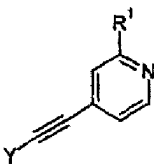


де R¹ - визначено вище, та X - галоген; або

(c) сполуки формули VI



де R², R³ та R⁴ - визначені вище, та hal - галоген,
із сполукою формули VII



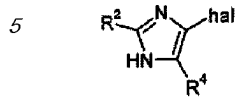
де R¹ - визначений вище, та Y - триметилсиліл або гідроген.

Реакція, що описана в (a), може бути здійснена за стандартними методиками, наприклад, арилуванням сполуки формули II з використанням ароматичної боронової кислоти та міді у якості каталізатора у розчиннику, такому як дихлорметан або тетрагідрофуран [див., наприклад, Colmann et al., Org. Lett. 2: 1233 (2000)], або нагріванням сполуки формули II та сполуки формули III, де Z являється галогеном, з основою, такою як карбонат калію або карбонат цезію, у розчиннику, такому як диметилформамід, або з застосуванням паладієвого каталізатора за методикою, описаною Buchwald [див., наприклад, Приклад 8; Buchwald et al., Tetrahedron Lett. 40: 2657(1999)]. Реакція, що описана в (b), може бути здійснена як синтез Соногашира сполуки формули IV та сполуки формули V у присутності, наприклад, CuI, (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N у розчиннику, такому як тетрагідрофуран або диметилформамід [Sonogashira et al., Synthesis 777 (1977)]. У одному варіанті здійснення X у сполуці формули V являється бромом або йодом. Реакція, що описана в (c), вище, може бути здійснена, наприклад, у присутності CuI, (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N, n-Bu₄F у розчиннику, такому як тетрагідрофуран або диметилформамід.

Сіль може бути отримана за стандартними методиками, що відомі фахівцям цієї галузі.

Сполуки формули II, IV, VI та VII є новими, а також є прикладом здійснення даного винаходу.

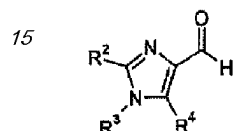
Сполуки формули III та V комерційно доступні або їх виготовлення відомо фахівцям цієї галузі.
Сполуки формули II можуть бути виготовленими реакцією сполуки формули VIII



де R² та R⁴ мають значення, що вказані вище, та hal є галогеном,
із сполукою формули VII, як зазначено вище.

Сполуки формули VIII можуть бути виготовленими, як описано, наприклад, у Cliff та Pyne [Synthesis 681-682 (1994)].

Сполуки формули IV можуть бути виготовленими реакцією сполуки формули IX



де R², R³ та R⁴ мають значення, що вказані вище,
з диметил(1-діазо-2-оксопропіл)фосфонатом, як описано у Ohira [Synth. Comm. 19:561-564(1989)].

Сполуки формули VI можуть бути виготовленими реакцією сполуки формули VIII, як зазначено вище, із сполукою формули X



де R³ має значення, що вказані вище, та Z - галоген або B(OH)₂.

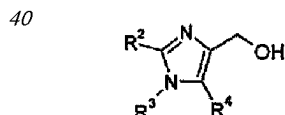
Реакція може являти собою арилування сполуки формули VIII або застосуванням ароматичної боронової кислоти (сполука формули X) та міді у якості каталізатора у розчиннику, такому як дихлорметан або тетрагідрофуран, у атмосфері кисню [див., наприклад, Colmann et al., Org. Lett. 2: 1233 (2000)], або нагріванням з R³-Z, якщо Z - галоген, з основою, такою як карбонат калію або карбонат цезію у розчиннику, такому як диметилформамід, або з застосуванням паладієвого каталізатора за методикою, описаною Buchwald [див., наприклад, Приклад 8; Buchwald et al., Tetrahedron Lett. 40: 2657 (1999)].

Сполуки формули VII можуть бути виготовленими реакцією сполуки формули V, як зазначено вище, із сполукою формули XI



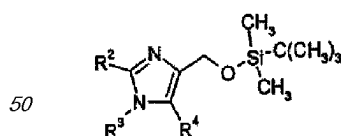
Реакція може відбуватися як синтез Соногашира у присутності, наприклад, CuI, (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N у розчиннику, такому як тетрагідрофуран або диметилформамід [Sonogashira et al., Synthesis 777 (1977)].

Сполуки формули IX можуть бути отримані окисненням сполуки формули XII



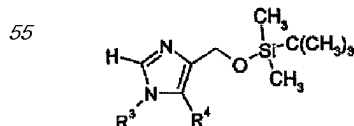
за методиками, що відомі фахівцям цієї галузі.

Сполуки формули XII можуть бути отримані усуванням захисних груп сполуки формули XIII



за методиками, що відомі фахівцям цієї галузі.

Сполуки формули XIII можуть бути отримані алкілуванням сполуки формули XIV



з алкілувальним агентом формули XVa

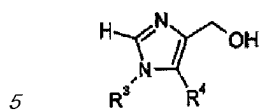
R²-hal

за методиками, що відомі фахівцям цієї галузі.

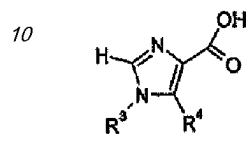
Вихідні сполуки формули XVa комерційно доступні.

Сполуки формули XIV можуть бути отримані реакцією сполуки формули XV

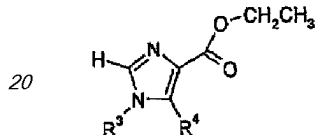
65



з трет-бутилдиметилсилілхлоридом за методиками, що відомі фахівцям цієї галузі.
Сполуки формули XV можуть бути отримані реакцією сполуки формули XVI

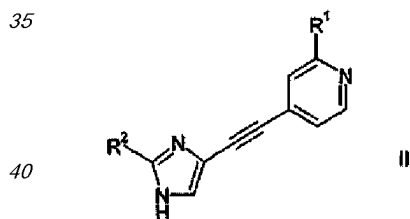


15 з відновлювальним агентом за методиками, що відомі фахівцям цієї галузі.
Сполуки формули XVI можуть бути отримані гідролізом сполуки формули XVII



за методиками, що відомі фахівцям цієї галузі.
Сполуки формули XVII можуть бути отримані реакцією сполуки формули XVIII

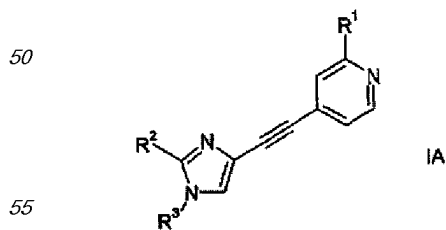
25 R^3-NH_2
з, наприклад, триетил ортоформіатом, етилнітро ацетатом, льодяною оцтовою кислотою та порошком заліза за методиками, що відомі фахівцям цієї галузі.
Сполуки формули XVIII комерційно доступні.
Сполуки загальної формули IA, I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути виготовлені за двома
30 загальними методиками, які описані нижче схемою 1 для сполук, де R^1 - хлор, R^2 - метил, R^3 - 4-трифторметил-піримідин-2-іл (див. Приклад 3), та схемою 2 для сполук, де R^1 - хлор, R^2 - метил та R^3 - 4-фтор-феніл (див. Приклад 1), але методики, що описані нижче, придатні для усіх сполук формул I та IA:
а) реакція сполуки формули



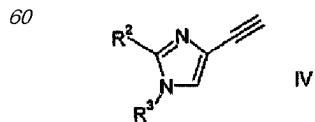
із сполукою формули

45 R^3-Z III

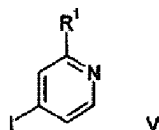
де R^3 визначено вище, та Z - галоген або $B(OH)_2$, для отримання сполуки формули



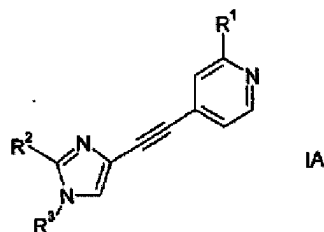
де R^1 , R^2 та R^3 описані вище, та паї - переважно хлор або фтор, або
б) реакція сполуки формули



із сполукою формули



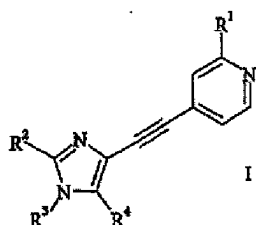
до отримання сполуки формули



де R¹, R² та R³ описані вище, та, якщо бажано,
якщо R⁴ не являється гідрогеном,
с) реакція сполуки формули IA із сполукою формули:

R⁴-Hal IV

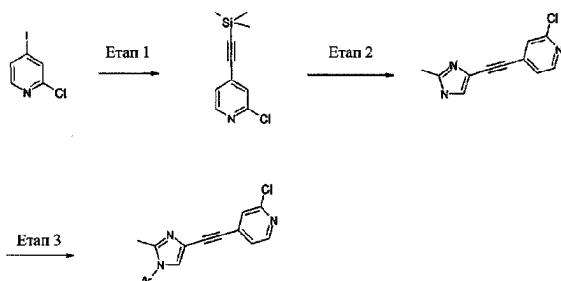
до отримання сполуки формули



де R¹, R², R³ та R⁴ описані вище, та, якщо бажано,
перетворення отриманих сполук у фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.
Методика 1 описана схемою 1.

Вихідні речовини являються відомими сполуками, або можуть бути отримані за методиками, відомими у цій галузі.

Схема 1



Етап 1:

2-Хлор-4-йод-піридин розчинили у тетрагідрофурани (THF) та триетиламіні. Після цього з розчину видалили кисень. Додали трифенілфосфін та bis(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом приблизно 1 години. Додали йодид міді (I) та триметилсилілацетилен. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Після загальноприйнятої обробки отримали бажаний продукт - 2-хлор-4-триметилсиланілетиніл-піридин. Даний матеріал застосовували без подальшої очистки у наступному етапі.

Етап 2:

Розчин 1: 2-хлор-4-триметилсиланілетаніл-піридин та 5-йод-2-метил-1H-імідазол, (синтез: M.D. Cliff, S.G. Rупе, Synthesis 1994, 681-682) розчинили в THF та диметилформаміді (DMF). Після цього з розчину видалили кисень.

Розчин 2: Трифенілфосфін, bis(трифенілфосфін)-паладій(II)хлорид, йодид міді (I) та триетиламін розчинили в THF. Після цього з розчину видалили кисень.

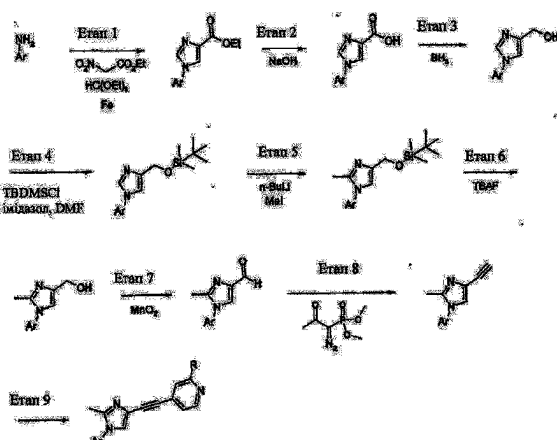
Розчин 2 нагріли до 40°C та додали по краплях розчин 1. Реакційну суміш нагріли до приблизно 60°C та додали по краплях розчин фторид тетрабутиламонію. Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Після загальноприйнятої обробки отримали бажаний продукт - 2-хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридин.

Етап 3:

2-Хлор-4-(2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл)-піридин розчинили у диметил формаміді. Додали карбонат калію та 2-хлор-4-трифторметил-піримідин та реакційну суміш збовтували при приблизно 80°C протягом ночі. Отримали 2-[4-(2-хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-4-трифторметил-піримідин.

Методика 2 описана схемою 2.

Схема 2



де TBAF - тетрабутиламмонію фторид.

Етап 1

4-Фторанілін змішали при кімнатній температурі з триетил ортоформіатом, етилнітро ацетатом та льодяною оцтовою кислотою. Реакційну суміш дефлегмували з механічним перемішуванням протягом приблизно 2 годин. Ще додали триетил ортоформіату та льодяної оцтової кислоти. Під час дефлегмації до реакційної суміші додали порошок заліза трьома порціями приблизно за 8 годин. Додали етил ацетат та дефлегмацію продовжили. Неочищений продукт - етиловий ефір 1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбоксильної кислоти застосовували без подальшої очистки у наступному етапі.

Етап 2:

Неочищений етиловий ефір 1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбоксильної кислоти розчинили у діоксані та розчині гідроксиду натрію. Реакційну суміш дефлегмували протягом приблизно 2 годин. Додали деревне вугілля та дефлегмування продовжили. Отримали бажану сполуку - 1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбоксильну кислоту.

Етап 3:

1-(4-Фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбоксильну кислоту розчинили у THF. По краплях додали комплекс боргідрид-тетрагідрофуран у THF. Реакційну суміш дефлегмували 2 години та збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш охолодили до 0°C та по краплях додали метанол. Розчинники випарили, залишок розчинили у HCl та дефлегмували протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолодили до 0°C та по краплях додали розчин гідроксиду натрію. Отримали бажану сполуку - [1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-іл]-метанол.

Етап 4:

[1-(4-Фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-іл]-метанол розчинили у DMF. Додали імідазол та трет-бутилдиметил хлорсилан. Реакційну суміш збовтували приблизно при 45°C протягом ночі. Отримали бажану сполуку - 4-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол.

Етап 5:

4-(трет-Бутил-диметил-силанілоксиметил)-1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол розчинили у THF та охолодили до -78°C. По краплях додали n-бутил літій у гексані. Реакційну суміш нагріли до -25°C, витримали при -25°C 10 хвилин та потім знов охолодили до -78°C. По краплях додали йодметан. Реакційну суміш повільно нагріли до кімнатної температури та збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Отримали бажану сполуку - 4-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол.

Етап 6:

4-(Трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол розчинили у THF. Додали тетрабутил амонійфторид у THF та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Отримали бажану сполуку - [1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-іл]-метанол.

Етап 7:

[1-(4-Фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-іл]-метанол розчинили у метилен хлориді. Додали оксид марганцю (IV) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі 3 дні. Суспензію відфільтрували крізь фільтр Dicalite Speed Plus та отримали бажану сполуку - (4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-карбальдегід.

Етап 8:

Диметилловий ефір (1-діазо-2-оксо-пропіл)-фосфокислоти розчинили у метанолі. Додали карбонат калію. По краплях при кімнатній температурі додали розчин 1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-карбальдегіду у метанолі. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Отримали бажану сполуку - 4-етил-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол.

Етап 9:

2-Хлор-4-йодпіридин розчинили у THF. З ємності з сумішшю відкачали повітря та кілька разів заповнили аргонном для видалення кисню з розчину. Додали трифенілфосфін та bis(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додали йодид міді (I) та 4-етиніл-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Отримали бажану сполуку - 2-хлор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I можна легко отримати за відомими методиками, враховуючи природу реагуючих до утворення солі речовин. Для утворення фармацевтично прийнятних солей основних сполук формули I придатні неорганічні або органічні кислоти, такі як, наприклад, хлороводнева, бромоводнева, сірчана, азотна, фосфорна або лимонна, мурашина, фумарова, малеїнова, оцтова, бурштинова, виннокам'яна, метансульфо кислота, р-толуолсульфо кислота та т. п. Для утворення фармацевтично прийнятних солей кислотних сполук придатні сполуки, які містять лужні метали або лужноземельні метали, наприклад, натрій, калій, кальцій, магній або подібні, основні аміни або основні амінокислоти.

Як вже було зазначено вище, сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі являються антагоністами метаболічного глутаматного рецептора та можуть застосовуватись при лікуванні або профілактиці розладів, спричинених дисфункцією рецептора mGluR₅, таких як гострі та/або хронічні неврологічні розлади, когнітивні порушення та дефекти пам'яті, а також гострий та хронічний біль. Виліковними неврологічними розладами являються, наприклад, епілепсія, шизофренія, тривожність, гострі, травматичні або хронічні дегенеративні процеси нервової системи, такі як хвороба Альцгеймера, стареча деменція, хорея Гентінгтона, АЛС, розсіяний склероз, деменція, спричинена СНІДом, ушкодження ока, ретинопатія, ідіопатичний паркінсонізм або паркінсонізм, спричинений лікарськими препаратами, а також стани, що призводять до функціональних розладів, спричинених недостатністю глутамату, такі як, наприклад, спазми м'язів, судороги, мігрень, нетримання сечі, алкогольна залежність, нікотина залежність, психози, наркотична залежність, тривожність, блювота, дискінезія та депресія. Іншими виліковними синдромами у зв'язку з цим являються обмежена функція мозку, що спричинена операціями шунтування мозку або трансплантатами, недостатнє кровопостачання мозку, ушкодження спинного мозку, ушкодження голови, гіпоксія, що викликана вагітністю, зупинка серця та гіпоглікемія.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі головним чином застосовуються як анальгетики. Виліковні види білю включають біль при запаленні, такому як артрит та ревматоїдна хвороба, васкуліт, невропатичний біль, такий як тригемінальна або герпетична невралгія, діабетичний невропатичний біль, каузалгія, гіпералгезія, тяжкий хронічний біль, післяопераційний біль та біль, пов'язаний з різними станами, такими як рак, ангіна, ренальна або печіночна колька, менструація, мігрень та подагра.

Фармацевтичну активність сполук тестували з використанням наступних способів.

Для підтвердження експериментів, кДНК, що кодує mGlu_{5a} рецептор людини, тимчасово трансфектували до клітин, що містять EBNA (ядерний антиген вірусу Епштейна-Бара), за методикою, описаною Schlaeger та Christensen [Cytotechnology 15: 1-13 (1998)]. Гомогенати клітинних мембран зберігали при -80°C до дня експерименту, потім після відтавання гомогенати ресуспендували у гомогенізаторі типу "Політрон" у 15мМ трис-НCl, 120мМ NaCl, 100мМ KCl, 25мМ CaCl₂, 25мМ MgCl₂ - зв'язувальному буфері при pH 7,4 до фінальної концентрації - 20μг білку/у лунці.

Ізотерми насичення визначали додаванням дванадцяти концентрацій (0,04-100нМ) [³H]MPEP (2-метил-6-([3,5-3H]фенілетиніл)піридин) до цих мембран (у загальному об'ємі 200μл) протягом 1 години при 4°C. Конкурентні експерименти виконували з фіксованою концентрацією [³H]MPEP (2нМ), та значення IC₅₀ сполук, що тестували, оцінювали з використанням 11 концентрацій (0,3-10,000нМ). Інкубували протягом 1 години при 4°C.

Наприкінці інкубування мембрани фільтрували крізь уніфільтр (білий 96-луночний мікропланшет із з'єднаним GF/C фільтром, витриманим протягом 1 години у промивному буфері - 0,1% PEI (поліетиленімін), Packard BioScience, Меріден, Коннектикут) з харвестером Filtermate 96 (Packard BioScience) та тричі промили охолодженим буфером трис-НCl, 50мМ, pH 7,4. Неспецифічне зв'язування вимірювали у присутності 10 μМ MPEP. Радіоактивність на фільтрі вимірювали (3 хвилини) мікропланшетним сцинтиляційним топ-лічильником Packard з корекцією гасіння після додавання 45 μл MicroScint-40 (Canberra Packard S.A., Цюрих, Швейцарія) та струшування протягом 20 хвилин.

Для функціонального аналізу вимірювання [Ca²⁺], виконували, як раніше описували Porter та інші [Br.J. Pharmacol. 128: 13-20 (1999)], на рекомбінантних mGlu_{5a} рецепторах людини у клітинах HEK-293. Клітини офарбили з використанням барвника Fluo-4-AM (отримані від FLUKA, фінальна концентрація 0,2 μМ). Вимірювання [Ca²⁺], виконували з використанням флуориметричного аналізатора планшетів (FLIPR, Molecular Devices Corporation, Ла Джолла, Каліфорнія, США). Оцінювання антагоніста виконували після переінкубації протягом 5 хвилин з тестовими сполуками при додаванні субмаксимальної кількості агоніста.

Криві інгібування (антагонізму) побудовані за чотирьох параметровим логарифмічним рівнянням, що визначає IC₅₀, та коефіцієнтом Хілла з використання програмного продукту побудування нелінійної кривої (Xcel fit).

Для перевірки зв'язування задаються значення K, сполук, що тестуються. Значення K визначається за наступною формулою:

$$K_i = IC_{50} / [1 + L/K_d]$$

де IC₅₀ - така концентрація сполук, що тестуються, яка спричиняє 50 відсоткове інгібування конкуруючих радіоліганд ([³H]MPEP); L - концентрація радіоліганд, застосованих у перевірці зв'язування; значення K_d радіоліганд - визначається емпірично для кожної проби підготовлених мембран.

Сполуки за даним винаходом являються антагоністами рецептора mGluR_{5a}. Активність сполук формули I за даними експерименту, описаного вище, знаходиться у діапазоні $K_i < 70 \text{ нМ}$.

5	Приклад	K_i (нМ)	Приклад	K_i (нМ)
	2	23	25	40
	5	21	26	12
	6	63	28	23
	8	24	30	36
10	10	44	31	69
	18	25	33	24
	20	15	35	39
	22	26		

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватись як лікарські препарати, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів. Ці фармацевтичні препарати можуть вводитись орально, наприклад, у формі таблеток, таблеток, покритих оболонкою, драже, твердих та м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. При цьому, також може бути ефективним ректальне введення, наприклад у формі супозиторіїв, або парентеральне, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути перетворені з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними носіями для отримання фармацевтичних препаратів. Лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі та т. п. можуть бути використаними, наприклад, як носії для таблеток, таблеток, покритих оболонкою, драже та твердих желатинових капсул. Прийнятними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, полу-тверді та рідкі поліюлі та т. п.; однак, в залежності від природи активної речовини носії можуть бути не потрібні, звичайно це у випадку м'яких желатинових капсул. Прийнятними носіями для отримання розчинів та сиропів є, наприклад, вода, поліюлі, сахароза, інвертний цукор, глюкоза та т. п. Ад'юванти, такі як спирти, поліюлі, гліцерол, рослинні олії та інше, можуть використовуватись у водних розчинах водорозчинних солей сполук формули I для ін'єкцій, але, як правило, в них немає необхідності. Прийнятними носіями для супозиторіїв являються, наприклад, натуральні або гідрогенізовані олії, воски, жири, полу-рідкі або рідкі поліюлі та т. п.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, коригенти, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, агенти, що маскують смак та запах або антиоксиданти. Вони також можуть містити ще й інші терапевтично цінні речовини.

Як згадувалося раніше, об'єктами даного винаходу являються також препарати, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні солі та терапевтично інертний наповнювач, як і спосіб виготовлення таких препаратів, що дає одну або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей та, якщо бажано, одну або більше інших терапевтично цінних речовин у галеновій дозованій формі разом з одним або більше терапевтично інертними носіями.

Дозування може мінятися у широкому діапазоні та буде звичайно пристосоване до індивідуальних вимог у кожному конкретному випадку. Загалом, ефективне дозування для орального або парентерального введення складає 0,01 - 20мг/кг/день, переважною буде доза 0,1 - 10мг/кг/день для усіх описаних показань. Денна доза для дорослої людини, що важить 70кг, відповідно, знаходиться у діапазоні 0,7 - 1400мг у день, переважно, 7 - 700мг у день.

Наступні приклади дають можливість далі пояснити даний винахід:

Приклад 1

2-Хлор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин

2-Хлор-4-йодпіридин (1,39г, 5,8ммоль) розчинили у 50мл сухого THF (тетрагідрофуран). Дану суміш вакуумували та декілька разів наповнили аргонем для видалення кисню з розчину. Додали трифенілфосфін (39мг, 0,15ммоль) та bis(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (170мг, 0,24ммоль), та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додали йодид міді (I) (28мг, 0,15ммоль) та 4-етиніл-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол (970мг, 4,84ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Розчинник випарили. Залишок розчинили у 100мл води та тричі екстрагували етил ацетатом (3x100мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (циклогексан/етил ацетат/триетил амін 1:0:0 > 10:10:1 градієнт) та перекристалізували з гептану та етил ацетату. Бажаний продукт отримали у вигляді твердої білої речовини (545мг, 36%), MS: m/e=312,1 (M+H⁺).

Приклад 2

2-Фтор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин

Зазначену сполуку, MS: m/e=296,1(M+H⁺), виготовили за загальною методикою Прикладу 1 з 4-етиніл-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазолу та 2-фтор-4-йодпіридину.

Приклад 3

2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-4-трифторметил-піримідин

2-Хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридин (150мг, 0,69ммоль) розчинили у 5мл диметил формаміду. Додали карбонат калію (190мг, 1,37ммоль) та 2-хлор-4-трифторметил-піримідин (189мг, 0,66ммоль) та реакційну

суміш збовтували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш влили до 70мл води та тричі екстрагували етил ацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом натрію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт перекристалізували з діетилового ефіру, та бажану сполуку отримали у вигляді твердої білої речовини (190мг, 76%), MS: m/e=364,1 (M+H⁺).

Приклад 4

2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-піразин

Зазначену сполуку, MS: m/e=296,1 (M+H⁺), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 2-хлор-4-(2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 2-хлорпіразину.

Приклад 5

2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-6-трифторметил-піридин

Зазначену сполуку, MS: m/e=363,11 (M+H⁺), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 2-хлор-4-(2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 2-фтор-6-(трифторметил)піридину.

Приклад 6

3-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-5-фтор-піридин

Зазначену сполуку, MS: m/e=313,1 (M+H⁺), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 2-хлор-4-(2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 3,5-дифтор-піридину.

Приклад 7

2-Хлор-4-[1-(4-хлор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин

2-Хлор-4-(2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл)-піридин (150мг, 0,69ммоль) розчинили у 30мл дихлорметану. Додали порошкоподібні молекулярні сита (3 Å, 200мг), 4-хлорбензолборонову кислоту (216мг, 1,38ммоль) та [Cu(OH)TMEDA]₂Cl₂ ([Cu(OH)-N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін]₂Cl₂) (113мг, 0,24ммоль). Реакційну суміш барботували киснем 5 хвилин та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтрували крізь фільтр Dicalite Speed Plus та промили 50мл дихлорметану. Фільтрат промили 50мл води, висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (гептан/етилацетат 100:0- > 3:2 градієнт) та перекристалізували з діізопропілового ефіру. Бажану сполуку отримали у вигляді твердої білої речовини (42мг, 19%), MS: m/e=329,2 (M+H⁺).

Приклад 8

2-Хлор-4-[1-(3,4-дихлор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин

Зазначену сполуку, MS: m/e=363,7 (M+H⁺), виготовили за загальною методикою Прикладу 7 з 2-хлор-4-(2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 3,4-дихлорбензолборонової кислоти.

Приклад 9

2-Хлор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину фумарат

Етап 1: 1-(4-Фтор-феніл)-4-йод-2-ізопропіл-1Н-імідазол

Зазначену сполуку, MS: m/e=331,1 (M+H⁺), виготовили за загальною методикою Прикладу 7 з 5-йод-2-ізопропіл-1Н-імідазолу та 4-фторбензолборонової кислоти.

Етап 2: 2-Хлор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2-ізопропіл-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридину фумарат

Зазначену сполуку, MS: m/e=340,1 (M+H⁺), виготовили за загальною методикою Прикладу В, Етап 2, з 2-хлор-4-триметилсиланілетиніл-піридину та 1-(4-фтор-феніл)-4-йод-2-ізопропіл-1Н-імідазолу та кристалізацією з метанолу та 1,05еквівалент фумарової кислоти.

Приклад 10 4-[1-(4-Фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл]-піридин-2-карбонітрил

Зазначену сполуку, MS: m/e=303,1 (M+H⁺), виготовили за загальною методикою Прикладу 7 з

4-(2-метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл)-піридин-2-карбонітрилу та 4-фторбензолборонової кислоти.

4-(2-Метил-1Н-імідазол-4-ілетиніл)-піридин-2-карбонітрил

Трифенілфосфін (126мг, 0,48ммоль), bis(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (1,01г, 1,44ммоль) та триетиламін (3,65г, 10,12ммоль) розчинили у 40 мл сухого THF. Дану суміш вакуумували та кілька разів заповнили аргоном для видалення кисню з розчину. Додали 4-йод-2-метил-1Н-імідазол [Teipahedron Letters 30 (11), 1409 (1989)] (5,0г, 20,8ммоль), 4-триметилсиланілетиніл-піридин-2-карбонітрил (4,43г, 22,1ммоль) та йодид міді (I) (46мг, 0,24ммоль), суміш нагріли до 60°C. По краплях додали 1М розчин фториду тетрабутиламонію (24мл, 24,0ммоль) протягом 30 хвилин. Після додавання реакційну суміш збовтували при 60°C ще годину. Розчинник випарили. Залишок розчинили у 200мл води та тричі екстрагували з 200мл етил ацетату. Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (метанол/метилен хлорид 5:95). Бажаний продукт отримали у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,06г, 21%). MS: m/e=208,9 (M⁺).

4-Триметилсиланілетиніл-піридин-2-карбонітрил

4-Бром-2-піридинкарбонітрил [Cesko-Slovenska Farmacie 25 (5), 181 (1976)] (0,73г, 4,0ммоль) розчинили у 18мл сухого THF. Дану суміш вакуумували та заповнили аргоном кілька разів для видалення кисню з розчину. Додали трифенілфосфін (31мг, 0,12ммоль) та bis(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (141мг, 0,20ммоль) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додали йодид міді (I) (23мг, 0,12ммоль) та триметилсилілацетилен (590мг, 6,0ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Розчинник випарили. Залишок розчинили у 100мл води та тричі екстрагували 100мл етил ацетату. Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (гептан/метилен хлорид 1:2). Бажаний продукт отримали у

UVA 8088 C2

UA 8088 C2

2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-4-метокси-піримідин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=326,5$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 2-хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 2-хлор-4-метокси-піримідину.

Приклад 27

2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-5-фтор-піримідин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=314,5$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 2-хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 2-хлор-5-фтор-піримідину.

Приклад 28

4-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-2-трифторметил-піримідин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=364,5$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 2-хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 4-хлор-2-трифторметил-піримідину.

Приклад 29

2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-6-метил-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=309,5$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 2-хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 2-фтор-6-метил-піридину.

Приклад 30

2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-5-метил-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=309,5$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 2-хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридину та 2-фтор-5-метил-піридину.

Приклад 31

4-[1-(6-Хлор-піридин-3-іл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин-2-карбонітрил

Зазначену сполуку, MS: $m/e=320,0, 322,1$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 7 з 4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридин-2-карбонітрилу та 6-хлор-3-піридинілборонової кислоти.

Приклад 32

2-Хлор-4-[1-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-ізопропіл-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин

Етап 1: 2-Хлор-5-(4-йод-2-ізопропіл-імідазол-1-іл)-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=348,4$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 7 з 5-йод-2-ізопропіл-1H-імідазолу та 4-хлорпіридин-5-боронової кислоти.

Етап 2: 2-Хлор-4-[1-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-ізопропіл-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=358,1$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу В, Етап 2, з 2-Хлор-4-триметилсиланілетиніл-піридину та 2-хлор-5-(4-йод-2-ізопропіл-імідазол-1-іл)-піридину.

Приклад 33

5-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-2-циклопропіл-піридин

Етап 1: 2-Хлор-5-(4-йод-2-метил-імідазол-1-іл)-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=320,2$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 7 з 4-йод-2-метил-1H-імідазолу та 4-хлорпіридин-5-боронової кислоти.

Етап 2: 2-Хлор-5-(2-метил-4-триметилсиланілетиніл-імідазол-1-іл)-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=290,6$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу В, Етап 1, з 2-хлор-5-(4-йод-2-метил-імідазол-1-іл)-піридину та триметилсилілацетилену.

Етап 3: 2-Циклопропіл-5-(2-метил-4-триметилсиланілетиніл-імідазол-1-іл)-піридин

2-Хлор-5-(2-метил-4-триметилсиланілетиніл-імідазол-1-іл)-піридин (425мг, 1,47ммоль) розчинили у 0,4М циклопропілцинкахлориду у THF (7,33мл, 0,4М у THF) та додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (34мг, 0,03ммоль). Реакційну суміш дефлегмували протягом 16 годин та долили 50мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Суміш тричі екстрагували етил ацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (гептан/етил ацетат 100:0 -> 1:1 градієнт), та бажаний продукт отримали у вигляді а світло-жовтої твердої речовини (395мг, 91%), MS: $m/e=296,2$ ($M+H^+$).

Етап 4: 2-Хлор-4-1-(6-циклопропіл-піридин-3-іл)-2-ізопропіл-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=335,6$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу В, Етап 2, з 2-циклопропіл-5-(2-метил-4-триметилсиланілетиніл-імідазол-1-іл)-піридину та 2-хлор-4-йод-піридину.

Приклад 34

2-Хлор-4-[1-(3,5-дифтор-4-метил-феніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин

2-Хлор-4-[1-(3,5-дифтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин (200мг, 0,607ммоль) розчинили у 10мл THF та охолодили до -75°C. Додали літійдіізопропіламід (0,45мл, 0,91ммоль) та суміш збовтували протягом 15 хвилин при -75°C. Додали йодметан (0,05мл, 0,85ммоль) та перемішували протягом 2 годин при -75°C. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO_3 та екстрагували водою та етил ацетатом. Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом натрію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (гептан/етилацетат 90:10 -> 20:80 градієнт) та перекристалізацією з етил ацетату. Бажану сполуку отримали у вигляді твердої білої речовини (40мг, 19%), MS: $m/e=344,5$ ($M+H^+$).

Приклад 35

2-Хлор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=326,5$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 34 з 2-хлор-4-[1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]-піридину.

Приклад 36

2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-6-метил-4-трифторметил-піридин

Етап 1: 2-(4-Йод-2-метил-імідазол-1-іл)-6-метил-4-трифторметил-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=368,0$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу 3 з 5-йод-2-метил-1Н-імідазолу та 2-хлор-6-метил-4-(трифторметил)-піридину.

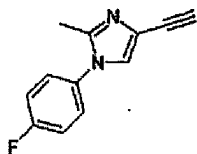
Етап 2: 2-[4-(2-Хлор-піридин-4-ілетиніл)-2-метил-імідазол-1-іл]-6-метил-4-трифторметил-піридин

Зазначену сполуку, MS: $m/e=377,2$ ($M+H^+$), виготовили за загальною методикою Прикладу В, Етап 2, з 2-хлор-4-триметилсиланілетиніл-піридину та 2-(4-йод-2-метил-імідазол-1-іл)-6-метил-4-трифторметил-піридину.

Синтез проміжних сполук

Приклад А

4-Етиніл-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол



Етап 1: 1-(4-Фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбоксильної кислоти етиловий ефір

4-Фторанілін (20,0г, 175ммоль) змішали при кімнатній температурі з триетил ортоформіатом (35,4г, 233ммоль), етилнітро ацетатом (28,5г, 210ммоль) та 4мл льодяної оцтової кислоти. Реакційну суміш дефлегмували при автоматичному перемішуванні протягом 2 годин. Ще додали триетил ортоформіату (200мл) та льодяної оцтової кислоти (200мл). Під час дефлегмування реакційної суміші трьома порціями протягом 8 годин додали порошок заліза (100г, 1,79ммоль). Додали етил ацетат (700мл) та дефлегмування продовжили ще на 2 години. Реакційну суміш відфільтрували крізь фільтр Dicalite Speed Plus та промили 500мл етил ацетату. Розчинники випарили, та неочищений продукт застосовували без подальшої очистки у наступному етапі.

Етап 2: 1-(4-Фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбоксильна кислота

Неочищений етиловий ефір 1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбоксильної кислоти (175ммоль) розчинили у 450мл діоксану та 450мл розчину 2Н гідроксиду натрію. Реакційну суміш дефлегмували 2 години. Додали деревне вугілля (Ir, Norit SA II) та дефлегмування продовжили ще 20 хвилин. Суміш гарячою відфільтрували та промили 50мл 2Н розчину гідроксиду натрію. Фільтрат обробили 550мл 2Н HCl та збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Твердий матеріал відфільтрували та висушили при 50 °C та при тиску 15мбар. Бажану сполуку отримали у вигляді грязно-білої твердої речовини (28г, 78%), MS: $m/e=205,1$ ($M-H$).

Етап 3: [1-(4-Фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-іл]-метанол

1-(4-Фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-карбоксильну кислоту (18г, 87ммоль) розчинили у 90мл сухого THF. Додали по краплях комплекс боран-тетрагідрофуран (174мл, 1М у THF, 174ммоль). Реакційну суміш дефлегмували 2 години та збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до 0°C та по краплях додали 100мл метанолу. Розчинники випарили. Залишок розчинили у 100мл 2Н HCl та дефлегмували 2 години. Потім реакційну суміш охолодили до 0°C та по краплях додали 120мл 2Н розчину гідроксиду натрію. Твердий матеріал відфільтрували та висушили при 50°C та при тиску 15мбар. Бажану сполуку отримали у вигляді твердої білої речовини (13г, 78%), MS: $m/e=193,2$ ($M+H^+$).

Етап 4: 4-(Трет-бутил-диметил-силаноксиметил) 1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол

[1-(4-Фтор-феніл)-1Н-імідазол-4-іл]-метанол (13г, 67,5ммоль) розчинили у 65мл DMF (диметилформаміді). Додали імідазол (11г, 162ммоль) та трет-бутилдиметил-хлорсилан (12,2г, 81ммоль). Реакційну суміш збовтували при 45°C протягом ночі та долили 500мл води. Водну фазу тричі екстрагували етил ацетатом (3 × 200мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили колоночною хроматографією на силікагелі (метилен хлорид/метанол 98: 2), та бажану сполуку отримали у вигляді а світло-коричневої олії (20г, 96%), MS: $m/e=291,2$ ($M-CH_3$), $m/e=249,1$ (M -трет-бутил).

Етап 5: 4-(Трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол

4-(Трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-1-(4-фтор-феніл)-1Н-імідазол (18,2г, 59,2ммоль) розчинили у 600мл сухого THF та охолодили до -78°C. По краплях додали n-бутил літій (55,5мл, 1,6М у гексані, 88,8ммоль). Реакційну суміш нагріли до -25°C, витримали при -25°C 10 хвилин та потім знов охолодили до -78°C. По краплях додали йодометан (7,4мл, 11,8ммоль). Реакційну суміш повільно нагріли до кімнатної температури та збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарили. Залишок розчинили у 300мл води та тричі екстрагували етил ацетатом (3 × 200мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили колоночною хроматографією на силікагелі (циклогексан/етил ацетат 50:50 - > 20:80 градієнт), та бажану сполуку отримали у вигляді жовтогарячої олії (14,7г, 77%), MS: $m/e=321,1$ ($M+H^+$).

Етап 6: [1-(4-Фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол-4-іл]-метанол

4-(Трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1Н-імідазол (14,7г, 45,7ммоль) розчинили у 200мл THF. Додали тетрабутил амонійфторид (91мл, 1М у THF, 91ммоль), та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарили. Залишок розчинили у 200мл води та тричі екстрагували етил ацетатом (3 × 200мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт суспендували у 150мл етил ацетату, відфільтрували та висушили. Бажану сполуку отримали у вигляді твердої білої речовини (7,16г, 76%), MS: $m/e=207,1$ ($M+H^+$).

Етап 7: 1-(4-Фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол-4-карбальдегід

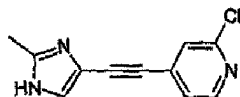
[1-(4-Фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол-4-іл]-метанол (7,16г, 34,7ммоль) розчинили у 2,3л метилен хлориду. Додали окис марганцю (IV) (26,8г, 278ммоль) та реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суспензію відфільтрували крізь фільтр Dicalite Speed Plus та промили 1л метилен хлориду. Розчинники випарили, та бажану сполуку отримали у вигляді твердої білої речовини (5,87г, 83%), MS: m/e=205,1 (M+H⁺).

Етап 8: 4-Етиніл-1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол

Диметиловий ефір (1-діазо-2-оксо-пропіл)-фосфонової кислоти (6,51г, 33,9ммоль) розчинили у 100мл метанолу. Додали карбонат калію (7,81г, 56,5ммоль). По краплях додали розчин 1-(4-фтор-феніл)-2-метил-1H-імідазол-4-карбальдегіду (5,77г, 45ммоль) у 100ммоль метанолу при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарили. Залишок розчинили у 150мл води та тричі екстрагували етил ацетатом (3×150мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом натрію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (гептан/етил ацетат 100:0- > 0:100 градієнт), та бажану сполуку отримали у вигляді твердої білої речовини (3,81г, 67%), MS: m/e=200,1 (M⁺).

Приклад В

2-Хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридин



Етап 1: 2-Хлор-4-триметилсиланілетиніл-піридин

2-Хлор-4-йод-піридин (10,0г, 41,8ммоль) розчинили у 200мл сухого THF та 17,5мл триетил аміну. Отриману суміш вакуумували та заповнили аргоном кілька разів для видалення кисню з розчину. Додали трифенілфосфін (329мг, 1,25ммоль) та bis(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (1,47г, 2,09ммоль), реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі 1 годину. Додали йодид міді (I) (239мг, 1,25ммоль) та триметилсилілацетилен (6,28г, 6,39ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарили. Залишок розчинили в 500мл води та тричі екстрагували етил ацетатом (3×500мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили хроматографією на силікагелі (циклогексан/етил ацетат 80:20). Бажаний продукт отримали у вигляді світло-коричневої полу-твердої речовини (10г, >100%). Даний матеріал застосовували без подальшої очистки у наступному етапі.

Етап 2: 2-Хлор-4-(2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл)-піридин

Розчин 1:

2-хлор-4-триметилсиланілетиніл-піридин (8,9г, чистота <100% як визначено на Етапі 1) та 5-йод-2-метил-1H-імідазол (13,24г, 64ммоль, Synthesis: M. D. Cliff, S. G. Pyne, Synthesis 1994, 681-682) розчинили у 75мл сухого THF та 20мл сухого DMF. Дану суміш вакуумували та заповнили аргоном кілька разів для видалення кисню з розчину.

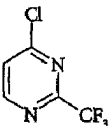
Розчин 2:

Трифенілфосфін (223мг, 0,85ммоль), B18(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (1,79г, 2,55ммоль), йодид міді (I) (81мг, 0,43ммоль) та триетил амін (8,87мл, 64ммоль) розчинили у 75мл сухого THF. Дану суміш також вакуумували та заповнили аргоном кілька разів для видалення кисню з розчину.

Розчин 2 нагріли до 40°C та по краплях додали розчин 1. Реакційну суміш нагріли до 60°C та по краплях додали розчин фторид тетрабутиламонію (1M у THF, 55мл, 55ммоль) за 45 хвилин. Реакційну суміш потім збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарили. Залишок розчинили у 200мл води та тричі екстрагували етил ацетатом (3×200мл). Об'єднані органічні екстракти висушили сульфатом магнію, відфільтрували та випарили. Неочищений продукт очистили хроматографією на силікагелі (метиленхлорид/метанол 95:5) та перекристалізували з розчину метилен хлориду та етил ацетату. Бажаний продукт отримали у вигляді світло-коричневої твердої речовини (2,89г, 31%).

Приклад С

4-Хлор-2-трифторметил-піримідин



Дану сполуку виготовили за методикою S. Inoue, A.J. Saggiomo, E.A. Nodiff, J. Org.Chem. 1961,26,4504.

Виготовлення фармацевтичної композиції

Приклад I

Таблетки наступної композиції виготовлені загальноприйнятим способом:

	мг/таблетка
Діюча речовина	100
Порошкоподібна лактоза	95
Білий кукурудзяний крохмаль	35

	Полівінілпіролідон	8
	Na карбоксиметилкрохмаль	10
	Магнію стеарат	2
5	Вага таблетки	250

Приклад II
 Таблетки наступної композиції виготовлені загальноприйнятим способом:

		мг/таблетка
10	Діюча речовина	200
	Порошкоподібна лактоза	100
	Білий кукурудзяний крохмаль	64
	Полівінілпіролідон	12
15	Na карбоксиметилкрохмаль	20
	Магнію стеарат	4
	Вага таблетки	400

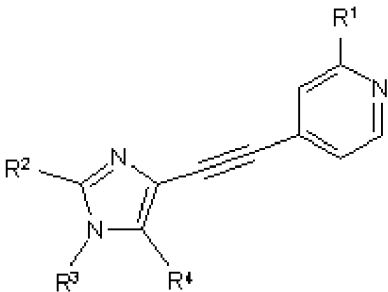
Приклад III
 Капсули наступної композиції виготовлені наступним чином:

		мг/капсула
	Діюча речовина	50
	Порошкоподібна лактоза	60
25	Мікрокристалічна целюлоза	34
	Тальк	5
	Магнію стеарат	1
	Вага наповненої капсули	150

Діючу речовину, що має прийнятний розмір часток, кристалічну лактозу та мікрокристалічну целюлозу однорідно змішали, просіяли та після того домісили тальк та магнію стеарат. Утвореною сумішшю наповнили тверді желатинові капсули прийнятного розміру.

Формула винаходу

1. Сполука загальної формули
 , (I)



де R¹ означає галоген або ціано;

R² означає C₁-C₆-алкіл;

R³ означає феніл або 5- або 6-членний гетероарил, який необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₆-алкілгалоген, ціано, C₁-C₆-алкокси, NR'R'', або

1-морфолінілом, або

1-піролідінілом, необов'язково заміщеним (CH₂)₀₋₁OR, або

піперидинілом, необов'язково заміщеним (CH₂)₀₋₁OR, або

1,1-діоксотіоморфолінілом, або

піперазинілом, необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом або (CH₂)₀₋₁-C₃-C₆-циклоалкілом;

R - гідроген, C₁-C₆-алкіл або (CH₂)₀₋₁-C₃-C₆-циклоалкіл;

R', R'' - незалежно один від одного, гідроген, C₁-C₆-алкіл, (CH₂)₀₋₁-C₃-C₆-циклоалкіл або (CH₂)_nOR;

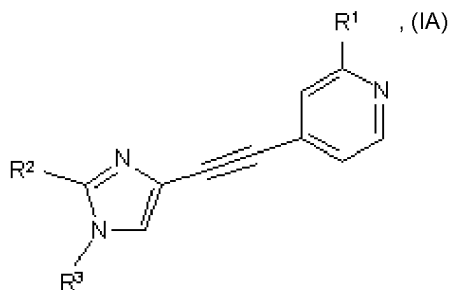
n - 1 або 2;

R⁴ - гідроген, C(O)H, CH₂R⁵, де R⁵ - гідроген, OH, C₁-C₆-алкіл або C₃-C₁₂-циклоалкіл,

а також її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1 загальної формули IA

65



де R^1 означає галоген;

R^2 означає C_1 - C_6 -алкіл;

R^3 означає феніл або 5- або 6-членний гетероарил, який необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкілгалоген, ціано, $NR'R''$, або 1-морфолінілом, або

1-піролідінілом, необов'язково заміщеним $(CH_2)_{0-1}OR$, або

піперидинілом, необов'язково заміщеним $(CH_2)_{0-1}OR$, або

1,1-діоксотіоморфолінілом, або

піперазинілом, необов'язково заміщеним C_1 - C_6 -алкілом або $(CH_2)_{0-1}-C_3-C_6$ -циклоалкілом;

R - гідроген, C_1 - C_6 -алкіл або $(CH_2)_{0-1}-C_3-C_6$ -циклоалкіл;

R' , R'' - незалежно один від одного, гідроген, C_1 - C_6 -алкіл, $(CH_2)_{0-1}-C_3-C_6$ -циклоалкіл або $(CH_2)_nOR$;

n - 1 або 2;

а також її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука формули I за п. 1, де R^1 - хлор або фтор.

4. Сполука формули I за п. 3, де R^3 - незаміщений або заміщений 5- або 6-членний гетероарил, та замісник вибраний з фтору, CF_3 та C_1 - C_6 -алкілу.

5. Сполука формули I за п. 4, де сполуками є:

2-[4-(2-хлорпіридин-4-ілетиніл)-2-метилімідазол-1-іл]-4-трифторметилпіримідин,

2-[4-(2-хлорпіридин-4-ілетиніл)-2-метилімідазол-1-іл]піразин,

2-[4-(2-хлорпіридин-4-ілетиніл)-2-метилімідазол-1-іл]-6-трифторметилпіридин,

3-[4-(2-хлорпіридин-4-ілетиніл)-2-метилімідазол-1-іл]-5-фторпіридин,

4-[4-(2-хлорпіридин-4-ілетиніл)-2-метилімідазол-1-іл]-2-трифторметилпіримідин,

2-[4-(2-хлорпіридин-4-ілетиніл)-2-метилімідазол-1-іл]-6-метил-4-трифторметилпіридин або 2-[4-(2-хлорпіридин-4-ілетиніл)-2-метилімідазол-1-іл]-5-метилпіридин.

6. Сполука формули I за п. 3, де R^3 - феніл, заміщений одним або більше атомами галогену.

7. Сполука формули I за п. 6, де сполуками є:

2-хлор-4-[1-(4-фторфеніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин,

2-фтор-4-[1-(4-фторфеніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин,

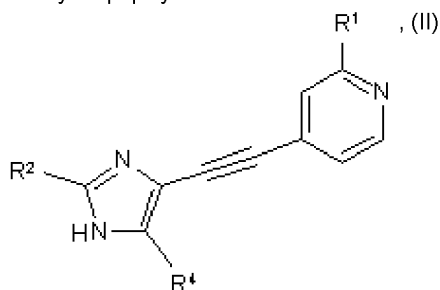
2-хлор-4-[1-(3,5-дифторфеніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин,

2-хлор-4-[1-(3,5-дифторфеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин,

2-хлор-4-[1-(4-фторфеніл)-2,5-диметил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин або

2-хлор-4-[1-(3,5-дифтор-4-метилфеніл)-2-метил-1H-імідазол-4-ілетиніл]піридин.

8. Спосіб одержання сполуки формули I, вказаної в будь-якому з пп. 1-7, при якому проводять реакцію сполуки формули II



де R^1 , R^2 та R^4 мають значення вказані в п. 1, із сполукою формули III

R^3-Z , (III)

де R^3 має значення, вказані в п. 1, та Z - галоген або $B(OH)_2$.

9. Спосіб одержання сполуки формули I за п. 8, при якому проводять перетворення отриманих сполук у фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

10. Спосіб одержання сполуки формули I, вказаної в будь-якому з пп. 1-7, при якому проводять реакцію сполуки формули IV



10



20



30



40



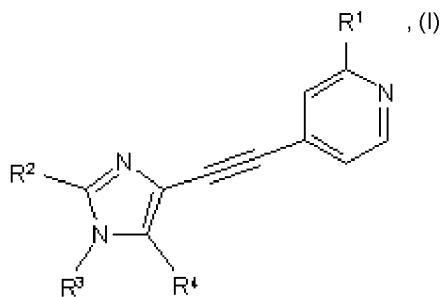
50

55



65

-20-

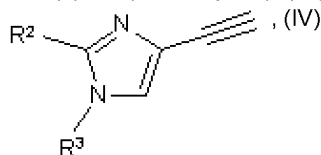


де R^1 , R^2 , R^3 та R^4 визначені вище.

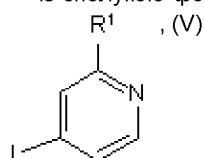
15. Спосіб одержання сполуки формули I за п. 14, при якому проводять перетворення отриманих сполук у фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

16. Спосіб одержання сполуки формули I, вказаної в будь-якому з пп. 1-7, при якому проводять

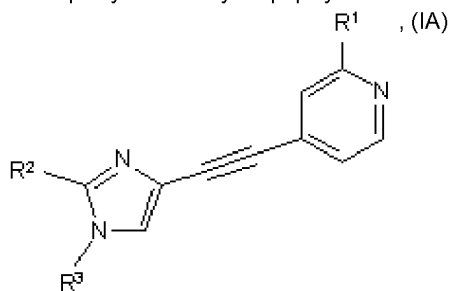
а) реакцію сполуки формули



із сполукою формули



отримують сполуки формули



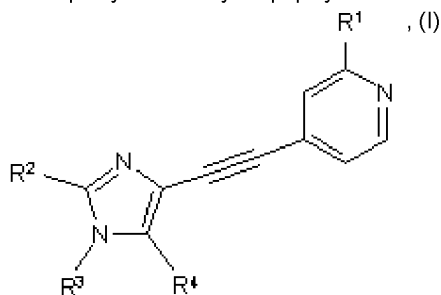
де R^1 , R^2 та R^3 визначені вище,

та якщо, бажано, якщо R^4 не є гідрогеном,

б) проводять реакцію сполуки формули IA із сполукою формули:

R^4NaI , (VI)

отримують сполуки формули



де R^1 , R^2 , R^3 та R^4 визначені вище.

17. Спосіб одержання сполуки формули I за п. 16, при якому проводять перетворення отриманих сполук у фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

18. Лікарський препарат, що містить одну або більше сполук, вказаних в будь-якому з пп. 1-7, та фармацевтично прийнятні наповнювачі для лікування та профілактики розладів, обумовлених дисфункцією рецептора $mGluR_5$.

19. Лікарський препарат за п. 18 для лікування та профілактики гострих та/або хронічних неврологічних порушень, особливо тривожності, або для лікування хронічного та гострого болю, або для лікування нетримання сечі.

20. Застосування сполуки, вказаної в будь-якому з пп. 1-7, а також її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики хвороб.

21. Застосування сполуки, вказаної в п. 20, а також її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики розладів, обумовлених дисфункцією рецептора mGluR5.

22. Застосування за п. 20 для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики гострих та/або хронічних неврологічних порушень, особливо тривожності, або для лікування хронічного та гострого болю, або для лікування нетримання сечі.

22. Застосування за п. 20 для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики гострих та/або хронічних неврологічних порушень, особливо тривожності, або для лікування хронічного та гострого болю, або для лікування нетримання сечі.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 18, 12.11.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U. 8088 C2

U A 8 0 8 8 8 C 2