

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1291

fenileténil
Fenileténil- vagy feniletinil-származékok, mint glutamát receptor antagonisták, alkalmazásuk
eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Bejelentés napja:

2001. 11. 26.

A nemzetközi bejelentés száma:

PCT/EP01/13714

A nemzetközi közzététel száma:

WO 02/46166

Elsőbbsége:

2000. 12. 04.

00126615.4

EP

K I V O N A T

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos

alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR'$,

$-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ 1-6 szénatomos alkil-, aril-csoport vagy helyettesítetlen vagy egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-csoporttal helyettesített heteroaril-csoport;

R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

A jelentése $-CH=CH-$ vagy $-C\equiv C-$; és

B jelentése (B1), (B2), (B3), (B4), (B5) vagy (B6) általános képletű csoport; ahol

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy helyettesítetlen vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesített heteroaril-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ csoport vagy aril-csoport;

R^9 jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

- R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy halogénatom;
 R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;
 R^{12} jelentése $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(1-6 \text{ szénatomos})-$ alkil-csoport;
 R^{13} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;
 R^{14} , R^{15} , R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport;
 R^{18} , R^{19} és R^{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport;
 R^{21} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;
 R^{22} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy egy vagy több hidroxil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport;
 R^{23} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkanoil- vagy nitro-csoport;
 R^{24} , R^{25} és R^{26} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;
 ~~n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;~~
 ~~X jelentése $-CH_2-$, $-O-$ vagy $-S-$; és~~
 ~~Y jelentése $-CH=$ vagy $-N=$]~~

és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása mGluR5 receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítási eljárására is.

PK

feltüntetve a képletek : (1), (B1)-(B6) ad. képletek

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

165/1291

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

feniletinil- vagy feniletinil-származékok, mint glutamát receptor antagonisták, alkalmazásuk
eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Feltalálók:

MUTEL Vincent 15, place des Marechaux, F-68100 Mulhouse, FR

PETERS Jens-Uwe Bertlingen 14, 79639 Grenzach-Wyhlen, DE

WICHMANN Juergen Im Wolfischbuehl 32, 79585 Steinen, DE

Bejelentés napja: 2001. 11. 26.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP01/13714

A nemzetközi közzététel száma: WO 02/46166

Elsőbbsége: 2000. 12. 04. 00126615.4 EP

Találmányunk (I) általános képletű feniletetil- és feniletinil-származékok

[mely képletben

R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, kis szénatomszámú alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

A jelentése $-CH=CH-$ vagy $-C\equiv C-$; és

B jelentése (B1), (B2), (B3), (B4), (B5) vagy (B6) általános képletű csoport; ahol R^6 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ csoport, halogénatom, nitro- vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R^8 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ - vagy aril-csoport;

R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport vagy halogénatom;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport;

R^{12} jelentése $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^{14}, R^{15}, R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-csoport;

R^{18}, R^{19} és R^{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-csoport;

R^{21} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

- R^{22} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport vagy egy vagy több hidroxil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^{23} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy nitro-csoport;
- R^{24} , R^{25} és R^{26} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;
- X jelentése $-CH_2-$, $-O-$ vagy $-S-$; és
- Y jelentése $-CH=$ vagy $-N=$

és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználására vonatkozik.

Néhány (I) általános képletű vegyület az irodalomban leírt ismert vegyület. Így pl. az 1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol, 1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol és 1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol, valamint a megfelelő feniletinil-származékok szintézise a *Chem. Pharm. Bull.*, 35(2), 823-828 (1987) közleményben került ismertetésre. Ezeket a vegyületeket a megfelelő halogén-1,3-azol és fenilacetilén vagy sztirol palládium által katalizált reakciójával állították elő. Az 1-metil-2-(4-metoxi-feniletinil)-1H-imidazol nem-lineáris optikai kromoforként a *Chem. Mater.*, 6(7), 1023-1032 (1994) közlemény szerint szintetizálható. A WO 91/00277 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban 2-alkil-5-feniletinil-1H-imidazol-4-karboxaldehidek előállítását írták le; ezek a vegyületek angiotenzin II blokkolóként felhasználható helyettesített imidazolok szintézisének alkalmazható közbenső termékek. Az *Environ. Health Perspect.*, 67, 41-45 (1986) közleményben heterociklikus élelmiszer mutagének szintézisének közbenső termékként felhasználható 1-metil-5-(2-feniletinil)-1H-imidazolt írtak le.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek metabotrop glutamát receptor antagonisták. Az (I) általános képletű vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek és mGluR5 receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók.

A központi idegrendszerben (CNS) az ingerátvitel egy neuron által kibocsájtott neurotranszmitter és egy neuroreceptor kölcsönhatása révén játszódik le.

A glutamát az agyban levő fő ingerlő neurotranszmitter, amely a központi idegrendszer (CNS) számos funkciójában egyedülálló szerepet tölt be. A glutamát-függő inger receptorok két fő csoportra oszthatók. Az első főcsoport - az ionotrop receptorok - ligand által szabályozott ioncsatornákat képez. A második főcsoportba a metabotrop glutamát receptorok (mGluR) tartoznak, amelyek a G-fehérjéhez kapcsolódó receptorok családjához tartoznak.

Jelenleg a mGluR nyolc különböző tagja ismert és ezek közül néhánynak altípusai vannak. Ez a nyolc receptor szekvencia homológia, szignál transzdukciós mechanizmus és agonista szelektivitás alapján három alcsoportba osztható: az I. csoportba a mGluR1 és mGluR5, a II. csoportba a mGluR2 és mGluR3 és a III. csoportba a mGluR4, mGluR6, mGluR7 és mGluR8 tartozik.

Az első csoportba tartozó metabotrop glutamát receptorok ligandjai akut és/vagy krónikus neurológiai rendellenességek (pl. pszichózis, epilepszia, skizofrénia, Alzheimer-betegség, kognitív rendellenességek és memóriazavarok, valamint krónikus és akut fájdalom) kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók.

Ezzel kapcsolatban az alábbi indikációkat soroljuk fel: bypass operációk vagy transzplantátumok által okozott korlátozott agyműködés, az agy gyenge vérellátása, gerinchúr sérülések, fejsérülések, terhesség okozott hipoxia, szívelégtelenség és hipoglikémia. További kezelhető indikációk a Huntington-korea, amiotrof laterális szklerózis (ALS), AIDS által okozott demencia, szemsérülések, retinopátia, idiopátikus parkinsonizmus vagy gyógyszerek által előidézett parkinsonizmus, továbbá glutamát-hiányos funkciókhoz vezető állapotok, mint pl. izomgörcsök, konvulziók, migrén, vizelet-inkontinencia, nikotinfüggőség, opiátfüggőség, szorongás, hányás, diszkinézia és depressziók.

A teljesen vagy részben mGluR5 által okozott rendellenességek közé tartoznak pl. a idegrendszer akut, traumatikus és krónikus degeneratív folyamatai, mint pl. Alzheimer-betegség, szenilis demencia, Parkinson-betegség, Huntington-korea, amiotrof laterális szklerózis és szklerózis multiplex, pszichiátriai betegségek, mint pl. skizofrénia és szorongás, depresszió és fájdalom. A szelektív mGluR5 antagonisták szorongás és fájdalom kezelésére különösen előnyösen alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya

- (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása mGluR5 receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására;
- új (I-A) vagy (I-B) általános képletű vegyületek önmagukban;
- eljárás a fenti vegyületek előállítására;
- valamely fenti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás ezek előállítása;
- (I-A) vagy (I-B) általános képletű vegyületek felhasználása mGluR5 receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére, pl. az alábbi indikációkban: Alzheimer-betegség, szenilis demencia, Parkinson-betegség, Huntington-korea, kognitív rendellenességek és memóriazavarok, agyi iszkémia, amiotrof laterális szklerózis (ALS) és szklerózis multiplex, bypass operációk vagy transzplantátumok által okozott korlátozott agyi funkciók, az agy gyenge vérellátása, gerinchúr sérülések, fejsérülések, terhesség által okozott hipoxia, szívelégtelenség és hipoglikémia, pszichiátriai betegségek, mint pl. pszichózis, epilepszia, skizofrénia és szorongás, depresszió, valamint krónikus és akut fájdalom.

Találmányunk tárgya továbbá (I-A) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, kis szénatomszámú alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesít-

ve lehet;

R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

- B jelentése (B1), (B2), (B3), (B4), (B5) vagy (B6) általános képletű csoport; ahol
- R^6 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ csoport vagy halogénatom;
- R^7 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ csoport, halogénatom, nitro- vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;
- R^8 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ - vagy aril-csoport;
- R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^{10} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport vagy halogénatom;
- R^{11} jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport;
- R^{12} jelentése $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^{13} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^{14} , R^{15} , R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-csoport;
- R^{18} , R^{19} és R^{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén- vagy kis szénatomszámú alkoxi-csoport;
- R^{21} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^{22} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport vagy egy vagy több hidroxil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített kis szénatomszámú alkil-csoport;
- R^{23} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkanol- vagy nitro-csoport;
- R^{24} , R^{25} és R^{26} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;
- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;
- X jelentése $-CH_2-$, $-O-$ vagy $-S-$; és
- Y jelentése $-CH=$ vagy $-N=]$

és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói;

kivéve az alábbi vegyületeket:

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol;

1-metil-2-(4-metoxi-feniletinil)-1H-imidazol;

1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol; és

1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol.

Találmányunk tárgya továbbá (I-B-1) általános képletű új vegyületek

[mely képletben

R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, kis szénatomszámú alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R^8 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ csoport vagy aril-csoport]

és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói.

Találmányunk tárgya továbbá (I-B-2) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n$ -halogén-, kis szénatomszámú alkoxi-csoport, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -kis szénatomszámú alkil-csoport, aril-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R⁹ jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport;

R¹⁰ jelentése halogénatom; és

R¹¹ jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport]

és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói.

A jelen szabadalmi leírásban szereplő kifejezések értelmezése a következő. Ez vonatkozik arra az esetre, ha a szóbanforgó csoportokat önmagukban vagy kombinációkban alkalmazzuk.

A "kis szénatomszámú alkil-csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú 1-6, előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó telített szénhidrogén-csoportok értendők, pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, tercier-butyl-csoport és más hasonló csoportok.

A "cikloalkil-csoport" kifejezés 3-7 szénatomot tartalmazó telített karbociklikus csoportokra vonatkozik, előnyösen ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport.

A "halogénatom" kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel.

A "kis szénatomszámú alkoxi-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, oxigénatomon keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkil-csoportok értendők (pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-csoport és más hasonló csoportok).

A kis szénatomszámú alkanoil-csoportok közül előnyös a formil-, etanoil- vagy propanoil-csoport.

Az aril-csoport előnyösen fenil- vagy naftil-csoport lehet.

A "heteroaril-csoport" furil-, pirrolil-, tienil-, 1H-imidazolil-, 2H-imidazolil-, 4H-imidazolil-, 1H-pirazolil-, 3H-pirazolil-, 4H-pirazolil-, 1,2-oxazolil-, 1,3-oxazolil-, 1H-[1,2,4]-triazolil-, 4H-[1,2,4]triazolil-, 1H-[1,2,3]triazolil-, 1H-[1,2,3]triazolil-, 4H-[1,2,3]triazolil-

lil-, [1,2,4]oxadiazolil-, [1,3,4]oxadiazolil-, [1,2,3]oxadiazolil-, 1H-tetrazolil-, 2H-tetrazolil-, [1,2,3,4]oxatriazolil-, [1,2,3,5]oxatriazolil-, 1,3-tiazolil-, 1,2-tiazolil-, 1H-pentazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, indolil-, kinolinil-csoport és ezek valamely dihidro-származéka lehet. A heteroaril-csoportok adott esetben kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesítve lehetnek. A heteroaril-csoportok közül előnyös a pirrolil- és [1,2,4]oxadiazolil-csoport.

A "gyógyászatilag alkalmas sók" kifejezésen szervesetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal képezett, az alapvegyület kívánt farmakológiai aktivitásával rendelkező sók értendők.

Az (I) általános képletű vegyületek közül a fenti indikációkban különösen előnyösen alkalmazhatók azok a származékok, amelyekben A jelentése $-C\equiv C-$ és B jelentése (B1) általános képletű csoport.

A fenti vegyület-család tagjai közül pl. az alábbi vegyületeket említjük meg:

- 3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol;
- 2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol;
- 2-feniletinil-1H-imidazol;
- 2-(2,6-diklór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol;
- 3-ciklopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol;
- 2-(4-klór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 2-(4-fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
- 2-bifenil-4-il-etinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;

2-(2-fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(2-fluor-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol;
2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(2-klór-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol; és
(4,5-diklór-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ecetsav-etil-észter.

Előnyösen alkalmazhatók továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése $-C\equiv C-$ és B jelentése (B2) általános képletű csoport.

E vegyületek közül pl. az 1-metil-5-feniletinil-1H-imidazolt említjük meg.

Előnyösen alkalmazhatók továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése $-C\equiv C-$ és B jelentése (B3) általános képletű csoport.

E vegyületek közül pl. a N-[2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamidot említjük meg.

Előnyösen alkalmazhatók továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése $-C\equiv C-$ és B jelentése (B4) általános képletű csoport.

E vegyületek pl. az alábbiakat említjük meg:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin és
3-feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin.

Előnyösen alkalmazhatók továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése $-C\equiv C-$ és B jelentése (B5) általános képletű csoport.

E vegyületek közül pl. az alábbiakat említjük meg:

1-klór-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol;
3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-karbaldehyd;
4-feniletinil-1H-imidazol;
1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol; és

1,2-dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol.

Előnyösen alkalmazhatók továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése $-C\equiv C-$ és B jelentése (B6) általános képletű csoport.

E vegyületek közül pl. az 1,3-dimetil-5-feniletinil-1H-pirazolt említjük meg.

Előnyösen alkalmazhatók továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése $-C=C-$.

Különösen előnyösen alkalmazhatók azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése $-C=C-$ és B jelentése (B1) általános képletű csoport.

E vegyületek közül az alábbiakat említjük meg:

4,5-diizopropil-1-metil-2-sztiril-1H-imidazol;
2-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
2-[2-(4-klór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
2-[2-(4-butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;
4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;
2-[2-(4-klór-3-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
2-[2-(4-etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
4,5-diizopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol;
2-[2-(2,4-diklór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol; és
4,5-diizopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

Előnyösen alkalmazhatók továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése $-C=C-$ és B jelentése (B2) általános képletű csoport.

E vegyületek közül pl. az alábbiakat említjük meg:

4-bróm-1-metil-5-sztiril-1H-imidazol; és
1-metil-5-sztiril-1H-imidazol.

Találmányunk előnyös tárgyát képezik továbbá azok az (I-A) általános képletű vegyületek, amelyekben B jelentése (B1) általános képletű csoport, kivéve az 1-metil-2-feniletinil-1H-imidazolt és az 1-metil-2-(4-metoxi-feniletinil)-1H-imidazolt.

A fenti vegyületek közül pl. az alábbiakat említjük meg:

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol;
 2-feniletinil-1H-imidazol;
 2-(2-fluor-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol;
 2-(2-klór-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol; és
 (4,5-diklór-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ecetsav-etil-észter.

Különösen előnyösek azok az (I-A) általános képletű vegyületek, amelyekben B jelentése (B1) általános képletű csoport és R^7 jelentése $(CH_2)_n-C(O)OR'$ -csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet. Különösen előnyösek az az (I-A) általános képletű vegyületek, amelyekben R^7 jelentése $(CH_2)_n-C(O)OR'$ -csoport; n értéke 0 és R jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport.

A fenti vegyületek közül pl. az alábbiakat említjük meg:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 2-(2,6-diklór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol;
 3-ciklopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol;
 2-(4-klór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 2-(4-fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 2-bifenil-4-il-etinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;

2-(2-fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter; és
2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter.

Előnyösek továbbá a B helyén (B4) általános képletű csoportot tartalmazó (I-A) általános képletű vegyületek.

E vegyületek közül pl. az alábbiakat említjük meg:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin; és
3-feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin.

Előnyösek továbbá a B helyén (B5) általános képletű csoportot tartalmazó (I-A) általános képletű vegyületek, kivéve az 1-metil-4-feniletinil-1H-imidazolt.

A fenti vegyületek közül pl. az alábbiakat említjük meg:

1-klór-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propán-2-ol;
3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-karbaldehyd;
4-feniletinil-1H-imidazol; és
1,2-dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol.

Előnyösek továbbá az (I-B) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, kis szénatomszámú alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR^1$ -, $-(CH_2)_n$ - $N(R)-C(O)$ -kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesítve lehet; és

B jelentése (B1) általános képletű csoport; és

R^7 jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy $-(CH_2)_n-C(O)OR^1$ -csoport.

A fenti vegyületek közül pl. az alábbiakat említjük meg:

4,5-diizopropil-1-metil-2-sztiril-1H-imidazol;
2-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(4-klór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
 2-[2-(4-butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
 4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;
 4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;
 2-[2-(4-klór-3-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
 2-[2-(4-etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
 4,5-diizopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol;
 2-[2-(2,4-diklór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol; és
 4,5-diizopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

Előnyösek továbbá a B helyén (B2) általános képletű csoportot és R^{10} helyén halogénatomot tartalmazó (I-B) általános képletű vegyületek.

E vegyületek közül pl. a 4-bróm-1-metil-5-sztiril-1H-imidazolt említjük meg.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I-A) és (I-B) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására.

Az (I-A) és (I-B) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag alkalmas sóikat az irodalomból ismert eljárásokkal állíthatjuk elő pl. oly módon, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletekben X jelentése halogénatom vagy trifluor-metánszulfonil-csoport és R^1 - R^5 jelentése a fent megadott) és ily módon, ha A jelentése $-C\equiv C-$ és B jelentése a fent megadott, úgy (I-A) általános képletű vegyületeket kapunk, vagy ha a jelentése $-HC=CH-$ és B jelentése (B1) vagy (B2) általános képletű csoport, úgy (I-B) általános képletű vegyületeket kapunk [mely képletekben

R^6 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ -csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ -csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R^8 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-$

-C(O)OR"-csoport vagy aril-csoport;

R⁹ jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport;

R¹⁰ jelentése halogénatom; és

R¹¹ jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport]

és kívánt esetben az (I-A) vagy (I-B) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítjuk.

A reakciót palládium(II)sók alkalmazásával katalizáljuk.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az A helyén -C≡C- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű acetilén-származékot (pl. etinil-benzolt) a megfelelő (III) általános képletű vegyülettel (pl. 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter) reagáltatunk. A *Chem. Pharm. Bull.*, 35(2), 823-828 (1987) közleményben ismertetett eljárás szerint ezt a palládium által katalizált C-C kapcsolási reakciót bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid, réz(I)jodid és trietil-amin jelenlétében, poláris oldószerben (pl. dimetil-formamid vagy acetonitril), 90-100 °C-on és kb. 1,5-3 órán át végezzük. A reakciót továbbá ekvimoláris mennyiségű bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)klorid és trifenil-foszfin, valamint fölös mennyiségű trietil-amin jelenlétében 55 °C-on 16 órán át is végrehajthatjuk.

A (II) általános képletű feniletinil-származékok kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy az irodalomból jólismert módszerekkel állíthatók elő.

A (III) általános képletű vegyületek szintén kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy a B heterociklikus rendszertől függően megfelelő módszerekkel állíthatók elő.

A B helyén (B1) általános képletű csoportot tartalmazó 2-halogén-1H-imidazolok a 4 711 962 és 3 341 548 sz. USA szabadalmi leírásban, valamint a *Synth. Commun.*, 19, 2551-2566 (1989) közleményben leírt módszerekkel állíthatók elő.

A (IIIa) általános képletű 2-(trifluor-metánszulfonil)-1H-imidazolok a (VI) általános képletű 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazolokból (pl. 5-metil-2-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-imidi-

dazol-4-karbonsav-etil-észter) állíthatók elő, amelyek a 3 303 199 sz. USA szabadalom-ban leírt eljárással készíthetők el. A trifluor-metánszulfonsavanhidriddel és trietil-aminnal történő reagáltatást diklór-metánban szobahőmérsékleten végezzük el. Az eljárást az 1. reakciósémán tüntetjük fel; ahol Tf jelentése trifluor-metánszulfonil-csoport.

A (IIIb) általános képletű 5-(2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazolokat oly módon állítjuk elő, hogy a (VII) képletű 3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsavat va-lamely (VIII) általános képletű N-hidroxi-karboxamidinnel 1,1'-karbonil-diimidazol je-lenlétében dimetil-formamidos közegben reagáltatunk, majd a kapott (IX) általános kép-letű imidazolil-[1,2,4]oxadiazolt szobahőmérsékleten brómozzuk. Az eljárást a 2. reak-ciósémán tüntetjük fel (R" jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoport).

A B helyén (B3) általános képletű csoportot tartalmazó indol-származékokat (pl. N-[2-(2-jód-5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-acetamid) a *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 39, 677-684 (1997) közleményben leírt módszerrel állíthatjuk elő.

A B helyén (B4) általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű 3-jód-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin-származékokat és 3-jód-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin-származékokat a 0 059 390 EP számú európai szabadalmi leírásban is-mertetett eljárással analóg módon állíthatjuk elő.

A B helyén (B5) általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű 4-halogén-1H-imidazol-származékokat pl. az alábbi közleményekben leírt eljárásokkal állíthatjuk elő: *J. Med. Chem.*, 17(9), 1019-1020 (1974); *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1784-1790 (1994) vagy *Aust. J. Chem.*, 40(8), 1399-1413 (1987).

A B helyén (B6) általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket pl. az alábbi közleményekben leírt módszerekkel analóg módon állíthatjuk elő: *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, 626-628 (1983) és *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*, 688-690 (1983).

Az (I) általános képletű feniletetil-származékokat analóg módon valamely (III) általános képletű vegyület és (II) általános képletű feniletén reakciójával állíthatjuk elő.

Az A helyén -C=C- csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászati lag alkalmas sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet (ahol X^1 jelentése halogénatom) valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk és ily módon (I-B) általános képletű vegyületet kapunk

[mely képletben

$\text{R}^1\text{-R}^5$ jelentése a fent megadott; és

B jelentése (B1) vagy (B2) általános képletű csoport; ahol

R^6 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C(O)OR}$ csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C(O)OR'}$ csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R^8 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-OH}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C(O)OR''}$ csoport vagy aril-csoport;

R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^{10} jelentése halogénatom; és

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport]

és kívánt esetben az (I-B) általános képletű vegyületet gyógyászati lag alkalmas sóvá alakítjuk.

Az (I-B) általános képletű vegyületeket tehát Wittig-reakcióval állítjuk elő oly módon, hogy valamely (V) általános képletű aldehidet (pl. 4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol-2-karbaldehid) a megfelelő (IV) általános képletű benzil-trifenil-foszfónium-halogeniddel (pl. benzil-trifenil-foszfónium-klorid) erős bázis (pl. nátrium-alkoxid, nátrium-amid vagy nátrium-hidrid) jelenlétében reagáltatunk.

A (IV) általános képletű trifenil-foszfónium-sókat a 3. reakciósémán feltüntetett módon trifenil-foszfin (PPh_3) és a megfelelő (X) általános képletű benzil-halogenid reakciójával állítjuk elő.

Az (V) általános képletű aldehideket az irodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Így pl. a 4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol-2-karbaldehidet az *Inorg. Chim. Acta.*, 296(1), 208-221 (1999) közleményben ismertetett eljárással analóg módon, míg az 5-bróm-3-metil-3H-imidazol-4-karbaldehidet a *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1784-1790 (1994) közleményben leírtak szerint állíthatjuk elő.

Az (I-A) és (I-B) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sóit önmagukban jólismert módszerekkel, a sóvá alakítandó vegyület jellegétől függően állíthatjuk elő. A bázikus (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmas sóinak előállításához szervetlen vagy szerves savakat alkalmazhatunk, pl. az alábbi savakat: sósav, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav, citromsav, hangyasav, fumársav, maleinsav, ecetsav, borostyánkősav, borkősav, metánszulfonsav, p-toluolszulfonsav és más hasonló savak. A savas jellegű (I-A) és (I-B) általános képletű vegyületek sói alkálifém-sók vagy alkáliföldfém-sók (pl. nátrium-, kálium-, kalcium-, magnézium-sók vagy más hasonló sók) vagy bázikus aminosavakkal képezett sók lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik - mint már említettük - metabotrop glutamát receptor antagonisták és mGluR5 receptor által közvetített rendellenességek (pl. akut és/vagy krónikus neurológiai rendellenességek, kognitív rendellenességek és memóriazavarok, továbbá akut és krónikus fájdalom) kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók. A kezelhető neurológiai rendellenességek közé tartoznak az alábbiak: epilepszia, skizofrénia, szorongás, a központi idegrendszer akut, traumatikus vagy krónikus degeneratív folyamatai, pl. Alzheimer-betegség, szenilis demencia, Huntington-korea, ALS, szklerózis multiplex, AIDS által okozott demencia, továbbá szemsérülések, retinopátia, idiopátikus parkinsonizmus vagy gyógyszerek által okozott parkinsonizmus, valamint glutamát-hiányos funkciókhoz vezető állapotok, pl. izomgörcsök, konvulziók, migrén, vizelet-inkontinencia, nikotinfüggőség, pszichózisok, opiát-függőség, szorongás, hányás, diskinézia és depresszió. További kezelhető állapotok a bypass operációk vagy transzplantátumok által okozott korlátozott agyi funkció, az agy gyenge vérellátása, gerinchúr sérülések, fejsérülések, terhesség által okozott hipoxia, szívelégtelenség és hipoglikémia.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik különösen analgetikumként alkalmazhatók. A kezelhető fájdalom-típusok közé tartoznak az alábbiak: gyulladásos fájdalom, pl. arthritis és reumatoid betegség, vaszkulitis, neuropátiás fájdalom, pl. trigeminális vagy herpetikus neuralgia, diabéteszes neuropátia fájdalom, kausalgia, hiperalgémia, súlyos krónikus fájdalom, operáció utáni fájdalom és különböző állapotokkal (pl. rák, angina, vese- vagy epekólika, menstruáció, migrén és köszvény) társult fájdalom.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitását az alábbi teszttel határozzuk meg:

mGlu 5a receptort kódoló cDNS-t EBNA sejtekkel az alábbi irodalmi helyen leírt eljárás szerint átmenetileg transzfektálunk: E.-J. Schlaeger és K. Christensen: Transient gene expression in mammalian cells grown in serum-free suspension culture; *Cytotechnology*, 30, 71-83, (1999)]. A $[Ca^{2+}]$ méréseket mGlu 5a-vel transzfektált EBNA sejteken végezzük el, miután a sejteket Fluo 3-AM-at (a FLUKA cégtől szereztük be; végső koncentráció 0,5 μ M) 1 órán át 37 °C-on inkubáltuk, majd teszt-pufferrel (Hank-féle sóval és 20 mM HEPES-el kiegészített DMEM) négyszer mostuk. A $[Ca^{2+}]$ méréseket fluorometrikus képképző lemezleolvasó (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA) felhasználásával végezzük el. A teszt-vegyületek antagonistaként történő értékelésénél a tesztet 10 μ M glutamáttal mint agonistával szemben hajtjuk végre.

A gátlási (antagonista) görbéket négy paraméteres logisztikai egyenlettel illesztjük és az IC_{50} értékeket és a Hill koefficienszt ismétlődő nem-lineáris görbe illesztő Origin szoftver (Microcal Software Inc., Northampton, MA, USA) felhasználásával kapjuk.

A találmány szerinti vegyületek mGluR 5a receptor antagonisták. A találmány szerinti vegyületek a fenti tesztben 10 μ M vagy kisebb, általában 2 μ M vagy kisebb, előnyösen 0,02 μ M vagy kisebb koncentrációban mutatnak aktivitást.

A találmány szerinti vegyületek specifikus aktivitását az alábbi táblázatban tüntetjük fel:

Példa sorszáma	Vegyület neve	IC ₅₀ (μM)
1.	3,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-éter	0,25
2.	5-Metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	2,40
3.	2-(3-Metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	0,35
4.	1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol	0,72
5.	2-(5-Nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol	2,11
6.	2-Feniletinil-1H-imidazol	0,20
7.	2-(2,6-Diklór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	10
8.	5-Metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	<10
9.	3,5-Dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	0,13
10.	2-(3-Acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	2,12
11.	(2-[3-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	0,18
12.	5-(3,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol	0,011
14.	2-(4-Klór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	<10
15.	2-(4-Fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	0,25
16.	2-Bifenil-4-il-etinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	0,21
17.	2-(2-Fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	0,09
18.	2-(2-Fluor-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol	0,07
19.	2-(4-Amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter	1,53
20.	2-(2-Klór-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol	1,10
21.	(4,5-Diklór-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ecetsav-etil-észter	0,52

22.	1-Metil-5-feniletinil-1H-imidazol	0,22
23.	N-[2-(5-Metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]- -acetamid	0,58
24.	3-Feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin	0,15
25.	3-Feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin	0,07
26.	1-Klór-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)- -propan-2-ol	0,23
27.	3-Metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-karbaldehyd	1,79
28.	4-Feniletinil-1H-imidazol	3,36
29.	1-Metil-4-feniletinil-1H-imidazol	0,50
30.	1,2-Dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol	0,02
31.	1,3-Dimetil-5-feniletinil-1H-pirazol	5-10
32.	4,5-Diizopropil-1-metil-2-sztiril-1H-imidazol	1,82
33.	2-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H- -imidazol	5-10
34.	2-[2-(4-Klór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H- -imidazol	5-10
35.	2-[2-(4-Butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H- -imidazol	5-10
36.	4,5-Diizopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]- -1-metil-1H-imidazol	5-10
37.	4,5-Diizopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H- -imidazol	5-10
38.	2-[2-(4-Klór-3-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil- -1H-imidazol	10
39.	2-[2-(4-Etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H- -imidazol	10
40.	4,5-Diizopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]- -1H-imidazol	10
41.	2-[2-(2,4-Diklór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H- -imidazol	10
42.	4,5-Diizopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol	3,25
43.	4-Bróm-1-metil-5-sztiril-1H-imidazol	3,06
44.	1-metil-5-sztiril-1H-imidazol	8,0

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik a gyógyászatban gyógyászati készítmények formájában alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya gyógyászati készítmény, amely valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények orálisan (pl. tabletták, bevonatos tabletták, drazsék, kemény- és lágyzselatinkapszulák, oldatok, emulziók vagy szuszpenziók), rektálisan (pl. kúpok) vagy parenterálisan (pl. injekciós oldatok) adagolhatók.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag alkalmas sója és inert szerves hordozók összekeverésével állíthatók elő. A tabletták, bevonatos tabletták, drazsék és keményzselatinkapszulák előállításánál hordozóként pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. alkalmazhatunk. A lágyzselatinkapszulák hordozóként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd és folyékony poliolokat stb. tartalmazhatnak; a lágyzselatinkapszulák azonban a hatóanyag jellegétől függően általában hordozó nélkül állíthatók elő. Az oldatok és szirupok hordozóként pl. vizet, poliolokat, szacharózt, invert cukrot, glükózt stb. tartalmazhatnak. Az (I) általános képletű vegyületek vízdoldható sóit tartartalmazó vizes injekciós oldatok készítésénél adjuvánsokat (pl. alkoholok, poliolok, glicerín, növényi olajok stb.) alkalmazhatunk, erre azonban általában nincs szükség. A kúpok hordozóként pl. természetes vagy keményített olajokat, viaszokat, zsírokat, félig folyékony vagy folyékony poliolokat stb. tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények tartósító-, szolubilizáló-, stabilizáló-, nedvesítőszerket, emulgeálószerket, édesítőszerket, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, az ozmózis nyomás megváltoztatására szolgáló sókat, puffereket, maszkírozószerket vagy antioxidánsokat is tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá más gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

Találmányunk tárgya ennek megfelelően gyógyászati készítmény, amely valamely (IA) vagy (IB) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és inert excienseket tartalmaz.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmény előállítására oly módon, hogy egy vagy több (IA) vagy (IB) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját és kívánt esetben egy vagy több más gyógyászati hatóanyagot egy vagy több inert hordozóval összekeverünk és galenikus formára hozunk.

A találmány szerinti hatóanyagok dózisa tág határokon belül változhat és természetes az adott eset követelményeitől függ. Orális vagy parenterális adagolás esetén a fenti indikációkban a dózis általában 0,01-20 mg/kg/nap, előnyösen 0,1-10 mg/kg/nap. Egy 70 kg testtömegű felnőtt napi dózisa általában 0,7-1400 mg/nap, előnyösen 7-700 mg/nap.

Találmányunk tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása gyógyszerek készítésére, különösen mGluR5 receptor által közvetített, a fentiekben felsorolt betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

1. példa**3,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter****a) 2-Bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 4 711 962 sz. USA szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint állítjuk elő.

b) 3,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A *Chem. Pharm. Bull.*, 35(2), 823-828 (1987) közleményben leírt eljárással analóg módon 17,5 mg (0,025 millimól) bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot, 2,9 mg (0,015 millimól) réz(I)jodidot, 60,5 mg (0,6 millimól) trietil-amint, 32,4 mg (0,3 millimól) etinil-benzolt és 61,8 g (0,25 millimól) 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észtert 1 ml dimetil-formamidban oldunk és a reakcióelegyet 3 órán át 90 °C-on rázatjuk. A cím szerinti vegyületet a reakcióelegyből HPLC kromatográfiával izoláljuk (YMC CombiPrep C18 oszlop, 50x20 mm, oldószer gradiens 10-95 % acetonitril 0,1 %-os vizes trifluor-ecetsavban, 6,0 percen át, $\lambda = 230$ nm, átfolyási sebesség 40 ml/perc). Kitermelés 19,3 mg, 29 %. MS: $m/e = 269,3$ $[M+H^+]$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 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), 7,34-7,40 (3H, m), 7,56-7,59 (2H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ (ppm) = 14,26, 15,78, 34,31, 60,44, 77,83, 94,86, 119,77, 121,14, 128,46, 129,48, 131,82, 134,55, 147,76, 160,58.

2. példa**5-Metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter****a) 2-Bróm-5-metil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 4 711 962 sz. USA szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

b) 5-Metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-bróm-5-metil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből állítjuk elő. MS: $m/e = 255,2$ ($M+H^+$).

3. példa**2-(3-Metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter**

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből és 1-etinil-3-metoxi-benzolból állítjuk elő.

MS: $m/e = 299,3$ ($M+H^+$).

4. példa**1-Metil-2-feniletinil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-jód-1-metil-1H-imidazolból állítjuk elő. MS: $m/e = 183,0$ ($M+H^+$).

5. példa**2-(5-Nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol****a) 2-(2-jód-5-nitro-imidazol-1-il)-etanol**

A cím szerinti 2-(2-jód-5-nitro-imidazol-1-il)-etanolt a 3 341 548 sz. USA szabadalom-ban ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

b) 2-(5-Nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-(2-jód-5-nitro-imidazol-1-il)-etanolból állítjuk elő. MS: $m/e = 258,0$ ($M+H^+$).

6. példa**2-Feniletinil-1H-imidazol****a) 2-Jód-imidazol**

A 2-jód-imidazolt a *Synth. Commun.*, **19**, 2551-2566 (1989) közleményben ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

b) 2-Feniletinil-1H-imidazol

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-jód-imidazolból állítjuk elő. MS: $m/e = 169,4$ ($M+H^+$).

7. példa**2-(2,6-Diklór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter**

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 1,3-diklór-2-etinil-benzolból és 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből állítjuk elő.

MS: $m/e = 197,4$ ($M+H^+$).

8. példa**5-Metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter****a) 5-Metil-2-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 3 303 199 sz. USA szabadalomban ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

b) 5-Metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

492 mg (2 millimól) 5-metil-2-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter, 846 mg (3 millimól) trifluor-metánszulfonsavanhidrid, 303 mg (3 millimól) trietil-amin és 10 ml diklór-metán elegyét szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk, a maradékot szilikagélen átszűrjük és 1:4 etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 463 mg sárga olajat kapunk.

378 mg kapott olajat, 122 mg (1,2 millimól) fenil-acetilént, 70 mg (0,1 millimól) bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)kloridot, 303 mg (3 millimól) trietil-amint és 10 mg (0,05 millimól) réz(I)jodidot 5 ml dimetil-formamidban oldunk. A reakcióelegyet másfél órán 100 °C-on keverjük, szobahőmérsékletre hűtjük, 30 ml éterrel hígítjuk, vízzel és konyha-

-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A visszamaradó olajat szilikagélen kromatografáljuk és 2:3 arányú etil-acetát/hexán eleggyel eluáljuk. Kitermelés 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.

9. példa

3,5-Dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 1-etinil-3-metil-benzolból és 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből állítjuk elő.

MS: $m/e = 283,6$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

10. példa

2-(3-Acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint N-(3-etinil-fenil)-acetamidból és 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből állítjuk elő.

MS: $m/e = 326,8$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

11. példa

2-[3-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből és 1-(3-etinil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrolból állítjuk elő. MS: $m/e = 362,8$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

12. példa

5-(3,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol

a) 5-(3,5-dimetil-2H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol

1,0 g (7,14 millimól) 3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav és 1,74 g (10,7 millimól) 1,1'-karbonil-diimidazol 35 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 0,68 g (9,18 millimól) N-hidroxi-acetamidint adunk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán 80 °C-on keverjük, bepároljuk és a maradékot 30 ml ecetsavban oldjuk. Az oldatot 100 °C-on 2 órán át keverjük, 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük és 7x30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 70 ml konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,78 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 61 %.

Op.: 95 °C. MS: $m/e = 178,2$ (M^+).

b) 5-(2-Bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol

0,7 g (3,93 millimól) 5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol 7 ml kloroformmal képezett oldatához szobahőmérsékleten 0,94 g (0,30 ml, 5,89 millimól) bróm és 7 ml kloroform oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 26 órán át keverjük, bepároljuk, a maradékot 40 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatba öntjük és 2x30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 40 ml konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Sárga olaj alakjában 0,84 g nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen végzett kromatografálással és 98:2 arányú etil-acetát/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,52 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 51 %, op.: 89 °C.

MS: $m/e = 256, 258$ (M^+).

c) 5-(3,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol

0,52 g (2,02 millimól) 5-(2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol 10 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 71 mg (0,1 millimól) bisz-(trifenil-foszfín)-palládium(II)kloridot, 0,31 g (3,03 millimól) fenil-acetilént, 27 mg (0,1 millimól) trifenil-foszfint és 0,61 g (6,07 millimól) trietil-amint adunk. A reakcióelegyen 10 percig argont buborékoltatunk át és a keverést 55 °C-on 16 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet 50 ml vízbe öntjük és 2x50 ml etil-acetáttal eluáljuk. Az egyesített szerves fázisokat 40 ml konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szul-

fát felett szárítjuk és bepároljuk. Sárga olaj alakjában 0,81 g nyers cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 5:2 arányú etil-acetát/toluol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítunk. Világossárga szilárd anyag alakjában 0,31 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés 55 %. Op.: 137 °C.

MS: $m/e = 278,1$ (M^+).

13. példa

3-Ciklopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol

a) 3-Ciklopropil-5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol

A cím szerinti vegyületet a 12a) példában ismertetett eljárás szerint 3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsavból és N-hidroxi-ciklopropán-karboxamidinből állítjuk elő. A csaknem fehér szilárd anyag 88 °C-on olvad. MS: $m/e = 204,3$ (M^+).

b) 5-(2-Bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-3-ciklopropil-[1,2,4]oxadiazol

A cím szerinti vegyületet a 12b) példában ismertetett eljárás szerint 3-ciklopropil-5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol brómozásával állítjuk elő. A fehér szilárd anyag 81 °C-on olvad. MS: $m/e = 282, 284$ (M^+).

c) 3-Ciklopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol

A cím szerinti vegyületet a 12c) példában ismertetett eljárás szerint 5-(2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-3-ciklopropil-[1,2,4]oxadiazolból és fenil-acetilénből állítjuk elő. A fehér szilárd anyag 120 °C-on olvad. MS: $m/e = 305,2$ ($M+H^+$).

14. példa

2-(4-Klór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből és 1-klór-4-etinil-benzolból állítjuk elő.

MS: $m/e = 303,0$ ($M+H^+$).

15. példa

2-(4-Fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből és 1-etinil-4-fluor-benzolból állítjuk elő.

MS: $m/e = 286,8$ ($M+H^+$).

16. példa

2-Bifenil-4-il-etinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből és 4-etinil-bifenilből állítjuk elő.

MS: $m/e = 345,4$ ($M+H^+$).

17. példa

2-(2-Fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből és 1-etinil-2-fluor-benzolból állítjuk elő.

MS: $m/e = 287,4$ ($M+H^+$).

18. példa

2-(2-Fluor-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-jód-1-metil-1H-imidazolból és 1-etinil-2-fluor-benzolból állítjuk elő. MS: $m/e = 201,2$ ($M+H^+$).

19. példa

2-(4-Amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-bróm-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észterből és 4-etinil-anilinból állítjuk elő.

MS: $m/e = 284,4$ ($M+H^+$).

20. példa

2-(2-Klór-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 2-jód-2-metil-1H-imidazolból és 1-klór-2-etinil-benzolból állítjuk elő. MS: $m/e = 217,6$ ($M+H^+$).

21. példa**(4,5-Diklór-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ecetsav-etil-észter**

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint etil-(2-bróm-4,5-diklór-imidazol-1-il)-acetátból és etinil-benzolból állítjuk elő. MS: $m/e = 323,0$ ($M+H^+$).

22. példa**1-Metil-5-feniletinil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 5-jód-1-metil-1H-imidazolból állítjuk elő. MS: $m/e = 183,4$ ($M+H^+$).

23. példa**N-[2-(5-Metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamid****a) N-[2-(2-Jód-5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-acetamid**

A cím szerinti vegyületet a *Labelled Compd. Radiopharm.*, 39, 677-684 (1997) közleményben leírt módszer szerint N-[2-(5-metoxi-indol-3-il)-etil]-acetamidból állítjuk elő.

b) N-[2-(5-Metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamid

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint N-[2-(2-jód-5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-acetamidból állítjuk elő. MS: $m/e = 333,3$ ($M+H^+$).

24. példa**3-Feniletinil-4H-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin****a) 3-Jód-4H-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin**

A cím szerinti vegyületet a 0 059 390 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

b) 3-Feniletinil-4H-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 3-jód-4H-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalinból állítjuk elő. MS: $m/e = 290,3$ ($M+H^+$).

25. példa**3-Feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin****a) 3-Jód-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin**

A cím szerinti 3-jód-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalint az EP 0 059 390 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

b) 3-Feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 3-jód-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalinból állítjuk elő. MS: $m/e = 273,2$ ($M+H^+$), $545,1$ ($2M+H^+$).

26. példa**1-Klór-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol****a) 1-Klór-3-(4-jód-2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-propan-2-ol**

A cím szerinti 1-klór-3-(4-jód-2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-propan-2-olt a *J. Med. Chem.*, 17(9), 1019-1020 (1974) közleményben leírt módszerrel állítjuk elő.

b) 1-Klór-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 1-klór-3-(4-jód-2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-propan-2-olból állítjuk elő. MS: $m/e = 319,7$, $321,9$ ($M+H^+$).

27. példa**3-Metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-karbaldehid****a) 5-Bróm-3-metil-3H-imidazol-4-karbaldehid**

A cím szerinti 5-bróm-3-metil-3H-imidazol-4-karbaldehidet a *Chem. Pharm., Bull.*, 42, 1784-1790 (1994) közleményben leírt módszerrel állítjuk elő.

b) 3-Metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-karbaldehid

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 5-bróm-3-metil-3H-imidazol-4-karbaldehidből állítjuk elő. MS: $m/e = 210,6$ ($M+H^+$).

28. példa**4-Feniletinil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 4-bróm-imidazolból és etinil-benzolból állítjuk elő. MS: $m/e = 169,2$ ($M+H^+$).

29. példa**1-Metil-4-feniletinil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 4-jód-1-metil-1H-imidazolból állítjuk elő. MS: $m/e = 183,2$ ($M+H^+$).

30. példa**1,2-Dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol****a) 1,2-Dimetil-4-jód-5-nitro-imidazol**

A cím szerinti 1,2-dimetil-4-jód-5-nitro-imidazolt az *Aust. J. Chem.*, 40(8), 1399-1413 (1987) közleményben leírt módszerrel állítjuk elő.

b) 1,2-Dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 1,2-dimetil-4-jód-5-nitro-imidazolból állítjuk elő. MS: $m/e = 242,4$ ($M+H^+$).

31. példa**1,3-Dimetil-5-feniletinil-1H-pirazol****a) 5-Jód-1,3-dimetil-1H-pirazol**

A cím szerinti vegyületet az alábbi közleményekben leírt módszerrel állítjuk elő: *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, 626-628 (1983) és az *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*, 688-690 (1983).

b) 1,3-Dimetil-5-feniletinil-1H-pirazol

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárás szerint 5-jód-1,3-dimetil-1H-pirazolból állítjuk elő. MS: $m/e = 196,8$ ($M+H^+$).

32. példa**4,5-Diizopropil-1-metil-2-sztiril-1H-imidazol****a) 4,5-Diizopropil-1-metil-1H-imidazol-2-karbaldehid**

A cím szerinti 4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol-2-karbaldehidet az *Inorg. Chim. Acta*, 296(1), 208-221 (1999) közleményben ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

b) 4,5-Diizopropil-1-metil-2-sztiril-1H-imidazol

194 mg (0,5 millimól) benzil-trifenil-foszfónium-kloridot és 97 mg (0,5 millimól) 4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol-2-karbaldehidet 1,3 ml 0,5 mólos metanolos nátrium-metilát oldathoz adunk. A reakcióelegyet 60 °C-on 3 napon át rázatjuk, szobahőmérsékletre hűtjük, majd 0,2 ml hangyasavat adunk hozzá. A cím szerinti vegyületet [(59 mg, 44 %; MS: $m/e = 269,4$ ($M+H^+$))] a reakcióelegyből HPLC kromatografálással izoláljuk (YMC CombiPrep C18 oszlop, 50x20 mm, oldószer gradiens 10-95 % acetonitril 0,1 % vizes trifluor-ecetsavban 6,0 percen át, $\lambda = 230$ nm, átfolyási sebesség 40 ml/perc).

33. példa**2-[2-(4-Fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint 4-fluor-benzil-trifenil-foszfónium-kloridból állítjuk elő. MS: $m/e = 286,8$ ($M+H^+$).

34. példa**2-[2-(4-Klór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint 4-klór-benzil-trifenil-foszfónium-kloridból állítjuk elő. MS: $m/e = 302,9$ ($M+H^+$).

35. példa**2-[2-(4-Butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint (4-butoxi-benzil)-tri-fenil-foszfónium-bromidból állítjuk elő. MS: $m/e = 340,9$ ($M+H^+$).

36. példa**4,5-Diizopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol****a) 2,3,6-Trimetil-4-metoxi-benzil-trifenil-foszfónium-klorid**

A cím szerinti 2,3,6-trimetil-4-metoxi-benzil-trifenil-foszfónium-kloridot a *Liebigs Ann. Chem.*, 10, 1740-1745 (1984) közleményben leírt módszer szerint állítjuk elő.

b) 4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint 2,3,6-trimetil-4-metoxi-benzil-trifenil-foszfónium-kloridból állítjuk elő. MS: $m/e = 304,9$ ($M+H^+$).

37. példa**4,5-Diizopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint (4-metoxi-benzil)-trifenil-foszfónium-bromidból állítjuk elő. MS: $m/e = 298,9$ ($M+H^+$).

38. példa**2-[2-(4-Klór-3-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol****a) 4-Klór-3-fluor-benzil-trifenil-foszfónium-bromid**

A cím szerinti 4-klór-3-fluor-benzil-trifenil-foszfónium-bromidot az EP 0 692 485 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

b) 2-[2-(4-Klór-3-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint 4-klór-3-fluor-benzil-trifenil-foszfónium-bromidból állítjuk elő. MS: $m/e = 320,8$ ($M+H^+$).

39. példa**2-[2-(4-Etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint (4-etoxi-benzil)-trifenil-foszfónium-bromidból állítjuk elő. MS: $m/e = 312,9$ ($M+H^+$).

40. példa**4,5-Diizopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol****a) Trifenil-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-foszfónium-bromid**

A cím szerinti trifenil-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-foszfónium-bromidot a DE 43 07 049 sz. német közrebocsátási iratban ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

b) 4,5-Diizopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint trifenil-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-foszfónium-bromidból állítjuk elő. MS: $m/e = 359,0$ ($M+H^+$).

41. példa**2-[2-(2,4-Diklór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint 2,4-diklór-benzil-trifenil-foszfónium-kloridból állítjuk elő. MS: $m/e = 336,8$ ($M+H^+$).

42. példa**4,5-Diizopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet a 32b) példában ismertetett eljárás szerint 4-metil-benzil-trifenil-foszfónium-bromidból állítjuk elő. MS: $m/e = 282,9$ ($M+H^+$).

43. példa**4-Bróm-1-metil-5-sztiril-1H-imidazol****a) 5-Bróm-3-metil-3H-imidazol-4-karbaldehid**

A cím szerinti 5-bróm-3-metil-3H-imidazol-4-karbaldehidet a *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1748-1790 (1994) közleményben leírt módszer szerint állítjuk elő.

b) 4-Bróm-1-metil-5-sztiril-1H-imidazol

A cím szerinti vegyületet a 21b) példában ismertetett eljárás szerint 5-bróm-3-metil-3H-imidazol-4-karbaldehidből állítjuk elő. MS: $m/e = 263,0$ ($M+H^+$).

44. példa**1-Metil-5-sztiril-1H-imidazol**

A cím szerinti vegyületet a *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 823-828 (1987) közleményben ismertett eljárás szerint állítjuk elő.

45. példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Hatóanyag	100
Porított laktóz	95
Fehér kukoricakeményítő	35
Polivinilpirrolidon	8
Nátrium-karboxi-metil-keményítő	10
Magnézium-sztearát	<u>2</u>
Tabletta össztömege:	250

46. példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>
Hatóanyag	200
Porított laktóz	100
Fehér kukoricakeményítő	64
Polivinilpirrolidon	12
Nátrium-karboxi-metil-keményítő	20
Magnézium-sztearát	<u>4</u>
Tabletta össztömege:	400

47. példa

Alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/kapszula</u>
Hatóanyag	50
Kristályos cellulóz	60
Mikrokristályos cellulóz	34
Talkum	5
Magnézium-sztearát	<u>1</u>
Kapszula töltőtömege:	150

A megfelelő részecskénagyságú hatóanyagot, kristályos cellulózt és mikrokristályos cellulózt homogénen összekeverjük, szitáljuk, majd a talkummal és magnézium-sztearáttal összekeverjük. A kapott végső keveréket megfelelő nagyságú keményszelatinkapszulákba töltjük.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -1-6 szénatomos alkil-, aril-csoport vagy helyettesítetlen vagy egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-csoporttal helyettesített heteroaril-csoport; R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

A jelentése $-CH=CH-$ vagy $-C\equiv C-$; és

B jelentése (B1), (B2), (B3), (B4), (B5) vagy (B6) általános képletű csoport; ahol R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy helyettesítetlen vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesített heteroaril-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ csoport vagy aril-csoport;

R^9 jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy halogénatom;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^{12} jelentése $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -(1-6 szénatomos)- alkil-csoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^{14}, R^{15}, R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport;

R^{18}, R^{19} és R^{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport;

R^{21} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

- R^{22} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy egy vagy több hidroxil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport;
- R^{23} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkanoil- vagy nitro-csoport;
- R^{24} , R^{25} és R^{26} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;
- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;
- X jelentése $-CH_2-$, $-O-$ vagy $-S-$; és
- Y jelentése $-CH=$ vagy $-N=$

és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása mGluR5 receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* valamely (I-A) általános képletű vegyületet alkalmazunk (mely képletben R^1 - R^5 és B jelentése az 1. igénypontba megadott).
3. A 2. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén (B1) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B1) jelentése az 1. igénypontban megadott].
4. A 3. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* valamely alábbi vegyületet alkalmazunk:
 - 3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 - 5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 - 2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 - 1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol;
 - 2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol;
 - 2-feniletinil-1H-imidazol;
 - 2-(2,6-diklór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 - 5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
 - 3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol;
3-ciklopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol;
2-(4-klór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(4-fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-bifenil-4-il-etinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(2-fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(2-fluor-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol;
2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(2-klór-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol; vagy
(4,5-diklór-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ecetsav-etil-észter.

5. A 2. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén (B2) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B2) jelentése az 1. igénypontban megadott].
6. Az 5. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* 1-metil-5-feniletinil-1H-imidazolt alkalmazunk.
7. A 2. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén (B3) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B3) jelentése az 1. igénypontban megadott].
8. A 7. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* N-[2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamidot alkalmazunk.
9. A 2. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén (B4) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B4) jelentése az 1. igénypontban megadott].

10. A 9. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* valamely alábbi vegyületet alkalmazunk:

3-feniletinil-4H-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin és

3-feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin.

11. A 2. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén (B5) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B5) jelentése az 1. igénypontban megadott].

12. A 11. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* valamely alábbi vegyületet alkalmazunk:

1-klór-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol;

3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-karbaldehid;

4-feniletinil-1H-imidazol;

1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol; vagy

1,2-dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol.

13. A 2. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén (B6) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B6) jeletése az 1. igénypontban megadott].

14. A 13. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* 1,3-dimetil-5-feniletinil-1H-pirazolt alkalmazunk.

15. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* valamely (I-B) általános képletű vegyületet alkalmazunk (ahol R^1 - R^5 és B jelentése az 1. igénypontban megadott).

16. A 15. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén (B1) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B1) jelentése az 1. igénypontban megadott].

17. A 16. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* valamely alábbi vegyületet alkalmazunk:

4,5-diizopropil-1-metil-2-sztiril-1H-imidazol;
2-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
2-[2-(4-klór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
2-[2-(4-butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;
4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;
2-[2-(4-klór-3-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
2-[2-(4-etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;
4,5-diizopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol;
2-[2-(2,4-diklór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol; vagy
4,5-diizopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

18. A 15. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén valamely (B2) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B2) jelentése az 1. igénypontban megadott].

19. A 18. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* valamely alábbi vegyületet alkalmazunk:

4-bróm-1-metil-5-sztiril-1H-imidazol; vagy
1-metil-5-sztiril-1H-imidazol.

20. A 15. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén valamely (B3) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B3) jelentése az 1. igénypontban megadott].

21. A 15. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy* B helyén valamely (B4) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk [ahol (B4) jelentése az 1. igénypontban megadott].

22. A 15. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy B helyén valamely (B5) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk* [ahol (B5) jelentése az 1. igénypontban megadott].

23. A 15. igénypont szerinti felhasználás, *azzal jellemezve, hogy B helyén valamely (B6) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk* [ahol (B6) jelentése az 1. igénypontban megadott].

24. (I-A) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -1-6 szénatomos alkil-, aril-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

B jelentése (B1), (B2), (B3), (B4), (B5) vagy (B6) általános képletű csoport; ahol R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ csoport vagy aril-csoport;

R^9 jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy halogénatom;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^{12} jelentése $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -(1-6 szénatomos)-alkil-csoport;

R^{13} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

- R^{14} , R^{15} , R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport;
- R^{18} , R^{19} és R^{20} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n$ -halogén-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoport;
- R^{21} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;
- R^{22} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy egy vagy több hidroxil-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport;
- R^{23} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkanoil- vagy nitro-csoport;
- R^{24} , R^{25} és R^{26} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;
- n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6;
- X jelentése $-CH_2-$, $-O-$ vagy $-S-$; és
- Y jelentése $-CH=$ vagy $-N=$

és gyógyászatiilag alkalmas sóik;

kivéve az alábbi vegyületeket:

- 1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol;
- 1-metil-2-(4-metoxi-feniletinil)-1H-imidazol;
- 1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol; és
- 1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol.

25. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben B jelentése ($B1$) általános képletű csoport [ahol ($B1$) jelentése a 24. igénypontban megadott].

26. A 25. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^7 jelentése $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet.

27. A 26. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

- 3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(2,6-diklór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol;
3-ciklopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol;
2-(4-klór-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(4-fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-bifenil-4-il-etinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter;
2-(2-fluor-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter; és
2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-karbonsav-etil-észter.

28. A 25. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol;
2-feniletinil-1H-imidazol;
2-(2-fluor-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol;
2-(2-klór-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol; és
(4,5-diklór-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ecetsav-etil-észter.

29. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben B jelentése valamely (B2) általános képletű csoport [ahol (B2) jelentése a 24. igénypontban megadott].

30. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben B jelentése valamely (B3) általános képletű csoport [ahol (B3) jelentése a 24. igénypontban megadott].

31. A 30. igénypont szerinti N-[2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamid.

32. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben B jelentése valamely (B4) általános képletű csoport [ahol (B4) jelentése a 24. igénypontban megadott].

33. A 32. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

3-feniletinil-4H-tia-2,6,9b-triaza-ciklopenta[a]naftalin és

3-feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciklopenta[a]naftalin.

34. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben B jelentése valamely (B5) általános képletű csoport [ahol (B5) jelentése a 24. igénypontban megadott].

35. A 34. igénypont szerinti alábbi vegyületek

1-klór-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol;

3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-karbaldehyd;

4-feniletinil-1H-imidazol; és

1,2-dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol.

36. A 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben B jelentése valamely (B6) általános képletű csoport [ahol (B6) jelentése a 24. igénypontban megadott].

37. (I-B-1) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos

alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR'$,

$-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ 1-6 szénatomos alkil-, aril-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R , R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$

csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ csoport vagy aril-csoport; és

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6]

és gyógyászatiilag alkalmas sóik;

kivéve az alábbi vegyületeket:

2-[2-(fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(fenil)-vinil]-1-etil-1H-imidazol;

2-[2-(4-metil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(4-klór-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(2,4-diklór-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(4-N,N'-dimetilamino-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(2,4-diklór-fenil)-vinil]-1H-imidazol;

2-[2-(fenil)-vinil]-4,5-dimetil-1H-imidazol;

2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-5-nitro-1H-imidazol;

2-[2-(fenil)-vinil]-H-imidazol; és

2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-1-(2-hidroxi-etil)-5-nitro-1H-imidazol.

38. A 37. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ -csoport.

39. A 38. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

4,5-diizopropil-1-metil-2-sztiril-1H-imidazol;

2-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(4-klór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(4-butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;

4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;

4,5-diizopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(4-klór-3-fluor-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;

2-[2-(4-etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol;

4,5-diizopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol;

2-[2-(2,4-diklór-fenil)-vinil]-4,5-diizopropil-1-metil-1H-imidazol; és
4,5-diizopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

40. (I-B-2) általános képletű vegyületek

[mely képletben

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, $-(CH_2)_n$ -halogén-, 1-6 szénatomos alkoxi-, $-(CH_2)_n-NRR'$,
 $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroaril-csoport,
amely helyettesítetlen vagy egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^9 jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^{10} jelentése halogénatom;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport; és

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6]

és gyógyászatilag alkalmas sóik.

41. A 40. igénypont szerinti alábbi vegyület:

4-bróm-1-metil-5-sztiril-1H-imidazol.

42. Eljárás a 24-41. igénypontok bármelyike szerinti (I-A) és (I-B) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

- a) valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben X jelentése halogénatom vagy trifluor-metán-szulfonil-csoport és R^1 - R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott) és ily módon ha A jelentése $-C\equiv C-$ csoport és B jelentése a 24. igénypontban megadott, úgy (I-A) általános képletű vegyületet kapunk; vagy amennyiben A jelentése $-HC=CH-$ csoport és B jelentése (B1) vagy (B2) általános képletű csoport, úgy (I-B) általános képletű vegyületet kapunk

[mely képletekben

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ -cso-

port vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ -csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy 1-6 szénatomos alkil-csoporttal és/vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, $-(CH_2)_n-OH$ -, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ - vagy aril-csoport;

R^9 jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^{10} jelentése halogénatom;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport; és

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6]

és kívánt esetben egy (I-A) vagy (I-B) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas sóvá alakítunk; vagy

- b) valamely (IV) általános képletű vegyületet (ahol X^1 jelentése halogénatom) valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk és ily módon (I-B) általános képletű vegyületet állítunk elő

[ahol

R^1-R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott; és

B jelentése (B1) vagy (B2) általános képletű csoport;

R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ -csoport vagy halogénatom;

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ -csoport, halogénatom, nitro-csoport vagy heteroaril-csoport, amely helyettesítetlen vagy 1-6 szénatomos alkil-csoporttal és/vagy cikloalkil-csoporttal helyettesítve lehet;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, $-(CH_2)_n-OH$ -, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ - vagy aril-csoport;

R^9 jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R^{10} jelentése halogénatom;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport; és

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6]

és kívánt esetben egy (I-B) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítunk.

43. A 24-41. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyeket a 42. igénypont szerinti eljárással állítottunk elő.
44. Gyógyászati készítmény, amely egy vagy több, a 24-41. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas excipienseket tartalmaz, mGluR5 receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére.
45. A 24-41. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik, betegségek kezelésére vagy megelőzésére történő felhasználásra.
46. A 24-41. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik felhasználása mGluR5 receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

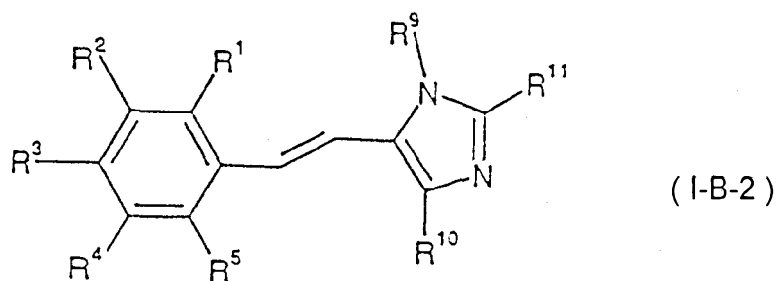
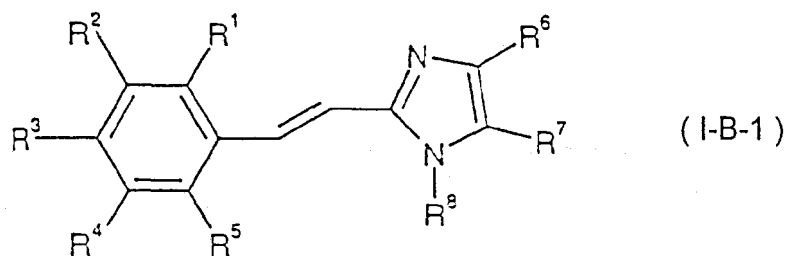
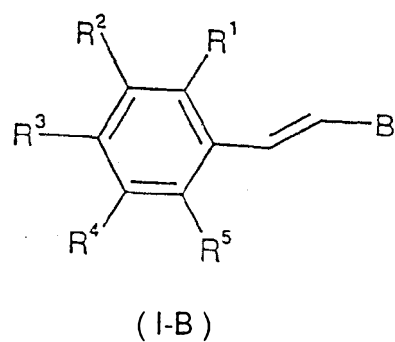
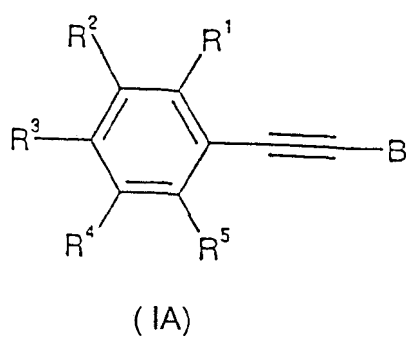
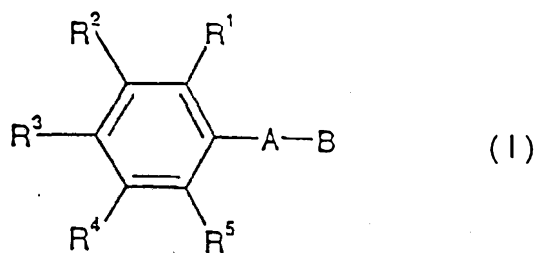
Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Kőzraktár u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

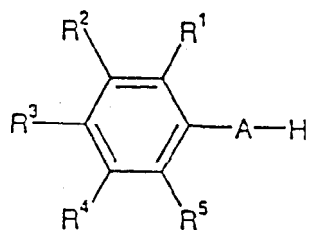
3 oldal nyitól

2004. 03. 30

PK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



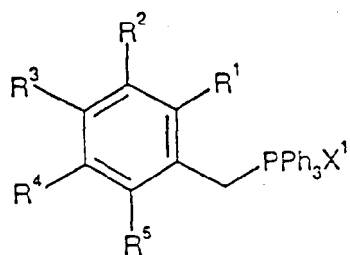


(II)

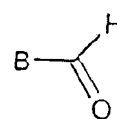
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



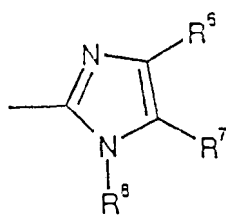
(III)



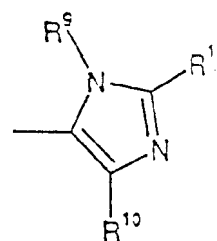
(IV)



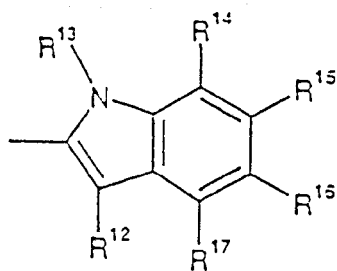
(V)



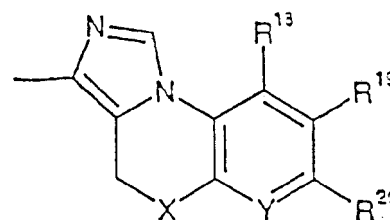
(B1)



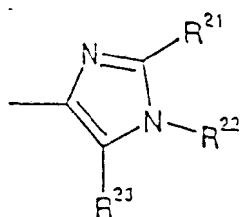
(B2)



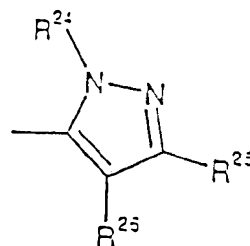
(B3)



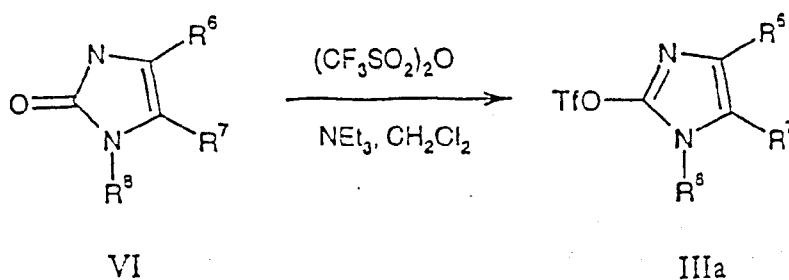
(B4)



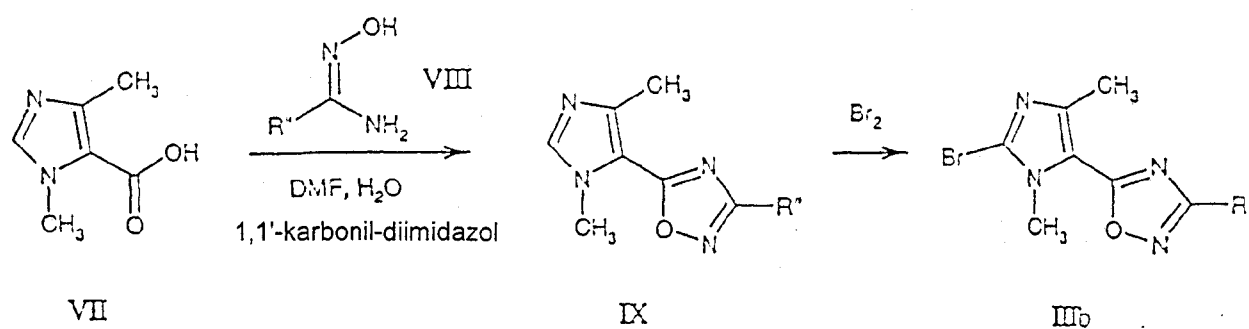
(B5)



(B6)

1. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. reakcióséma3. reakcióséma