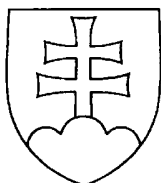


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **26. 11. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **00126615.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 12. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP01/13714**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/46166**

(11), (21) Číslo dokumentu:

840-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D233/90,
A61K 31/4164,
C07D413/04,
A61P 25/28**

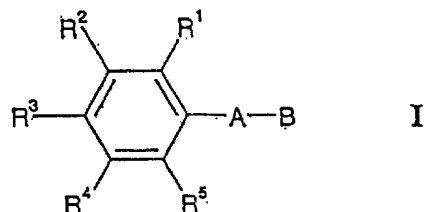
(71) Prihlasovateľ: **F.Hoffmann-La Roche AG, Basle, CH;**

(72) Pôvodca: **Mutel Vincent, Mulhouse, FR;
Peters Jens-Uwe, Grenzach-Wyhlen, DE;
Wichmann Juergen, Steinen, DE;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Fenyletenylové alebo fenyletinylové deriváty ako antagonisty glutamátového receptora**

(57) Anotácia:
Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľných solí na prípravu liečiva na liečenie alebo prevenciu chorôb sprostredkovaných receptorom mGluR5.



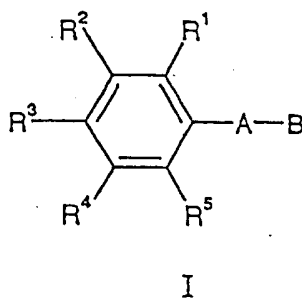
Fenyletenylové alebo fenyletynylové deriváty ako antagonisty glutamátového receptora/

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka fenyletenylových alebo fenyletynylových derivátov, ktoré sú antagonisty glutamátového receptora.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka použitia fenyletenylových a fenyletynylových derivátov všeobecného vzorca



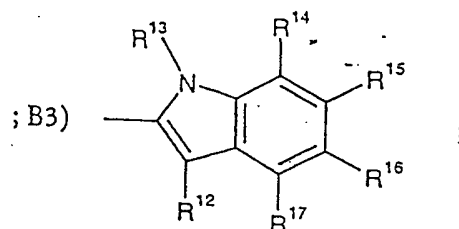
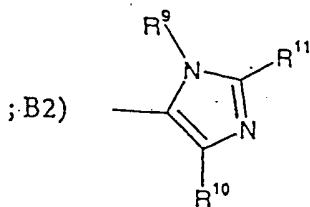
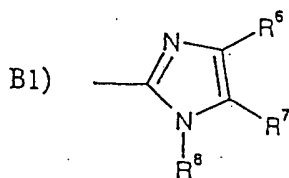
kde

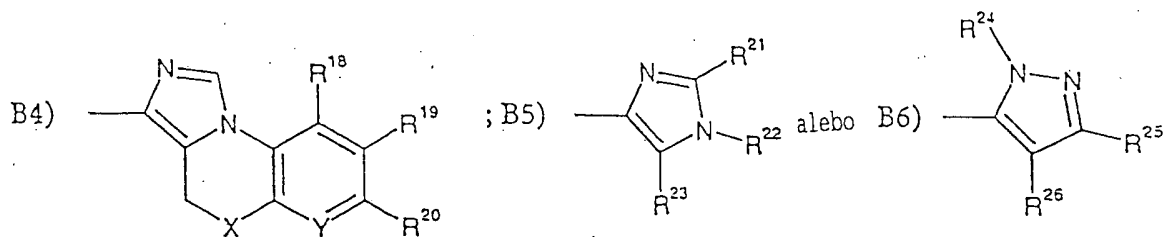
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 nezáväzne navzájom znamenajú vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén, nižšiu alkoxyskupinu, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ nižší alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými alkylovými zvyškami;

R , R' a R'' znamenajú navzájom vodík alebo nižší alkyl;

A znamená $-CH=CH-$ alebo $-C\equiv C-$; a

B znamená





kde

- R^6 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;
 R^7 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo je substituovaný nižším alkylom alebo cykloalkylom;
 R^8 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ alebo aryl;
 R^9 znamená nižší alkyl;
 R^{10} znamená vodík, nižší alkyl alebo halogén;
 R^{11} znamená vodík alebo alkyl;
 R^{12} znamená $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ nižší alkyl;
 R^{13} znamená vodík alebo nižší alkyl;
 R^{14} , R^{15} , R^{16} a R^{17} znamenajú navzájom nezávisle vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén alebo nižšiu alkoxyskupinu;
 R^{18} , R^{19} a R^{20} znamenajú navzájom nezávisle vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén alebo nižšiu alkoxyskupinu;
 R^{21} znamená vodík alebo nižší alkyl;
 R^{22} znamená vodík, nižší alkyl alebo nižší alkyl, ktorý nesie jeden alebo viac substituentov vybraných z hydroxyskupiny alebo halogénu;
 R^{23} znamená vodík, nižší alkyl, nižší alkanoyl alebo nitroskupinu;
 R^{24} , R^{25} a R^{26} znamenajú navzájom nezávisle vodík alebo nižší alkyl;
 n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;
 X je $-CH_2-$, $-O-$ alebo S ; a
 Y je $-CH=$ alebo $-N=$;
 a ich farmaceuticky prijateľných solí.

Niektoré zlúčeniny predkladaného všeobecného vzorca I sú známe zlúčeniny a sú opísané v literatúre. Napríklad syntéza 1-metyl-2-fenyletynyl-1H-imidazolu, 1-metyl-5-fenyl-etynyl-1H-imidazolu a 1-metyl-4-fenyletynyl-1H-imidazolu a rovnako syntéza zodpovedajúcich fenyletynylových derivátov je opísaná v Chem. Pharm. Bull. 1987, 35(2), 823-828. Tieto zlúčeniny sa pripravujú paládiom katalyzovanou reakciou zodpovedajúcich halogén-1,3-azolov s fenylacetylénom alebo styrénom. 1-Metyl-2-(4-metoxifenyletynyl)-1H-imidazol sa môže pripraviť ako nelineárny optický chromofor podľa Chem. Mater. 1994, 6(7), 1023-1032. Príprava 2-alkyl-5-fenyletynyl-1H-imidazol-4-karboxaldehydov ako medziproduktov na prípravu syntetizovaných imidazolov pri použití blokátorov angiotenzínu II je opísaná vo WO 91/002777. 1-Metyl-5-(2-fenyletenyl)-1H-imidazol bol tiež pripravený ako medziprodukt na syntézu heterocyklických potravinových mutagénov podľa Environ. Health Perspect. 1986, 67, 41-45.

Prekvapivo bolo zistené, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sú antagonisty metabotropného glutamátového receptora. Zlúčeniny podľa vynálezu sa vyznačujú cennými terapeutickými vlastnosťami. Môžu sa použiť pri liečbe alebo prevencii chorôb sprostredkovaných receptorom mGluR5.

V centrálnom nervovom systéme (CNS) sa prenos stimulov uskutočňuje interakciou neurotransmiteru, ktorý je vyslaný neurónom, s neuroreceptorom.

Glutamát je hlavný excitačný neurotransmitter v mozgu a hrá kľúčovú úlohu v rade funkcií centrálného nervového systému (CNS). Stimulačné receptory závislé od glutamátu sú rozdelené do dvoch hlavných skupín. Prvá hlavná skupina, menovite ionotropné receptory, tvoria iónové kanálky regulované ligandami. Metabotropné glutamátové receptory (mGluR) spadajú do druhej hlavnej skupiny a ďalej spadajú do rodiny G-proteín-spojených receptorov.

V súčasnosti je známych osem rôznych členov týchto mGluR, a niektoré z nich majú dokonca subtypy. Na základe ich sekvenčnej homológie, mechanizmov prenosu signálu a agonistovej selektivity môže byť týchto osem receptorov podrozdelených do troch podskupín:

mGluR1 a mGluR5 spadajú do skupiny I, mGluR2 a mGluR3 spadajú do skupiny II a mGluR4, mGluR6, mGluR7 a mGluR8 spadajú do skupiny III.

Ligandy metabotropných glutamátových receptorov spadajúcich do prvej skupiny môžu byť použité na liečenie alebo prevenciu akútnych a/alebo chronických neurologických chorôb, ako je psychóza, schizofrénia, Alzheimerova choroba, kognitívne choroby a poruchy pamäti a rovnako chronická a akútna bolesť.

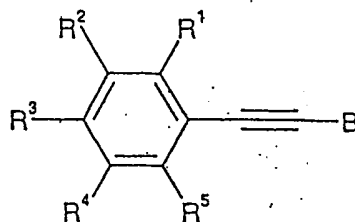
Ďalšími liečiteľnými indikáciami sú v tejto súvislosti obmedzená funkcia mozgu spôsobená by-pass operáciami alebo transplantátmi, špatným zásobovaním mozgu krvou, poraneniami miechy, poraneniami hlavy, hypoxiou spôsobenou ťarchavosťou, zástavou srdca a hypoglykémiou. Ďalšími liečiteľnými indikáciami sú Huntingtonova chorea, amyotropná laterálna skleróza (ALS), demencia spôsobená AIDS, zranenie očí, retinopatia, idiopatický parkinsonizmus alebo parkinsonizmus spôsobený medikamentmi rovnako ako stavy, ktoré vedú k funkciám s glutamátovým deficitom, ako je svalová krč, konvulzia, migréna, neschopnosť udržať moč, návyk na nikotín, návyk na opiáty, úzkosť, vracanie, dyskinéza a depresia.

Choroby, sprostredkované úplne alebo čiastočne mGluR5 sú napríklad akútne, traumatické a chronické degeneratívne procesy nervového systému, ako je Alzheimerova choroba, senilná demencia, Parkinsonova choroba, Huntingtonova chorea, amyotropná laterálna skleróza a násobná skleróza, psychiatrické

choroby, ako schizofrénia a úzkosť, depresia a bolesť. Selektívne antagonisty mGluR5 sú osobitne užitočné pri liečbe úzkosti a bolesti.

Predmetmi predkladaného vynálezu sú použitie zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľných solí na prípravu liečiva na liečbu alebo prevenciu chorôb sprostredkovaných receptorom mGluR5, nové zlúčeniny všeobecného vzorca I-A alebo všeobecného vzorca I-B, ich príprava, liečivá založené na zlúčenine podľa vynálezu a ich príprava a rovnako použitie zlúčenín všeobecného vzorca I-A alebo I-B na liečbu a prevenciu chorôb sprostredkovaných receptorom mGluR5, ako sú Alzheimerova choroba, Huntingtonova chorea, kognitívne choroby a poruchy pamäti, cerebrálna ischemia, amyotropná laterálna skleróza (ALS) a násobná skleróza, obmedzená funkcia mozgu spôsobená by-pass operáciami alebo transplantátmi, špatným zásobovaním mozgu krvou poraneniami miechy, poraneniami hlavy, hypoxiou spôsobenou ťarchavosťou, zástavou srdca a hypoglykémiou psychiatrické choroby, ako sú psychóza, epilepsia, schizofrénia a úzkosť, depresia a rovnako chronická a akútna bolesť.

Predkladaný vynález sa tiež týka, medzi inými, nových zlúčenín všeobecného vzorca



I-A

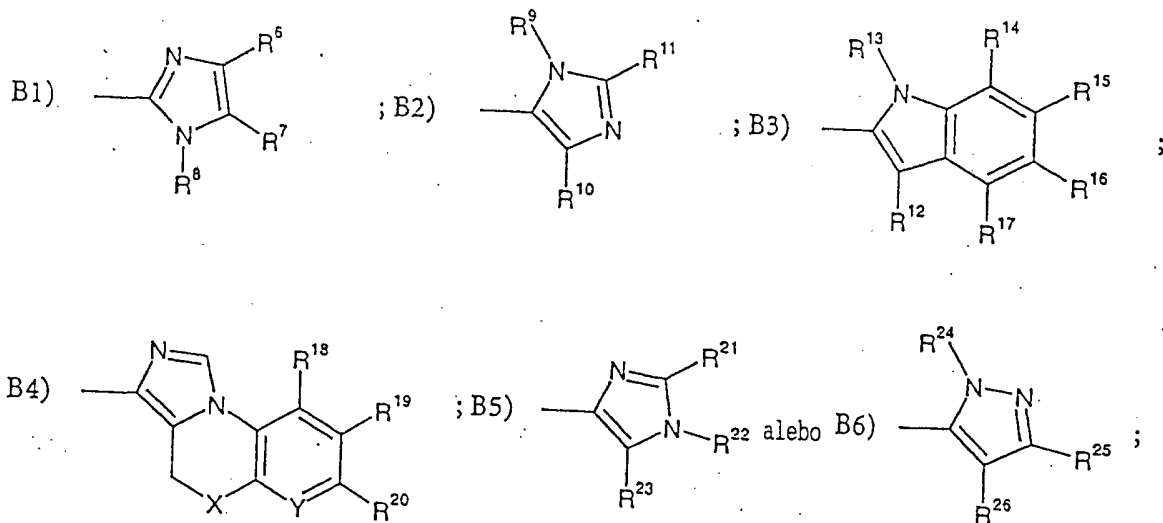
kde

R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ nezáväzne navzájom znamenajú vodík, nižší alkyl, -(CH₂)_n halogén, nižšiu alkokyskupinu, -(CH₂)_n-NRR',

$-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ nižší alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými alkylovými zvyškami;

R, R' a R" znamenajú navzájom vodík alebo nižší alkyl;

B znamená



kde

R⁶ znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;

R⁷ znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo je substituovaný nižším alkylom alebo cykloalkylom;

R⁸ znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ alebo aryl;

R⁹ znamená nižší alkyl;

R¹⁰ znamená vodík, nižší alkyl alebo halogén;

R¹¹ znamená vodík alebo alkyl;

R¹² znamená $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -nižší alkyl;

R¹³ znamená vodík alebo nižší alkyl;

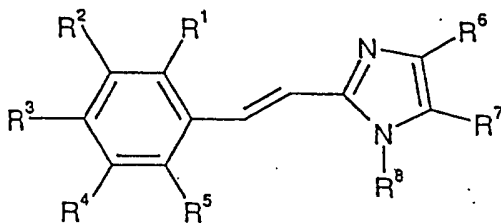
R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ a R¹⁷ znamenajú navzájom nezávisle vodík,

nižší alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén alebo nižšiu alkoxyskupinu;

R¹⁸, R¹⁹ a R²⁰ znamenajú navzájom nezávisle vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén alebo nižšiu alkoxyskupinu;

- R^{21} znamená vodík alebo nižší alkyl;
 R^{22} znamená vodík, nižší alkyl alebo nižší alkyl, ktorý nesie jeden alebo viac substituentov vybraných z hydroxyskupiny alebo halogénu;
 R^{23} znamená vodík, nižší alkyl, nižší alkanoyl alebo nitro-skupinu;
 R^{24} , R^{25} a R^{26} znamenajú navzájom nezávisle vodík alebo nižší alkyl;
 n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;
 X je $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ alebo S ; a
 Y je $-\text{CH}=\text{}$ alebo $-\text{N}=\text{}$;
a ich farmaceuticky prijateľných solí; s výnimkou
1-metyl-metyl-2-fenyletynyl-1H-imidazolu,
1-metyl-2-(4-metoxifenyletynyl)-1H-imidazolu,
1-metyl-5-fenyletynyl-1H-imidazolu, a
1-metyl-4-fenyletynyl-1H-imidazolu.

Ďalej sa predkladaný vynález týka nových zlúčenín vše-obecného vzorca



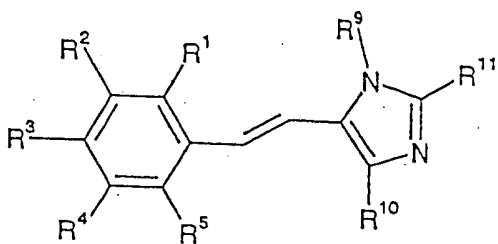
I-B-1

kde

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 nezáväzne navzájom znamenajú vodík, nižší alkyl, $-(\text{CH}_2)_n$ halogén, nižšiu alkokyskupinu, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRR}'$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})$ nižší alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými alkylovými zvyškami;
 R , R' a R'' znamenajú navzájom vodík alebo nižší alkyl;

R^6 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;
 R^7 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén,
nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný
alebo je substituovaný nižším alkylom alebo cykloalkylom;
a ich farmaceuticky prijateľných solí.

Predkladaný vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného
vzorca



I-B-2

kde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 nezáväzne navzájom znamenajú vodík, nižší
alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén, nižšiu alkokyskupinu, $-(CH_2)_n-NRR'$,
 $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ nižší alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý
je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo via-
cerými alkylovými zvyškami;

R a R' znamenajú navzájom vodík alebo nižší alkyl;

R^9 znamená nižší alkyl;

R^{10} znamená halogén; a

R^{11} znamená vodík alebo nižší alkyl;

a ich farmaceuticky prijateľných solí.

V predkladanom opise sa používajú nasledujúce definície
všeobecných výrazov, bez ohľadu či sa príslušné výrazy použí-
vajú samotné alebo v kombinácii.

Výraz "nižší alkyl" ako sa používa v predkladanom opise
znamená uhľovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťaz-

com obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka, výhodne 1 až 4 atómy uhlíka, ako je metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, terc-butyl a podobne.

Výraz "cykloalkyl" znamená nasýtenú cyklickú skupinu obsahujúcu 3 až 7 atómov uhlíka, výhodne cyklopropyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl.

Výraz "halogén" zahŕňa fluór, chlór, bróm a jód.

Výraz "nižšia alkoxykupina" znamená nižší alkylový zvyšok v zmysle hore uvedenej definície viazaný cez atóm kyslíka, ako je napríklad metoxykupina, etoxykupina, n-propoxykupina, izopropoxykupina, n-butoxykupina a podobne.

Výhodné nižšie alkanoylové skupiny sú formyl, etanoyl alebo propanoyl.

Výhodné arylové skupiny sú fenyl a naftyl.

Heteroarylové skupiny sú vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa furyl, pyrolyl, tienyl, 1H-imidazolyl, 2H-imidazolyl, 4H-imidazolyl, 1H-pyrazolyl, 3H-pyrazolyl, 4H-pyrazolyl, 1,2-oxazolyl, 1,3-oxazolyl, 1H-[1,2,4]triazolyl, 4H-[1,2,4]triazolyl, 1H-[1,2,3]triazolyl, 2H-[1,2,3]triazolyl, 4H-[1,2,3]triazolyl, [1,2,4]oxadiazolyl, [1,3,4]oxadiazolyl, [1,2,3]oxadiazolyl, 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl, [1,2,3,4]oxatriazolyl, [1,2,3,5]-oxatriazolyl, 1,3-tiazolyl, 1,2-tiazolyl, 1H-pentazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, chinolinyl a ich dihydroderiváty. Heteroarylové skupiny sú prípadne substituované nižším alkylom. Výhodné heteroarylové skupiny sú pyrolyl a [1,2,4]oxadiazolyl.

Výraz "farmaceuticky prijateľná soľ" sa týka akejkoľvek soli odvodennej od anorganickej alebo organickej kyseliny alebo

bázy, ktorá vykazuje žiadanú farmakologickú účinnosť materskej zlúčeniny.

Osobitne výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I na hore uvedené použitie, v ktorých A znamená $-C\equiv C-$ a B znamená B1.

Ďalej sú uvedené príklady takých zlúčenín:

etyvester 3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 5-metyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-(3-metoxifenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
1-metyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol,
2-(5-nitro-2-fenyletynylimidazol-1-yl)etanol,
2-fenyletynyl-1H-imidazol,
etyvester 2-(2,6-dichlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 5-metyl-1-fenyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 3,5-dimetyl-2-m-tolyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-(3-acetylaminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-[3-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)fenyletynyl]-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol,
3-cyklopropyl-5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol,
etyvester 2-(4-chlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-(4-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 2-bifenyl-4-yletynyl-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-
-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-(2-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-
-karboxylovej kyseliny,
2-(2-fluórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol,
etyvester 2-(4-aminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-
-karboxylovej kyseliny,
2-(2-chlórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol
alebo
etyvester (4,5-dichlór-2-fenyletynylimidazol-1-yl)octovej
kyseliny.

Ďalej sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I na hore
uvedené použitie kde A znamená $-C\equiv C-$ a B znamená B2.

Príkladom takej zlúčeniny je 1-metyl-5-fenyletynyl-1H-
-imidazol.

Ďalej sú na hore uvedené použitie výhodné zlúčeniny
všeobecného vzorca I, kde A znamená $-C\equiv C-$ a B znamená B3.

Príkladom takej zlúčeniny je N-[2-(5-metoxi-2-fenyl-
etylnyl-1H-indol-3-yl)etyl]acetamid.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I na hore uvedené
použitie sú tiež tie zlúčeniny, kde A znamená $-C\equiv C-$ a B zna-
mená B4.

Ďalej sú uvedené príklady takých zlúčenín:
3-fenyletynyl-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalén
alebo
3-fenyletynyl-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén.

Ďalej sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I na hore
uvedené použitie, kde A znamená $-C\equiv C-$ a B znamená B5.

Príkladmi takých zlúčenín sú:

1-chlór-3-(2-metyl-5-nitro-4-fenyletynylimidazol-1-yl)propan-2-ol,
3-metyl-5-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd,
4-fenyletynyl-1H-imidazol,
1-metyl-4-fenyletynyl-1H-imidazol alebo
1,2-dimetyl-5-nitro-4-fenyletynyl-1H-imidazol.

Tiež sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I na hore uvedené použitie, kde A znamená $-C\equiv C-$ a B znamená B6.

Príkladom takej zlúčeniny je:

1,3-dimetyl-5-fenyl-etynyl-1H-pyrazol.

Ďalej sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I na hore uvedené použitie, kde A znamená $-C=C-$.

Osobitne výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I na hore uvedené použitie, kde A znamená $-C=C-$ a B znamená B1.

Ďalej sú uvedené príklady takých zlúčenín:

4,5-diizopropyl-1-metyl-2-styryl-1H-imidazol,
2-[2-(4-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-chlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-butoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-2-[2-(4-metoxy-2,3,6-trimetylfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-2-[2-(4-metoxyfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-chlór-3-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,

2-[2-(4-etoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-[2-(2,3,4-trimetoxyfenyl)vinyl]-1H-imidazol,
2-[2-(2,4-dichlórfenyl)-vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol alebo
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-(2-p-tolylvinyl)-1H-imidazol.

Tiež sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I na hore uvedené použitie, kde A znamená $-C=C-$ a B znamená B2.

Príkladmi takých zlúčenín sú:

4-bróm-1-metyl-5-styryl-1H-imidazol alebo
1-metyl-5-styryl-1H-imidazol.

Ďalšími výhodnými objektmi predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I-A, kde B znamená B1 s výnimkou 1-metyl-2-fenyletynyl-1H-imidazolu a 1-metyl-2-(4-metoxyfenyletynyl)-1H-imidazolu.

Ďalej sú uvedené príklady takých zlúčenín:

2-(5-nitro-2-fenyletynylimidazol-1-yl)etanol,
2-fenyletynyl-1H-imidazol,
2-(2-fluórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol,
2-(2-chlórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol alebo
etylester (4,5-dichlór-2-fenyletynylimidazol-1-yl)octovej kyseliny.

Výhodnejšie sú zlúčeniny všeobecného vzorca I-A, kde B znamená B1 a R^7 znamená $(CH_2)_n-C(O)OR'$ alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný nižším alkylom alebo cykloalkylom. Osobitne výhodné sú tie zlúčeniny, kde R^7 znamená $(CH_2)_n-C(O)OR'$, kde n je 0 a R je nižší alkyl.

Príkladmi takých zlúčenín sú nasledujúce zlúčeniny:
etyvester 3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karbo-
xylovej kyseliny,
etyvester 5-metyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej
kyseliny,
etyvester 2-(3-metoxifenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-
4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-(2,6-dichlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imid-
azol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 5-metyl-1-fenyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol-4-kar-
boxylovej kyseliny,
etyvester 3,5-dimetyl-2-m-tolyletynyl-3H-imidazol-4-karbo-
xylovej kyseliny,
etyvester 2-(3-acetylaminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imid-
azol-4-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-[3-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)fenyletynyl]-3,5-di-
metyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl-
-[1,2,4]oxadiazol,
3-cyklopropyl-5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-
-yl)-[1,2,4]oxadiazol,
etyvester 2-(4-chlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-
-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-(4-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-
-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-bifenyl-4-yletynyl-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-
-karboxylovej kyseliny,
etyvester 2-(2-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-
-karboxylovej kyseliny, alebo
etyvester 2-(4-aminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-
-karboxylovej kyseliny.

Rovnako sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I-A,
kde B znamená B4.

Ďalej sú uvedené príklady takých zlúčenín:

3-fenyletynyl-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalén
alebo

3-fenyletynyl-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I-A sú tiež zlúčeniny, kde B znamená B5, s výnimkou 1-metyl-4-fenyl-etynyl-1H-imidazolu.

Príkladmi takých zlúčenín sú nasledujúce zlúčeniny:

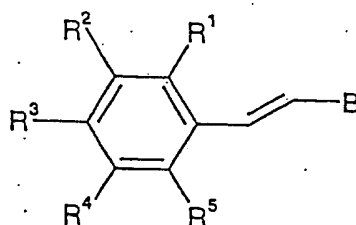
1-chlór-3-(2-metyl-5-nitro-4-fenyletynylimidazol-1-yl)propan-2-ol,

3-metyl-5-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd,

4-fenyletynyl-1H-imidazol alebo

1,2-dimetyl-5-nitro-4-fenyletynyl-1H-imidazol.

Tiež sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca



I-B.

kde R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ znamenajú nezávisle navzájom vodík, nižší alkyl, -(CH₂)_nhalogén, nižší alkoxyskupinu, -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-nižší alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo viacerými alkylovými zvyškami; a kde B znamená B1 a R⁷ znamená nižší alkyl alebo -(CH₂)_n-C(O)OR'. Osobitne výhodné sú tie zlúčeniny, kde R⁷ znamená nižší alkyl.

Príkladmi takých zlúčenín sú nasledujúce zlúčeniny:

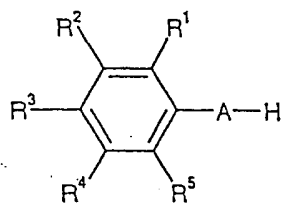
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-styryl-1H-imidazol,
2-[2-(4-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-chlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-butoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetylfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-2-[2-(4-metoxifenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-chlór-3-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-etoxifenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-[2-(2,3,4-trimetoxifenyl)vinyl]-1H-imidazol,
2-[2-(2,4-dichlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol alebo
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-(2-p-tolylvinyl)-1H-imidazol.

Ďalej sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I-B tie zlúčeniny, kde B znamená B₂ a R¹⁰ znamená halogén.

Príkladom takej zlúčeniny je 4-bróm-1-metyl-5-styryl-1H-imidazol.

Predkladané zlúčeniny všeobecného vzorca I-A a I-B a ich farmaceuticky prijateľné soli sa môžu pripraviť spôsobom, ktorý je známy v stave techniky, napríklad postupom opísaným ďalej, ktorý zahŕňa

reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



II

so zlúčeninou všeobecného vzorca

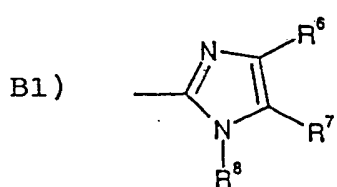


III

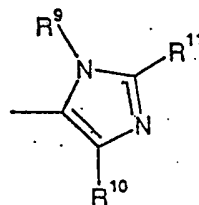
kde X znamená halogén alebo trifluórmétánsulfonyl a R^1 až R^5 majú význam uvedený hore,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I-A v prípade, že A znamená $-C\equiv C-$ a B má významy uvedené hore;

alebo za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I-B v prípade, že A znamená $-HC=CH-$ a B je



alebo B2)



kde

- R^6 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;
- R^7 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo je substituovaný nižším alkylom alebo cykloalkylom;
- R^8 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ alebo aryl;
- R^9 znamená nižší alkyl;
- R^{10} znamená halogén; a
- R^{11} znamená vodík alebo alkyl;

a keď je to žiadúce,
vykoná sa konverzia zlúčenín všeobecného vzorca I-A alebo I-B
na farmaceuticky prijateľnú soľ.

Táto reakcia je katalyzovaná paladnatými soľami.

Podľa vynálezu sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde A
znamená $-C\equiv C-$ pripraví reakciou acetylénového derivátu vše-
obecného vzorca II, napríklad etynylbenzénu s vhodnou zlúče-
ninou všeobecného vzorca III, napríklad esterom 2-bróm-3,5-
-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny. Podľa metódy
opísanej v Chem. Pharm. Bull. 1987, 35(2), 823-828, táto palá-
diom katalyzovaná C-C kondenzačná reakcia vyžaduje prítomnosť
bis(trifenylfosfín)paládium(II)chloridu, jodidu meďného a tri-
etylaminu a uskutoční sa v polárnom rozpúšťadle, ako je di-
metylformamid alebo acetonitril, pri teplote 90°C až 100°C
počas 1,5 až 3 hodín. Reakcia sa tiež môže vykonať v prítom-
nosti ekvimolárneho množstva bis(trifenylfosfín)paládium(II)-
chloridu a trifenylfosfínu a prebytku trietylaminu pri teplote
55°C počas 16 hodín.

Fenyletynylové deriváty všeobecného vzorca II sú komerčne
dostupné alebo sa môžu ľahko pripraviť metódami, ktoré sú veľmi
dobré známe v stave techniky.

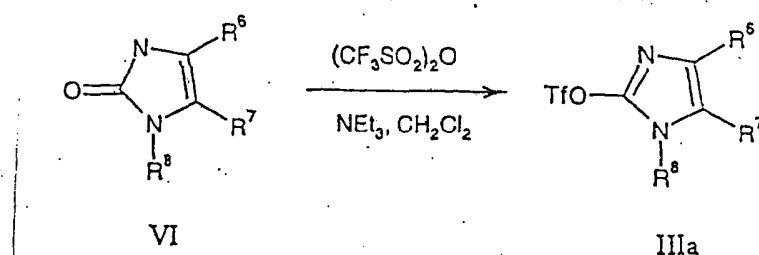
Zlúčeniny všeobecného vzorca III sú komerčne dostupné
alebo sa môžu pripraviť príslušnými metódami závisiacimi od
heterocyklického systému B.

2-Halogén-1H-imidazoly všeobecného vzorca III (B = B1) sa
pripraví podľa metód opísaných v US patente č. (USP) 4 711 962,
USP 3 341 548 a Synth. Commun. 1989, 2551-2566.

2-Trifluórmétánsulfonyl-1H-imidazoly všeobecného vzorca
IIIa sa môžu pripraviť z 2-oxo-2,3-dihydro-1H-imiazolu všeobec-
ného vzorca VI, napríklad etylesteru 5-metyl-2-oxo-1-fenyl-2,3-

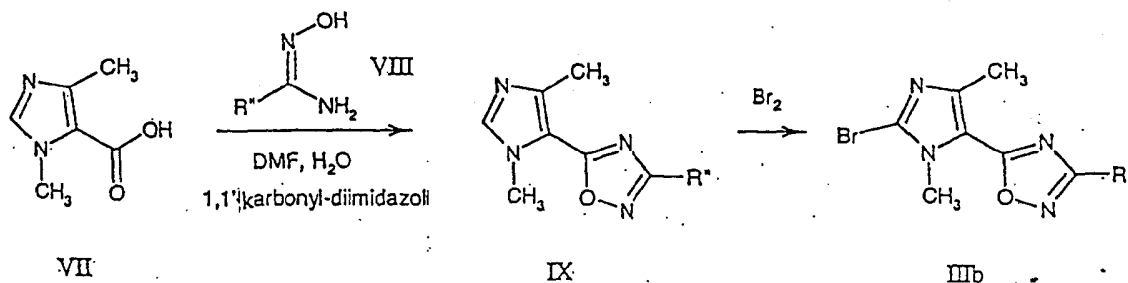
-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny, ktorý sa získa podľa metódy opísanej v USP 3 303 199. Reakcia s anhydridom kyseliny trifluórmétánsulfónovej a trietylaminom sa vykoná v dichlórmétáne pri teplote miestnosti (schéma 1, Tf = tri-fluórmétánsulfonyl).

Schéma 1



5-(2-Bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)[1,2,4]oxadiazoly všeobecného vzorca III b sa získajú reakciou 3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny VII s N-hydroxykarboxamidími vzorca VIII v prítomnosti 1,1'-karbonylimidazolu a dimetylformamidu ako rozpúšťadla a získajú sa imidazolyl[1,2,4]-oxadiazoly všeobecného vzorca IX, ktoré sa potom brómuju pri teplote miestnosti (schéma 2, R" je nižší alkyl alebo cykloalkyl).

Schéma 2



Vhodný indolový derivát vzorca III (B = B3), napríklad N-[2-(2-jód-5-metoxy-1H-indol-3-yl)etyl]acetamid sa môže získať podľa metódy opísanej v J. Labelled Compd. Radiopharm. 1997, 39, 677-684.

3-Jód-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalény a 3-jód-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalény vzorca III (B = B4) sa pripravíva analogicky k metóde opísanej v EP 0 059 390.

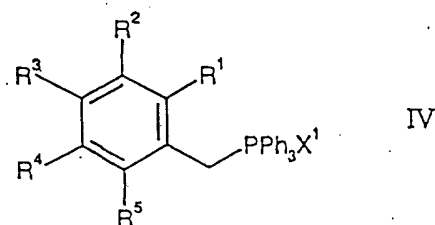
4-Halogén-1H-imidazoly vzorca III (B = B5) sa môžu pripraviť podľa metód opísaných v J. Med. Chem. 1974, 17(9), 1019-1020, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 1784 alebo Aust. J. Chem. 1987, 40(8), 1399-1413.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde B znamená skupinu B6 sa môžu pripraviť napríklad analogicky k metóde opísanej v Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.) 1983, 626-628 a v Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. 1983, 688-690.

Fenyletenylové deriváty všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť analogicky reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III s fenyletylénom všeobecného vzorca II.

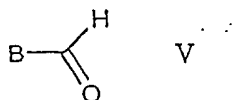
Ďalej, zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde A znamená skupinu $-C=C-$ a ich farmaceuticky prijateľné soli sa tiež môžu získať

reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca

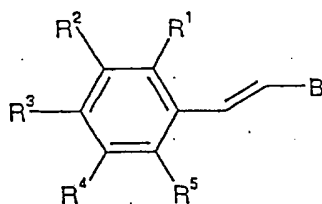


kde X^1 znamená halogén

so zlúčeninou všeobecného vzorca

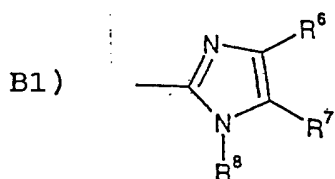


za získania zlúčeniny všeobecného vzorca

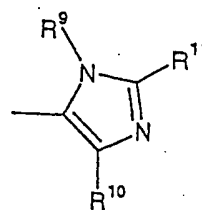


I-B

kde R^1 až R^5 majú významy uvedené v nároku 1 a B je



alebo B2)



kde

R^6 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;

R^7 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo je substituovaný nižším alkylom alebo cykloalkylom;

R^8 znamená vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ alebo aryl;

R^9 znamená nižší alkyl;

R^{10} znamená halogén; a

R^{11} znamená vodík alebo alkyl;

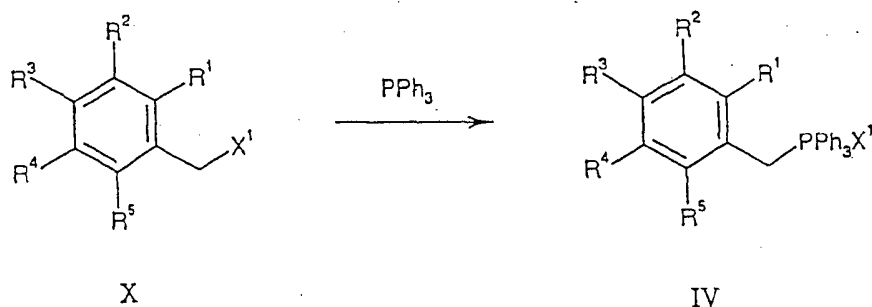
a keď je to žiadúce,

vykoná sa konverzia zlúčenín všeobecného vzorca I-B na farmaceuticky prijateľnú soľ.

Tak sa zlúčeniny všeobecného vzorca I-B získajú Wittigovou reakciou spracovaním vhodného aldehydu všeobecného vzorca I, napríklad 4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehydu s vhodným benzyltrifenylfosfóniumhalogénidom všeobecného vzorca IV, napríklad benzyltrifenylfosfóniumchloridom v prítomnosti silnej bázy, ako je alkoxid sodný, amid sodný alebo hydrid sodný.

Trifenylfosfóniové soli všeobecného vzorca IV sa pripravujú z trifenylfosfínu (PPh_3) a vhodných benzylhalogenidov X (schéma 3).

Schéma 3



Aldehydy všeobecného vzorca V sa môžu získať metódami, ktoré sú dobre známe v stave techniky. Napríklad 4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd sa pripraví analogicky s metódou, ktorá je opísaná v Inorg. Chim. Acta 1999, 296(1), 208-221 a 5-bróm-3-metyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd sa získa podľa metódy opísanej v Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 1784-1790.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I-A a I-B sa môžu ľahko pripraviť podľa známych spôsobov, pričom sa berie do úvahy povaha zlúčeniny, ktorá sa má meniť na soľ. Vhodné kyseliny na tvorbu farmaceuticky prijateľných solí bázičných zlúčenín všeobecného vzorca I sú anorganické a organické kyseliny, napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina

fosforečná alebo kyselina citrónová, kyselina mravčia, kyselina fumarová, kyselina maleínová, kyselina octová, kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová a podobne. Zlúčeniny, ktoré obsahujú alkalické kovy alebo kovy alkalických zemín, napríklad sodík, draslík, vápnik, horčík alebo podobne, bázické amíny alebo bázické aminokyseliny sú vhodné na prípravu farmaceuticky prijateľných solí kyslých zlúčenín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli sú, ako bolo uvedené hore, antagonisty metabotropných glutamátových receptorov a môžu sa použiť na liečbu alebo prevenciu chorôb sprostredkovaných receptorom mGluR5, ako akútnych a/alebo chronických neurologických chorôb, kognitívnych chorôb a deficitov v pamäti a rovnako akútnej a chronickej bolesti. Liečiteľné neurologické choroby sú napríklad epilepsia, schizofrénia, úzkosť, akútne, traumatické alebo chronický degeneratívny proces nervového systému, ako je Alzheimerova choroba, senilná demencia, Huntingtonova chorea, ALS, násobná skleróza, demencia spôsobená AIDS, poranenie oka, retinopatia, idiopatický parkinsonizmus alebo parkinsonizmus spôsobený liečivami a rovnako stavy, ktoré vedú k funkciám spôsobeným deficitom glutamátu, ako sú svalové spazmy, konvulzia, migréna, urinárna inkontinencia, závislosť od nikotínu, závislosť od opiátov, úzkosť, vracanie, dyskinéza a depresia. Ďalšie liečiteľné indikácie v tomto spojení sú zamerané na obmedzenú funkciu mozgu spôsobenú by-pass operáciou alebo transplantátmi obmedzenou dodávkou krvi do mozgu, poranením chrbtice, poranením hlavy, hypoxiou spôsobenou ťarchavosťou, srdcovou zástavou a hypoglykémiou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli sú osobitne vhodné ako analgetiká. Liečiteľné druhy bolesti zahŕňajú artritídu a reumatickú chorobu, vaskulitídu, neuropatickú bolesť ako je trigeminálna alebo herpetická neuralgia, diabetická bolestivá neuropatia, kausalgia,

hyperalgézia, vážna chronická bolesť, postoperačná bolesť a bolesť spojená s rôznymi stavmi, ako je rakovina, angína, renálna a biliárna kolika, menštruácia, migréna a dna.

Farmakologické účinky zlúčenín sa testujú pri použití nasledujúcich metód:

cDNA kódujúca potkaní receptor mGluR1 sa prechodne transfektuje do buniek EBNA pri použití postupu, ktorý opísal E. J. Schlaeger a K. Christensen (Transit gene expression in mammalian cells grown in serum-free suspension culture; Cytotechnology, 30: 71-83, 1999). Meranie $[Ca^{2+}]_i$ sa vykoná na mGlu 5a transfektovaných bunkách EBNA po inkubácii buniek s Fluo-3 AM (získané od FLUKA, 0,5 μM finálnej koncentrácie) počas 1 hodiny pri teplote 37°C a následným štvornásobným premytím so skúšobným tlmivým roztokom DMEM doplneným Hankovou soľou a 20 mM HEPES. $[Ca^{2+}]_i$ meranie sa uskutoční pri použití fluorometrického zobrazovacieho čítacieho zariadenia (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). Na hodnotenie sily antagonistov sa použije 10 μM glutamátu ako agonistu.

Inhibičné (antagonistické) krivky boli preložené s štvorparametrovou logickou rovnicou poskytujúcou IC_{50} a Hillov koeficient pri použití interaktívnej nelineárnej krivky pri použití software Origin (Microcal Software Inc., Northampton, MA, USA).

Zlúčeniny podľa vynálezu sú antagonisty receptora mGluR 5a. Zlúčeniny vykazujú aktivitu, ako je meraná v skúške opísanej hore, 10 μM alebo menšiu, typicky 2 μM alebo menšiu, ideálne 0,02 μM alebo menšiu.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené údaje špecifickej aktivity zlúčenín podľa predkladaného vynálezu:

Príkl. č.	Názov zlúčeniny	IC ₅₀ (μM)
1	Etylester 3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H- -imidazol-4-karboxylovej kyseliny	0,25
2	Etylester 5-metyl-2-fenyletynyl-3H- -imidazol-4-karboxylovej kyseliny	2,40
3	Etylester 2-(3-metoxifenyletynyl)-3,5- -dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	0,35
4	1-Metyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol	0,72
5	2-(5-Nitro-2-fenyletynylimidazol-1-yl)- etanol	2,11
6	2-Fenyletynyl-1H-imidazol	0,20
7	Etylester 2-(2,6-dichlórfenyletynyl)- -3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	10
8	Etylester 5-metyl-1-fenyl-2-fenyletynyl- -1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	<10
9	Etylester 3,5-dimetyl-2-m-tolyletynyl-3H- -imidazol-4-karboxylovej kyseliny	0,13
10	Etylester 2-(3-acetylaminofenyletynyl)- -3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	2,12
11	Etylester (2-[3-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)- fenyletynyl]-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4- -karboxylovej kyseliny	0,18
12	5-(3,5-Dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol- -4-yl)-3-metyl[1,2,4]oxadiazol	0,011
14	Etylester 2-(4-chlórfenyletynyl)-3,5-di- metyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	<10

15	Etylester 2-(4-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	0,25
16	Etylester 2-bifenyl-4-yletynyl-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	0,21
17	Etylester 2-(2-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	0,09
18	2-(2-Fluórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol	0,07
19	Etylester 2-(4-aminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny	1,53
20	2-(2-Chlórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol	1,10
21	Etylester (4,5-dichlór-2-fenyletynylimidazol-1-yl)octovej kyseliny	0,52
22	1-Metyl-5-fenyletynyl-1H-imidazol	0,22
23	N-[2-(5-Metoxý-2-fenyletynyl-1H-indol-3-yl)etyl]acetamid	0,58
24	3-Fenyletynyl-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalén	0,15
25	3-Fenyletynyl-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén	0,07
26	1-Chlór-3-(2-metyl-5-nitro-4-fenyletynylimidazol-1-yl)propan-2-ol	0,23
27	3-Metyl-5-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd	1,79
28	4-Fenyletynyl-1H-imidazol	3,36
29	1-Metyl-4-fenyletynyl-1H-imidazol	0,50
30	1,2-Dimetyl-5-nitro-4-fenyletynyl-1H-imidazol	0,02

31	1,3-Dimetyl-5-fenyletynyl-1H-pyrazol	5-10
32	4,5-Diizopropyl-1-metyl-2-styryl-1H-imidazol	1,82
33	2-[2-(4-Fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol	5-10
34	2-[2-(4-Chlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol	5-10
35	2-[2-(4-Butoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol	5-10
36	4,5-Diizopropyl-2-[2-(4-metoxý-2,3,6-trimetylfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol	5-10
37	4,5-Diizopropyl-2-[2-(4-metoxýfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol	5-10
38	2-[2-(4-Chlór-3-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol	10
39	2-[2-(4-Etoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol	10
40	4,5-Diizopropyl-1-metyl-2-[2-(2,3,4-trimetoxýfenyl)vinyl]-1H-imidazol	10
41	2-(2-(2,4-Dichlórfenyl)vinyl)-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol	10
42	4,5-Diizopropyl-1-metyl-2-(2-p-tolylvinyl)-1H-imidazol	3,25
43	4-Bróm-1-metyl-5-styryl-1H-imidazol	3,06
44	1-Metyl-5-styryl-1H-imidazol	8,0

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli môžu byť použité ako liečivá, napríklad vo forme farmaceutických prípravkov. Farmaceutické prípravky môžu byť

podávané orálne, napríklad vo forme tabliet, poťahovaných tabliet, dražé, tvrdých a mäkkých želatínových kapsúl, roztokov, emulzií alebo suspenzií. Rovnako môže byť účinné rektálne podávanie, napríklad vo forme čapíkov alebo parenterálne, napríklad vo forme injekčných roztokov.

Zlúčeniny vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli môžu byť spracované s farmaceuticky inertnými, anorganickými alebo organickými nosičmi na výrobu farmaceutických prípravkov. Laktóza, kukuričný škrob alebo jeho deriváty, talk, kyselina stearová alebo jej soli a podobné látky môžu byť napríklad použité ako nosiče v tabletách, poťahovaných tabletách, dražé a tvrdých želatínových kapsulách. Vhodnými nosičmi pre mäkké želatínové kapsuly sú napríklad rastlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a tekuté polyoly a podobne v závislosti od povahy účinnej látky však všeobecne nie sú požadované žiadne nosiče v prípade mäkkých želatínových kapsúl. Voda, polyoly, sacharóza, invertný cukor, glukóza a podobne sú napríklad vhodné nosiče na výrobu roztokov a sirupov. Adjuvansy ako sú alkoholy, polyoly, glycerol, rastlinné oleje a podobne môžu byť použité na vodné injekčné roztoky vo vode rozpustných solí zlúčenín vzorca I, ale nie je to nezbytné pravidlo. Vhodné nosiče pre čapíky sú napríklad prírodné alebo stužené oleje, vosky, tuky, polotekuté alebo tekuté polyoly a podobne.

Navyše môžu farmaceutické prípravky obsahovať konzervačné látky, solubilizátory, stabilizátory, zvlhčovadlá, emulgátory, sladidlá, farbivá, látky na zlepšenie chuti, soli na zmenu osmotického tlaku, tlmivé roztoky, maskovacie látky alebo antioxidanty. Rovnako môžu obsahovať ešte ďalšie liečebne hodnotné látky.

Ako bolo uvedené hore, liečivá obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca IA alebo IB alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a terapeuticky inertný nosič sú tiež predmetom tohto vynálezu, ďalej tiež postup výroby takých liečiv, ktorý je chara-

kterizovaný premenou jednej alebo viacerých zlúčenín vzorca IA alebo IB alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, a, pokiaľ je to potrebné, jednej alebo viacerých terapeuticky hodnotných látok, na galenické dávkové formy spolu s jedným alebo viacerými terapeuticky inertnými nosičmi.

Dávka sa môže meniť v širokom rozmedzí a bude samozrejme závisieť od individuálnych požiadaviek v každom konkrétnom prípade. Všeobecne je účinná dávka na orálne alebo parenterálne podanie medzi 0,01-20 mg/kg/deň, pričom pre všetky opísané indikácie má prednosť dávka 0,1-10 mg/kg/deň. Denná dávka je podľa toho pre dospelého človeka s telesnou hmotnosťou 70 kg v rozmedzí 0,7-1400 mg na deň, prednostne leží medzi 7 a 700 mg na deň.

Konečne ako bolo uvedené hore, predmetom vynálezu je tiež použitie zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľných solí na prípravu liečiv, najmä na liečbu alebo prevenciu chorôb sprostredkovaných receptorom mGluR5 uvedených hore.

Nasledujúce príklady sú uvedené iba na ilustráciu a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Etylester 3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

a) Etylester 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví podľa postupu, ktorý je opísaný v USP 4 711 962.

b) Etylester 3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Analogickou metódou k metóde, ktorá je opísaná v Chem. Pharm. Bull. 1987, 35(2), 823 - 828, sa 17,5 mg (0,025 mmol) bis(trifenylfosfín)paládium-II-chloridu, 2,9 mg (0,015 mmol) jodidu meďného, 60,5 mg (0,6 mmol) trietylamínu, 32,4 mg (0,3 mmol) etylbenzénu a 61,8 mg (0,25 mmol) etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny rozpustí v 1 ml DMF a zmes sa pretrepáva 3 hodiny pri teplote 90°C. Zlúčenina uvedená v názve (19,3 mg, 29%, MS: m/e = 269,3, [M+H⁺]) sa izoluje z reakčnej zmesi chromatografiou HPLC (YMC CombiPrepC18 kolóna 50x20 mm, gradient rozpúšťadla 10 - 95% CH₃CN v 0,1% TFA (vodná) počas 6 minút, λ = 230 nm, prietoková rýchlosť 40 ml/min).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ (ppm) - 1,39 (3H; t, J = 7,22 Hz), 2,51 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,35 (2H, q, J = 7,22 Hz), 4,34 - 7,40 (3H, m), 7,56 - 7,59 (2H, m).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, 25°C): δ (ppm) - 14,26, 15,78, 34,31, 60,44, 77,83, 94,86, 199,77, 121,14, 128,46, 129,48, 131,82, 134,55, 147,76, 160,58.

Príklad 2

Etylester 5-metyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

a) Etylester 2-bróm-5-metyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina sa pripraví podľa postupu, ktorý je opísaný v USP 4 711 962.

b) Etyl ester 5-metyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/E = 255,2$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etyl esteru 2-bróm-5-metyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny.

Príklad 3

Etyl ester 2-(3-metoxifenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 299,3$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etyl esteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny a 1-etynyl-3-metoxybenzénu.

Príklad 4

1-Metyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/E = 183,0$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 2-jód-1-metyl-1H-imidazolu.

Príklad 5

2-(5-Nitro-2-fenyletynylimidazol-1-yl)etanol

a) 2-(2-Jód-5-nitroimidazol-1-yl)etanol

2-(2-Jód-5-nitroimidazol-1-yl)etanol sa získa v súlade s všeobecným postupom, ktorý je opísaný v USP 3 341 548.

b) 2-(5-Nitro-2-fenyletynylimidazol-1-yl)etanol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 258,0$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 2-(2-jód-5-nitroimidazol-1-yl)etanolu.

Príklad 6

2-Fenyletynyl-1H-imidazol

a) 2-Jódimidazol

2-Jódimidazol sa pripraví v súlade s postupom, ktorý je opísaný v Synth. Commun. 1989, 19, 2551 - 2566.

b) 2-Fenyletynyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 169,4$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 2-jódimidazolu.

Príklad 7

Etyl ester 2-(2,6-dichlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 197,4$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom 1b z 1,3-dichlór-2-etynylbenzenu a etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny.

Príklad 8

Etyl ester 5-metyl-1-fenyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

a) Etylester 5-metyl-2-oxo-1-fenyl-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa získa podľa postupu, ktorý je opísaný v USP 3 303 199.

b) Etylester 5-metyl-1-fenyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zmes 492 mg (2 mmol) etylesteru 5-metyl-2-oxo-1-fenyl-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny, 846 mg (3 mmol) anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej, 303 mg (3 mmol) trietylaminu a 10 ml dichlórmétanu sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Prchavé zložky sa odparia pri zníženom tlaku a získaný zvyšok sa filtruje cez silikagél (etylacetát/hexán - 1:4 ako elučné činidlo). Po odparení rozpúšťadla pri zníženom tlaku sa získa žltý olej (463 mg). 378 mg tohto oleja, 122 mg (1,2 mmol) fenylacetylénu, 70 mg (0,1 mmol) bis(trifenylfosfín)paládium-II-chloridu, 303 mg (3 mmol) trietylaminu a 10 mg (0,05 mmol) jodidu meďného sa rozpustí v 5 ml DMF a zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote 100°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, zriedi sa 30 ml éteru, premyje sa vodou a solankou a suší sa nad MgSO_4 . Odparením rozpúšťadla sa získa olej, z ktorého sa stĺpcovou chromatografiou (silikagél, etylacetát/hexán = 2:3 ako eluent) získa zlúčenina uvedená v názve (277 mg, 51 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ (ppm) - 1,44 (3H, t, J = 7 Hz), 2,47 (3H, s), 4,42 (2H, q, J = 7 Hz), 7,20 - 7,42 (5H, m), 7,34 - 7,38 (2H, m), 7,53 - 7,60 (3H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ (ppm) - 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.

Príklad 9

Etylester 3,5-dimetyl-2-m-tolyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 283,6$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 1-etylnyl-3-metyl-benzenu a etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny.

Príklad 10

Etylester 2-(3-acetylaminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 326,8$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z N-(3-etynylfenyl)-acetamidu a etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny.

Príklad 11

Etylester (2-[3-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)fenyletynyl]-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/s = 362,8$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny a 1-(3-etynylfenyl)-2,5-dimetyl-1H-pyrolu.

Príklad 12

5-(3,5-Dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol

a) 5-(3,5-Dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl[1,2,4]oxadiazol

Roztok 3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 7,14 mmol) a 1,1'-karbonyldiimidazolu (1,74 g, 10,7 mmol) v DMF (35 ml) sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Pridá sa N-hydroxyacetamidín (0,68 g, 9,18 mmol) a reakčná zmes sa mieša 16 hodín pri teplote 80°C, odparí sa a rozpustí v kyseline octovej (30 ml). Roztok sa mieša 2 hodiny pri teplote 100 °C, odparí sa a vleje do nasýteného roztoku NaHCO₃ (50 ml) a extrahuje dichlórmetánom (7 x 30 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú solankou (70 ml), sušia sa (MgSO₄) a odparia a získa sa zlúčenina uvedená v názve (0,78 g, 61%) ako biela pevná látka, t.t. 95°C a MS: m/e = 178,2 (M⁺).

b) 5-(2-Bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl[1,2,4]-oxadiazol

K miešanému roztoku 5-(3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl[1,2,4]oxadiazolu (0,7 g, 3,93 mmol) v chloroformu (7 ml) sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridá roztok brómu (0,94 g, 0,30 ml, 5,89 mmol) v chloroformu (7 ml). Reakčná zmes sa mieša 26 hodín pri teplote miestnosti, odparí sa, vleje sa do nasýteného roztoku NaHCO₃ (40 ml) a extrahuje dichlórmetánom (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú solankou (40 ml), sušia sa (MgSO₄) a odparia a získa sa surový produkt ako žltý olej (0,84 g). Čistením stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (etylacetát/MeOH 98:2) sa získa zlúčenina uvedená v názve (0,52 g, 51%) ako biela pevná látka, t.t. 89°C a MS: m/e 256, 258 (M⁺) .

c) 5-(3,3-Dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl[1,2,4]oxadiazol

K miešanému roztoku 5-(2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl[1,2,4]oxadiazolu (0,52 g, 2,02 mmol) v THF (10 ml) sa pridá pri teplote miestnosti bis(trifenylfosfín)-

paládium(II)chlorid (71 mg, 0,1 mmol), fenylacetylén (0,31 g, 3,03 mmol), trifenylfosfín (24 mg, 0,1 mmol) a trietylamín (0,61 g, 6,07 mmol). Reakčná zmes prebubláva 10 minút cez argón a miešanie pokračuje 16 hodín pri teplote 55°C. Reakčná zmes sa vleje do vody (50 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú solankou (40 ml), sušia sa (MgSO_4) a odparia sa a získa sa surový produkt ako žltý olej (0,81 g). Čistením stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (etylacetát/toluén 5:1) sa získa zlúčenina uvedená v názve (0,31 g, 55%) ako svetložltá pevná látka, t.t. 137°C a MS: $m/e = 278,1$ (M^+).

Príklad 13

3-Cyklopropyl-5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)[1,2,4]oxadiazol

a) 3-Cyklopropyl-5-(3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)[1,2,4]oxadiazol

Zlúčenina uvedená v názve, nie celkom biela pevná látka, t.t. 88°C a MS: $m/e = 204,3$ (M^+), sa pripraví z 3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny a N-hydroxycyklopropánkarboxamidínu v súlade s všeobecným postupom príkladu 12 a.

b) 5-(2-Bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-3-cyklopropyl[1,2,4]oxadiazol

Zlúčenina uvedená v názve, biela pevná látka, t.t. 81°C a MS: $m/e = 282, 284$ (M^+), sa pripraví bromáciou 3-cyklopropyl-5-(3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)[1,2,4]oxadiazolu v súlade s všeobecným postupom príkladu 12b.

c) 3-Cyklopropyl-5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)[1,2,4]oxadiazol

Zlúčenina uvedená v názve, biela pevná látka, t.t. 120°C a MS: $m/e = 305,2$ ($M+H^+$), sa pripraví z 5-(2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-3-cyklorpopyl[1,2,4]oxadiazolu a fenylacetylénu v súlade s všeobecným postupom príkladu 12c.

Príklad 14

Etylester 2-(4-chlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 303,0$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny a 1-chlór-4-etynylbenzénu.

Príklad 15

Etylester 2-(4-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 268,8$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny a 1-etynyl-4-fluórbenzénu.

Príklad 16

Etylester 2-bifenyl-4-yletynyl-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 345,4$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny a 4-etynyl-bifenyly.

Príklad 17

Etylester 2-(2-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 287,4$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny a 1-etynyl-2-fluórbenzénu.

Príklad 18

2-(2-Fluórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/E = 201,2$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 2-jód-1-metyl-1H-imidazolu a 1-etynyl-2-fluórbenzénu.

Príklad 19

Etylester 2-(4-aminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 284,4$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etylesteru 2-bróm-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny a 4-etynylanilínu.

Príklad 20

2-(2-Chlórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 217,6$ ($M+H^+$), sa získa v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 2-jód-1-metyl-1H-imidazolu a 1-chlór-2-etynylbenzénu.

Príklad 21

Etylester (4,5-dichlór-2-fenyletynylimidazol-1-yl)octovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 323,0$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z etyl-(2-bróm-4,5-dichlórimidazol-1-yl)acetátu a etynylbenzénu.

Príklad 22

1-Metyl-5-fenyletynyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 183,4$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 5-jód-1-metyl-1H-imidazolu.

Príklad 23

N-[2-(5-Metoxý-2-fenyletynyl-1H-indol-3-yl)etyl]acetamid

a) N-[2-(2-jód-5-metoxý-1H-indol-3-yl)etyl]acetamid

Zlúčenina uvedená v názve sa získa z N-[2-(5-metoxýindol-3-yl)etyl]acetamidu v súlade s všeobecným postupom, ktorý je opísaný v J. Labelled Compd. Radiopharm. 1997, 39, 677 - 684.

b) N-(2-(5-Metoxý-2-fenyletynyl-1H-indol-3-yl)etyl]acetamid

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 333,3$ ($M+H^+$) sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z N-[2-(2-jód-5-metoxý-1H-indol-3-yl)etyl]acetamidu.

Príklad 24

3-Fenyletynyl-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalén

a) 3-Jód-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalén

Analogickým postupom k tomu, ktorý je opísaný v EP 0 059 390, sa získa zlúčenina uvedená v názve.

b) 3-Fenyletynyl-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalén

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 290,3$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom 1b z 3-jód-4H-5-tia-2,6,9b-tri-azacyklopenta[a]naftalénu.

Príklad 25

3-Fenyletynyl-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén

a) 3-Jód-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén

3-Jó-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén sa získa analogickým postupom k tomu, ktorý je opísaný v EP 0 059 390.

b) 3-Fenyletynyl-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 273,2$ ($M+H^+$), $545,1$ ($2M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 3-jód-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalénu.

Príklad 26

1-Chlór-3-(2-metyl-5-nitro-4-fenyletynylimidazol-1-yl)-propan-2-ol

a) 1-Chlór-3-(4-jód-2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)propan-2-ol

1-Chlór-3-(4-jód-2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)propan-2-ol sa získa podľa postupu, ktorý je opísaný v J. Med. Chem. 1974, 17(9), 1019 - 20.

b) 1-Chlór-3-(2-metyl-5-nitro-4-fenyletynylimidazol-1-yl)-
-propan-2-ol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 319,7, 321,9 (M+H^+)$, sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 1-chlór-3-(4-jód-2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)propan-2-olu.

Príklad 27

3-Metyl-5-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd

a) 5-Bróm-3-metyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd

5-Bróm-3-metyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd sa získa v súlade s postupom, ktorý je opísaný v Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 1784 - 1790.

b) 3-Metyl-5-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 210,6 (M+H^+)$, sa pripraví v súlade s všeobecným postupom 1b z 5-bróm-3-metyl-3H-imidazol-4-karbaldehydu.

Príklad 28

4-Fenyletynyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 169,2 (M+H^+)$, sa pripraví v súlade s všeobecným postupom 1b z 4-bróimidazolu a etynylbenzénu.

Príklad 29

1-Metyl-4-fenyletynyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 183,2$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 4-jód-1-metyl-1H-imidazolu.

Príklad 30

1,2-Dimetyl-5-nitro-4-fenyletynyl-1H-imidazol

a) 1,2-Dimetyl-4-jód-5-nitroimidazol

1,2-Dimetyl-4-jód-5-nitroimidazol sa získa v súlade s postupom, ktorý je opísaný v Aust. J. Chem. 1987, 40(8), 1399 - 413.

b) 1,2-Dimetyl-5-nitro-4-fenyletynyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 242,4$ ($M+H$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom 1b z 1,2-dimetyl-4-jód-5-nitroimidazolu.

Príklad 31

1,3-Dimetyl-5-fenyletynyl-1H-pyrazol

a) 5-Jód-1,3-dimetyl-1H-pyrazol

Zlúčenina uvedená v názve sa získa v súlade s postupom, ktorý je opísaný v Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.) 1983; 626 - 628 a v Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. 1983; 688 - 690.

b) 1,3-Dimetyl-5-fenyletynyl-1H-pyrazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 196,8$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 1b z 5-jód-1,3-dimetyl-1H-pyrazolu.

Príklad 32

4,5-Diizopropyl-1-metyl-2-styryl-1H-imidazol

a) 4,5-Diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd

4,5-Diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehyd sa získa analogickým postupom k tomu, ktorý je opísaný v Inorg. Chim. Acta 1999, 296(1), 208 - 221.

b) 4,5-Diizopropyl-1-metyl-2-styryl-1H-imidazol

194 mg (0,5 mmol) benzyltrifenylfosfóniumchloridu a 97 mg (0,5 mmol) 4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol-2-karbaldehydu sa pridá k 1,3 ml 0,5M roztoku MeONa v MeOH. Zmes sa pretrepáva 3 dni pri teplote 60°C a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Po pridání 0,2 ml kyseliny mravčej sa zlúčenina uvedená v názve (59 mg, 44%, MS: m/e = 269,4 [M+H⁺]) izoluje z reakčnej zmesi chromatografiou HPLC (YMC CombiPrep C18 kóla 50x20 mm, gradient rozpúšťadla 10 - 95% CH₃CN v 0,1 TFA (vodný) počas 6,0 minút, λ = 230 nm, prietoková rýchlosť 40 ml/min).

Príklad 33

2-[2-(4-Fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: m/e = 286,8 (M+H⁺), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z 4-fluórbenzyltrifenylfosfóniumchloridu.

Príklad 34

2-[2-(4-Chlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 302,9$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z 4-chlórbenzyltrifenylfosfóniumchloridu.

Príklad 35

2-[2-(4-Butoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 340,9$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z (4-butoxybenzyl)trifenylfosfóniumbromidu.

Príklad 36

4,5-Diizopropyl-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetylfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol

a) 2,3,6-Trimetyl-4-metoxibenzyltrifenylfosfóniumchlorid

2,3,6-Trimetyl-4-metoxibenzyltrifenylfosfóniumchlorid sa získa v súlade s postupom, ktorý je opísaný v Liebigs Ann. Chem. 1945, 10, 1740 - 5.

b) 4,5-Diizopropyl-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetylfenyl)-vinyl]-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 340,9$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z 2,3,6-trimetyl-4-metoxibenzyltrifenylfosfóniumchloridu.

Príklad 37

4,5-Diizopropyl-2-[2-(4-metoxifenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 298,9$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z (4-metoxybenzyl)trifenylfosfóniumbromidu.

Príklad 38

2-[2-(4-Chlór-3-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol

a) 4-Chlór-3-fluórbenzyltrifenylfosfóniumbromid

4-Chlór-3-fluórbenzyltrifenylfosfóniumbromid sa získa v súlade s postupom, ktorý je opísaný v EP 0 692 485.

b) 2-[2-(4-Chlór-3-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 320,8$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z 4-chlór-3-fluórbenzyltrifenylfosfóniumbromidu.

Príklad 39

2-[2-(4-Etoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 312,9$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z (4-etoxybenzyl)-trifenylfosfóniumbromidu.

Príklad 40

4,5-Diizopropyl-1-metyl-2-[2-(2,3,4-trimetoxyfenyl)vinyl]-1H-imidazol

a) Trifenyl-(2,3,4-trimetoxybenzyl)fosfóniumbromid

Trifenyl-(2,3,4-trimetoxybenzyl)fosfóniumbromid sa získa v súlade s postupom, ktorý je opísaný v DE 43 07 049.

b) 4,5-Diizopropyl-1-metyl-2-[2-(2,3,4-trimetoxyfenyl)vinyl]-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 359,0$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z tri-fenyl-(2,3,4-trimetoxybenzyl)fosfóniumbromidu.

Príklad 41

2-[2-(2,4-Dichlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 336,8$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z 2,4-metylbenzyltrifenylfosfóniumbromidu.

Príklad 42

4,5-Diizopropyl-1-metyl-2-(2-p-tolylvinyl)-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 282,9$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 32b z 4-metylbenzyl-trifenylfosfóniumbromidu.

Príklad 43

4-Bróm-1-metyl-5-styryl-1H-imidazol

a) 5-Bróm-3-metyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd

5-Bróm-3-metyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd sa získa podľa postupu, ktorý je opísaný v Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 1784 - 1790.

b) 4-Bróm-1-metyl-5-styryl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve, MS: $m/e = 263,0$ ($M+H^+$), sa pripraví v súlade s všeobecným postupom príkladu 21 z 5-bróm-3-metyl-3H-imidazol-4-karbaldehydu.

Príklad 44

1-Metyl-5-styryl-1H-imidazol

Zlúčenina uvedená v názve sa získa v súlade s postupom, ktorý je opísaný v Chem. Pharm. Bull. 1987; 35, 823 - 828.

Príklad A

Tablety nasledujúceho prostriedku sa pripravia obvyklým spôsobom:

	<u>mg/tableta</u>
Aktívna látka	100
Prášková laktóza	95
Biely kukuričný škrob	35
Polyvinylpyrolidón	8
Karboxymetylovaný škrob sodný	10
Stearát horečnatý	2
Hmotnosť tablety	250

Príklad B

Tablety nasledujúceho prostriedku sa pripravia obvyklým spôsobom:

	<u>mg/tableta</u>
Aktívna látka	200
Prášková laktóza	100
Biely kukuričný škrob	64
Polyvinylpyrolidón	12
Karboxymetylovaný škrob sodný	20
Stearát horečnatý	4
Hmotnosť tablety	400

Príklad C

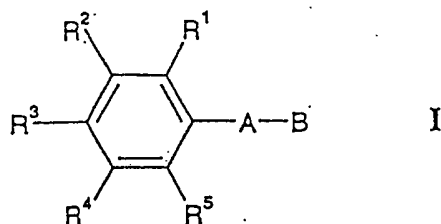
Pripravajú sa kapsuly nasledujúceho zloženia:

	<u>mg/kapsula</u>
Aktívna látka	50
Kryštalická laktóza	60
Mikrokryštalická celulóza	34
Talk	5
Stearát horečnatý	1
Hmotnosť naplnenej kapsuly	150

Aktívna látka, majúca vhodnú veľkosť častíc, kryštalická laktóza a mikrokryštalická celulóza sa vzájomne homogénne zmiešajú, preosejú a potom sa pridá talk a stearát horečnatý a všetko sa dôkladne premieša. Zmes sa plní do želatínových kapsúl s vhodnou veľkosťou.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca



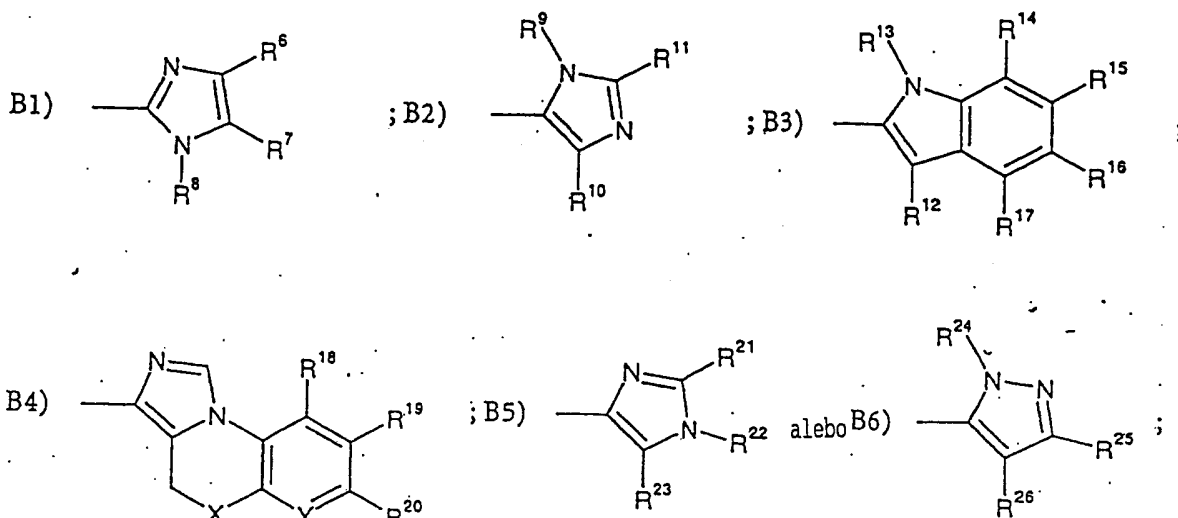
kde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 nezáväzne navzájom znamenajú vodík, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén, C_1 - C_6 -alkoxyskupinu, $-(CH_2)_n$ -NRR', $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými C_1 - C_6 -alkylovými zvyškami;

R, R' a R'' znamenajú navzájom vodík alebo C_1 - C_6 -alkyl;

A znamená $-CH=CH-$ alebo $-C\equiv C-$; a

B znamená

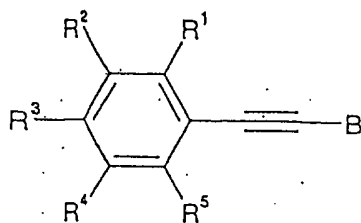


kde

- R^6 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;
 R^7 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný C_1-C_6 -alkylom alebo cykloalkylom;
 R^8 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ alebo aryl;
 R^9 znamená C_1-C_6 -alkyl;
 R^{10} znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl alebo halogén;
 R^{11} znamená vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 R^{12} znamená $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl;
 R^{13} znamená vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 R^{14} , R^{15} , R^{16} a R^{17} znamenajú navzájom nezávisle vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén alebo C_1-C_6 -alkoxyskupinu;
 R^{18} , R^{19} a R^{20} znamenajú navzájom nezávisle vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén alebo C_1-C_6 -alkoxyskupinu;
 R^{21} znamená vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 R^{22} znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl alebo C_1-C_6 -alkyl, ktorý nesie jeden alebo viac substituentov vybraných z hydroxyskupiny alebo halogénu;
 R^{23} znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkanoyl alebo nitroskupinu;
 R^{24} , R^{25} a R^{26} znamenajú navzájom nezávisle vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;
 X je $-CH_2-$, $-O-$ alebo S ; a
 Y je $-CH=$ alebo $-N=$;

a ich farmaceuticky prijateľných solí na prípravu liečiva na liečbu alebo prevenciu chorôb sprostredkovaných mGluR5.

2. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde R^1 až R^5 a B majú významy definované v nároku 1.

3. Použitie zlúčeniny podľa nároku 2, kde B znamená B1, ako je definované v nároku 1.

4. Použitie zlúčeniny podľa nároku 3, kde zlúčenina sa vyberie zo súboru, ktorý tvorí
etyléster 3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyléster 5-metyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyléster 2-(3-metoxifenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
1-metyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol,
2-(5-nitro-2-fenyletynylimidazol-1-yl)etanol,
2-fenyletynyl-1H-imidazol,
etyléster 2-(2,6-dichlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyléster 5-metyl-1-fenyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyléster 3,5-dimetyl-2-m-tolyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyléster 2-(3-acetylaminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etyléster 2-[3-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)-fenyletynyl]-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol,

3-cyklopropyl-5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)[1,2,4]oxadiazol,
etylexer 2-(4-chlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etylexer 2-(4-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etylexer 2-bifenyl-4-yletynyl-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
etylexer 2-(2-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
2-(2-fluórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol,
etylexer 2-(4-aminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,
2-(2-chlórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol alebo
etylexer (4,5-dichlór-2-fenyletynylimidazol-1-yl)octovej kyseliny.

5. Použitie zlúčenín podľa nároku 2, kde B znamená B2, ako je definované v nároku 1.

6. Použitie zlúčeniny podľa nároku 5, kde zlúčenina je 1-metyl-5-fenyletynyl-1H-imidazol.

7. Použitie zlúčenín podľa nároku 2, kde B znamená B3, ako je definované v nároku 1.

8. Použitie zlúčeniny podľa nároku 7, kde zlúčenina je N-[2-(5-metoxý-2-fenyletynyl-1H-indol-3-yl)etyl]acetamid.

9. Použitie zlúčenín podľa nároku 2, kde B znamená B4, ako je definované v nároku 1.

10. Použitie zlúčeniny podľa nároku 9, kde zlúčenina je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí
3-fenyletynyl-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalén
alebo

3-fenyletynyl-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén.

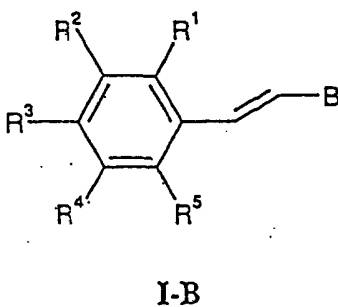
11. Použitie zlúčenín podľa nároku 2, kde B znamená B5 ako je definované v nároku 1.

12. Použitie zlúčeniny podľa nároku 11, kde zlúčenina sa vyberie zo skupiny, ktorú tvorí
1-chlór-3-(2-metyl-5-nitro-4-fenyletynylimidazol-1-yl)-propan-2-ol,
3-metyl-5-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd,
4-fenyletynyl-1H-imidazol,
1-metyl-4-fenyletynyl-1H-imidazol alebo
1,2-dimetyl-5-nitro-4-fenyletynyl-1H-imidazol.

13. Použitie zlúčenín podľa nároku 2, kde B znamená B6, ako je definované v nároku 1.

14. Použitie zlúčeniny podľa nároku 13, kde zlúčenina je 1,3-dimetyl-5-fenyletynyl-1H-pyrazol.

15. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde R¹ až R⁵ a B majú významy definované v nároku 1.

16. Použitie zlúčeniny podľa nároku 15, kde B znamená B1, ako je definované v nároku 1.

17. Použitie zlúčeniny podľa nároku 16, kde zlúčenina sa vyberie zo skupiny, ktorú tvorí
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-styryl-1H-imidazol,
2-[2-(4-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-chlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-butoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetylfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-2-[2-(4-metoxifenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-chlór-3-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
2-[2-(4-etoxifenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-[2-(2,3,4-trimetoxifenyl)vinyl]-1H-imidazol,
2-[2-(2,4-dichlórfenyl)-vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol alebo
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-(2-p-tolylvinyl)-1H-imidazol.

18. Použitie zlúčenín podľa nároku 15, kde B znamená B2, ako je definované v nároku 1.

19. Použitie zlúčeniny podľa nároku 18, kde zlúčenina sa vyberie zo skupiny, ktorú tvorí
4-bróm-1-metyl-5-styryl-1H-imidazol alebo
1-metyl-5-styryl-1H-imidazol.

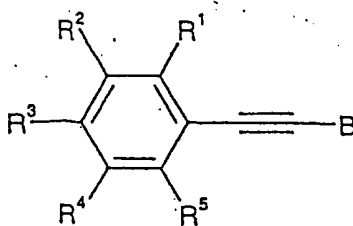
20. Použitie zlúčenín podľa nároku 15, kde B znamená B3, ako je definované v nároku 1.

21. Použitie zlúčenín podľa nároku 15, kde B znamená B4, ako je definované v nároku 1.

22. Použitie zlúčenín podľa nároku 15, kde B znamená B5, ako je definované v nároku 1.

23. Použitie zlúčenín podľa nároku 15, kde B znamená B6, ako je definované v nároku 1.

24. Zlúčenina všeobecného vzorca



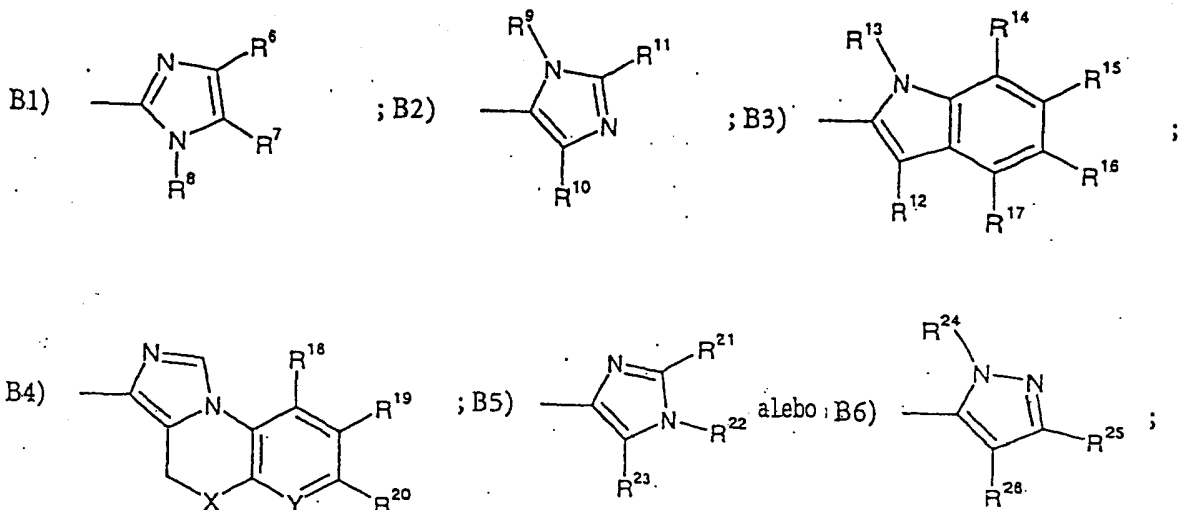
I-A

kde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 nezáväzne navzájom znamenajú vodík, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén, C_1 - C_6 -alkoxyskupinu, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými C_1 - C_6 -alkylovými zvyškami;

R , R' a R'' znamenajú navzájom vodík alebo C_1 - C_6 -alkyl;

B znamená



kde

- R^6 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;
 R^7 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný C_1-C_6 -alkylom alebo cykloalkylom;
 R^8 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ alebo aryl;
 R^9 znamená C_1-C_6 -alkyl;
 R^{10} znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl alebo halogén;
 R^{11} znamená vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 R^{12} znamená $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl;
 R^{13} znamená vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 R^{14} , R^{15} , R^{16} a R^{17} znamenajú navzájom nezávisle vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén alebo C_1-C_6 -alkoxyskupinu;
 R^{18} , R^{19} a R^{20} znamenajú navzájom nezávisle vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ halogén alebo C_1-C_6 -alkoxyskupinu;
 R^{21} znamená vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 R^{22} znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl alebo C_1-C_6 -alkyl, ktorý nesie jeden alebo viac substituentov vybraných z hydroxyskupiny alebo halogénu;
 R^{23} znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkanoyl alebo nitroskupinu;
 R^{24} , R^{25} a R^{26} znamenajú navzájom nezávisle vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;
 X je $-CH_2-$, $-O-$ alebo S ; a
 Y je $-CH=$ alebo $-N=$;
a jej farmaceuticky prijateľné soli;

s výnimkou

1-metyl-metyl-2-fenyletynyl-1H-imidazolu,
1-metyl-2-(4-metoxifenyletynyl)-1H-imidazolu,
1-metyl-5-fenyletynyl-1H-imidazolu, a
1-metyl-4-fenyletynyl-1H-imidazolu.

25. Zlúčenina podľa nároku 24, kde B znamená B1, ako je definované v nároku 24.

26. Zlúčenina podľa nároku 25, kde R^7 znamená $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo je substituovaný C_1-C_6 -alkylom alebo cykloalkylom.

27. Zlúčenina podľa nároku 27, ktorá je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

etyvester 3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 5-metyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 2-(3-metoxifenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 2-(2,6-dichlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 5-metyl-1-fenyl-2-fenyletynyl-1H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 3,5-dimetyl-2-m-tolyletynyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 2-(3-acetylaminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 2-[3-(2,5-dimetylpyrol-1-yl)-fenyletynyl]-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-metyl-[1,2,4]oxadiazol,

3-cyklopropyl-5-(3,5-dimetyl-2-fenyletynyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol,

etyvester 2-(4-chlórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 2-(4-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyvester 2-bifenyl-4-yletynyl-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny,

etyléster 2-(2-fluórfenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny, alebo
etyléster 2-(4-aminofenyletynyl)-3,5-dimetyl-3H-imidazol-4-karboxylovej kyseliny.

28. Zlúčenina podľa nároku 25, kde zlúčenina je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí
2-(5-nitro-2-fenyletynylimidazol-1-yl)etanol,
2-fenyletynyl-1H-imidazol,
2-(2-fluórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol,
2-(2-chlórfenyletynyl)-1-metyl-1H-imidazol alebo
etyléster (4,5-dichlór-2-fenyletynylimidazol-1-yl)octovej kyseliny.

29. Zlúčenina podľa nároku 24, kde B znamená B2, ako je definované v nároku 24.

30. Zlúčenina podľa nároku 24, kde B znamená B3, ako je definované v nároku 24.

31. Zlúčenina podľa nároku 30, ktorou je
N-[2-(5-metoxi-2-fenyletynyl-1H-indol-3-yl)etyl]acetamid.

32. Zlúčenina podľa nároku 24, kde B znamená B4, ako je definované v nároku 24.

33. Zlúčenina podľa nároku 32, ktorá je vybraná zo skupiny, ktorou tvorí
3-fenyletynyl-4H-5-tia-2,6,9b-triazacyklopenta[a]naftalén
alebo
3-fenyletynyl-4H-5-oxa-2,9b-diazacyklopenta[a]naftalén.

34. Zlúčenina podľa nároku 24, kde B znamená B5, ako je definované v nároku 24.

35. Zlúčenina podľa nároku 34, ktorá je vybraná zo skupiny, ktorou tvorí

1-chlór-3-(2-metyl-5-nitro-4-fenyletynyylimidazol-1-yl)-propan-2-ol,

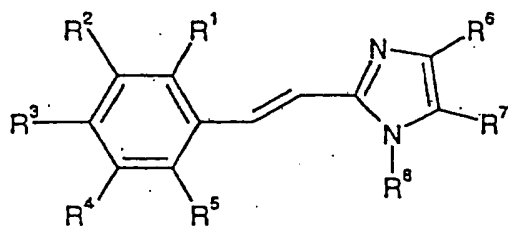
3-metyl-5-fenyletynyl-3H-imidazol-4-karbaldehyd,

4-fenyletynyl-1H-imidazol alebo

1,2-dimetyl-5-nitro-4-fenyletynyl-1H-imidazol.

36. Zlúčenina podľa nároku 24, kde B znamená B6, ako je definované v nároku 24.

37. Zlúčeniny všeobecného vzorca



I-B-1

kde

R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ nezáväzne navzájom znamenajú vodík, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_n halogén, C₁-C₆-alkoxyskupinu, -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý je prípadne nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo viacerými C₁-C₆-alkylovými zvyškami;

R, R' a R'' znamenajú navzájom vodík alebo C₁-C₆-alkyl;

R⁶ znamená vodík, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_n-C(O)OR alebo halogén;

R⁷ znamená vodík, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_n-C(O)OR', halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný C₁-C₆-alkylom alebo cykloalkylom; a

R⁸ znamená vodík, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-C(O)OR'' alebo aryl; a

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

a ich farmaceuticky prijateľné soli;

s výnimkou

2-[2-(fenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazolu,

2-[2-(fenyl)vinyl]-1-etyl-1H-imidazolu,

2-[2-(4-metylfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazolu,

2-[2-(4-chlórfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazolu,

2-[2-(2,4-dichlórfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazolu,

2-[2-(4-N,N'-dimetylaminofenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazolu,

2-[2-(2,4-dichlórfenyl)vinyl]-1H-imidazolu,

2-[2-(fenyl)vinyl]-4,5-dimetyl-1H-imidazolu,

2-[2-(3-metoxifyenyl)vinyl]-1-metyl-5-nitro-1H-imidazolu,

2-[2-(fenyl)vinyl]-1H-imidazolu, a

2-[2-(3-metoxifyenyl)vinyl]-1-(2-hydroxyetyl)-5-nitro-1H-imidazolu.

38. Zlúčenina podľa nároku 37, kde R^7 znamená C_1-C_6 -alkyl alebo $-(CH_2)_n-C(O)OR'$.

39. Zlúčenina podľa nároku 38, ktorá je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

4,5-diizopropyl-1-metyl-2-styryl-1H-imidazol,

2-[2-(4-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,

2-[2-(4-chlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,

2-[2-(4-butoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,

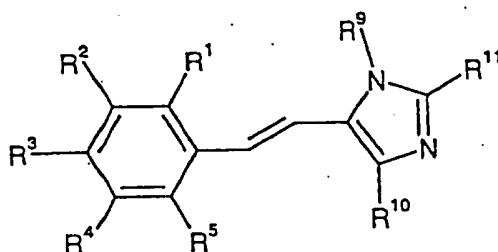
4,5-diizopropyl-2-[2-(4-metoxy-2,3,6-trimetylfenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol,

4,5-diizopropyl-2-[2-(4-metoxifyenyl)vinyl]-1-metyl-1H-imidazol,

2-[2-(4-chlór-3-fluórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,

2-[2-(4-etoxyfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol,
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-[2-(2,3,4-trimetoxyfenyl)vinyl]-1H-imidazol,
2-[2-(2,4-dichlórfenyl)vinyl]-4,5-diizopropyl-1-metyl-1H-imidazol alebo
4,5-diizopropyl-1-metyl-2-(2-p-tolylylvinyl)-1H-imidazol.

40. Zlúčeniny všeobecného vzorca



I-B-2

kde

R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ znamenajú nezávisle nezáväzne vodík, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_n halogén, C₁-C₆-alkoxyskupinu, -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, aryl alebo heteroaryl, ktorý je prípadne nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným alebo viacerými C₁-C₆-alkylovými zvyškami;

R a R' znamenajú navzájom vodík alebo C₁-C₆-alkyl;

R⁹ znamená C₁-C₆-alkyl;

R¹⁰ znamená halogén;

R¹¹ znamená vodík alebo C₁-C₆-alkyl; a

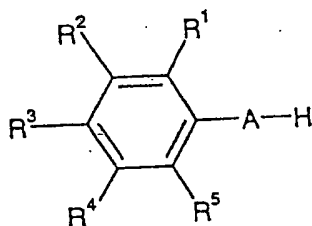
n je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

a ich farmaceuticky prijateľné soli.

41. Zlúčenina podľa nároku 40 ktorou je
4-bróm-1-metyl-5-styryl-1H-imidazol.

42. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I-A a I-B, ako sú definované v nárokoch 21 až 41 a ich farmaceuticky prijateľných solí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa

a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



II

so zlúčeninou všeobecného vzorca

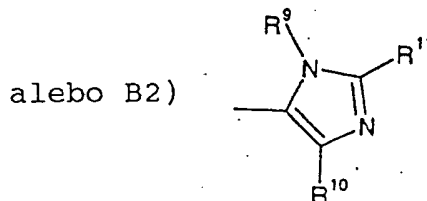
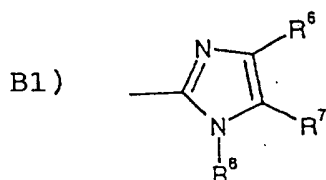
B-X

III

kde X znamená halogén alebo trifluórmétánsulfonyl a R^1 až R^5 majú význam uvedený v nároku 1,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I-A v prípade, že A znamená $-C\equiv C-$ a B má významy uvedené v nároku 24;

alebo za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I-B v prípade, že A znamená $-HC=CH-$ a B je



kde

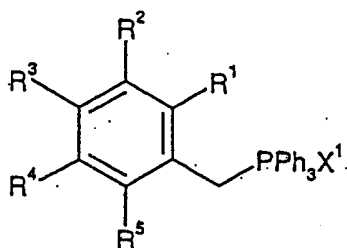
- R^6 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;
 R^7 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný C_1-C_6 -alkylom alebo cykloalkylom;
 R^8 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ alebo aryl;
 R^9 znamená C_1-C_6 -alkyl;
 R^{10} znamená halogén;
 R^{11} znamená vodík alebo C_1-C_6 -alkyl;
 n je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

a keď je to žiadúce

vykoná sa konverzia zlúčenín všeobecného vzorca I-A alebo I-B na farmaceuticky prijateľné soli;

alebo

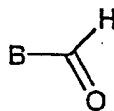
b) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca



IV

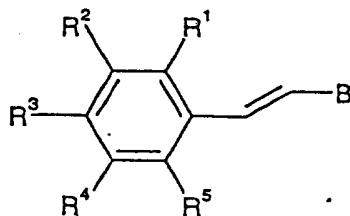
kde X^1 znamená halogén

so zlúčeninou všeobecného vzorca



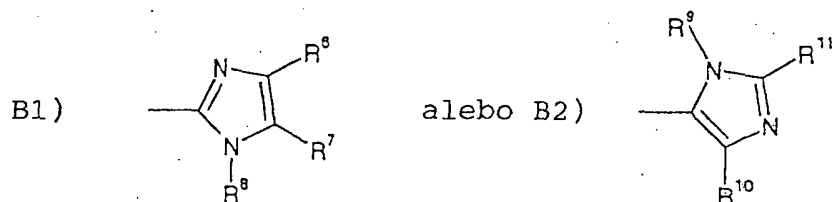
V

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca



I-B

kde R^1 až R^5 majú významy uvedené v nároku 1 a B znamená



kde

R^6 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ alebo halogén;

R^7 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogén, nitroskupinu alebo heteroaryl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný C_1 - C_6 -alkylom alebo cykloalkylom;

R^8 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ alebo aryl;

R^9 znamená C_1 - C_6 -alkyl;

R^{10} znamená halogén; a

R^{11} znamená vodík alebo C_1 - C_6 -alkyl;

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

a keď je to žiadúce

vykoná sa konverzia zlúčenín všeobecného vzorca I-B na farmaceuticky prijateľné soli;

43. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 24 až 41, pripravená postupom podľa nároku 42.

44. Liečivo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viac zlúčenín podľa ktoréhokoľvek z nárokov 24 až 41 a farmaceuticky prijateľné excipienty na liečbu alebo prevenciu chorôb sprostredkovaných receptorom mGluR5.

45. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 24 až 41 a rovnako jej farmaceuticky prijateľná soľ na liečbu alebo prevenciu chorôb.

46. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 24 až 41 a rovnako jej farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na liečbu alebo prevenciu chorôb sprostredkovaných receptorom mGluR5.

01-1084-03-Če