



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010118454/15, 09.10.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.10.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.10.2007 US 60/979,486
05.05.2008 US 61/050,333

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2011 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 27.02.2014 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2004/024074 A, 25.03.2004. WO 03/047581 A1, 12.06.2003. US 20060025385 A1, 02.02.2006. Dekundy A. et al.: Effects of group I metabotropic glutamate receptors blockade in experimental models of Parkinson's disease / Brain Research Bulletin, 2006. Vol.69, Iss.3, p. 318-326.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 12.05.2010

(86) Заявка РСТ:
EP 2008/063544 (09.10.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/047296 (16.04.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

УМБРИХТ Даниель (СН),
ГОМЕС-МИНСИЛЬЯ Бальтасар (СН),
ГАСПАРИНИ Фабрицио (СН),
ДИ-ПАОЛО Тересе (СА)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

(54) МОДУЛЯТОРЫ МЕТАБОТРОПНОГО ГЛУТАМАТНОГО РЕЦЕПТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой применение метилового эфира (-)-(3aR,4S,7aR)-4-гидрокси-4-м-толилэтинилоктагидроиндол-1-карбоновой кислоты для лечения, предотвращения или остановки развития дискинезии, вызванной

леводопой (L-допа), при лечении болезни Паркинсона. Также данное изобретение относится к фармацевтической композиции, набору и продукту, включающим метильный эфир (-)-(3aR,4S,7aR)-4-гидрокси-4-м-толилэтинилоктагидроиндол-1-карбоновой кислоты. 4 н. и 1 з.п. ф-лы, 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010118454/15, 09.10.2008**

(24) Effective date for property rights:
09.10.2008

Priority:

(30) Convention priority:
12.10.2007 US 60/979,486
05.05.2008 US 61/050,333

(43) Application published: **20.11.2011 Bull. 32**

(45) Date of publication: **27.02.2014 Bull. 6**

(85) Commencement of national phase: **12.05.2010**

(86) PCT application:
EP 2008/063544 (09.10.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/047296 (16.04.2009)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

UMBRIKH T Daniel' (CH),
GOMES-MINSIL'Ja Bal'tasar (CH),
GASPARINI Fabritsio (CH),
DI-PAOLO Terese (CA)

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)

(54) **METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR MODULATORS FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to chemical-pharmaceutical industry and presents using (-)-(3aR,4S,7aR)-4-hydroxy-4-m-tolyethinyloctahydroindole-1-carboxylic acid methyl ester for treating, preventing or arresting the development of dyskinesia caused by levodopa (L-

dopa) in treating Parkinson's disease.

EFFECT: invention refers to a pharmaceutical composition, a kit and a foodstuff containing (-)-(3aR,4S,7aR)-4-hydroxy-4-m-tolyethinyloctahydroindole-1-carboxylic acid methyl ester.

5 cl, 2 ex

RU 2 508 107 C2

RU 2 508 107 C2

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим применениям соединений, выступающих в качестве модуляторов метаботропных глутаматных рецепторов ("модуляторы mGluR"), включая антагонисты метаботропных глутаматных рецепторов ("антагонисты mGluR"). В частности, настоящее изобретение
5 относится к новым применениям антагонистов метаботропных глутаматных рецепторов 5 типа ("антагонисты mGluR5").

В международных заявках на патент WO 2005/079802, WO 2003/047581, WO 2004/000316, WO 2005/044265, WO 2005/044266, WO 2005/044267, WO 2006/114262 и WO
10 2007/071358 описаны антагонисты mGluR5 и их применение в качестве фармацевтических средств.

Неожиданно было обнаружено, что соединения, обладающие модулирующей активностью в отношении mGluR, в частности антагонистической активностью, могут
15 использоваться для лечения болезни Паркинсона и заболеваний, связанных с болезнью Паркинсона. В частности, было обнаружено, что модуляторы mGluR могут использоваться для лечения дискинезии, нарушения, связанного с болезнью Паркинсона, и его лечения. В частности, было обнаружено, что модуляторы mGluR5, например, антагонисты mGluR5, могут использоваться для лечения болезни
20 Паркинсона и связанных с ней заболеваний, например, дискинезии Паркинсона, например, болезни Паркинсона с вызванной леводопой (L-dopa) дискинезией Паркинсона.

Соответственно, в первом варианте осуществления изобретение относится к
25 применению модулятора mGluR для лечения (терапевтического или профилактического), профилактики и/или остановки развития болезни Паркинсона и/или связанных с ней нарушений. В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению модулятора mGluR, например антагониста, для
лечения, профилактики и/или остановки развития дискинезии Паркинсона, например,
30 болезни Паркинсона с вызванной леводопой (L-dopa) дискинезией Паркинсона (PD-LID).

Другой вариант осуществления изобретения относится к способу лечения, профилактики или остановки развития болезни Паркинсона и/или нарушений,
35 связанных с болезнью Паркинсона, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества mGluR, например, модулятора mGluR5. В одном варианте осуществления, способ применяют для лечения, профилактики и/или остановки развития дискинезии Паркинсона, например, болезни Паркинсона с вызванной леводопой (L-dopa)
40 дискинезией Паркинсона (PD-LID).

Другой вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, включающей mGluR, например, модулятор mGluR5 для лечения, профилактики или остановки развития болезни Паркинсона и/или нарушений,
45 связанных с болезнью Паркинсона. В одном варианте осуществления, композицию применяют для лечения, профилактики и/или остановки развития дискинезии Паркинсона, например, болезни Паркинсона с вызванной леводопой (L-dopa) дискинезией Паркинсона (PD-LID). В одном варианте осуществления, фармацевтическую композицию применяют для лечения, профилактики или остановки
50 развития болезни Паркинсона.

Другой вариант осуществления изобретения относится к применению модулятора mGluR, например, mGluR5, для изготовления лекарственного средства для
лечения, профилактики или остановки развития болезни Паркинсона и/или

нарушений, связанных с болезнью Паркинсона. В одном варианте осуществления, лекарственное средство применяют для лечения, профилактики и/или остановки развития дискинезии Паркинсона, например, болезни Паркинсона с вызванной леводопой (L-dopa) дискинезией Паркинсона (PD-LID).

5 Модулятором mGluR может быть модулятор mGluR5. В некоторых вариантах осуществления, модулятор mGluR представляет собой антагонист mGluR, например, mGluR5.

В настоящем описании должны использоваться следующие определения, если не
10 приведено другое конкретное определение:

"Алкил" обозначает линейную или разветвленную алкильную группу, предпочтительно обозначает линейный или разветвленный C₁₋₁₂алкил, особенно предпочтительно обозначает линейный или разветвленный C₁₋₆алкил; например,
15 метил, этил, н- или изо-пропил, н-, изо-, втор- или трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, н-ундецил, н-додецил, особенно предпочтительны метил, этил, н-пропил и изо-пропил.

"Алкандиил" представляет собой линейную или разветвленную алкандиильную группу, связанную с двумя различными атомами углерода в молекуле,
20 предпочтительно представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₁₂алкандиил, особенно предпочтительно представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆алкандиил; например, метандиил (-CH₂-), 1,2-этандиил (-CH₂-CH₂-), 1,1-этандиил ((-CH(CH₃)-), 1,1-, 1,2-, 1,3-пропандиил и 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-бутандиил, особенно предпочтительно метандиил, 1,1-этандиил, 1,2-этандиил, 1,3-пропандиил
25 или 1,4-бутандиил.

Каждая алкильная часть "алкоксигруппы", "алкоксиалкила", "алкоксикарбонила", "алкоксикарбонилалкила" и "галогеналкила" имеет то же значение, описанное выше в определении "алкила".

30 "Алкенил" представляет собой линейную или разветвленную алкенильную группу, предпочтительно C₂₋₆алкенил, например, винил, аллил, 1-пропенил, изопропенил, 2-бутенил, 2-пентенил, 2-гексенил и т.д., и предпочтительно представляет собой C₂₋₄алкенил.

35 "Алкендиил" представляет собой линейную или разветвленную алкендиильную группу, связанную с двумя различными атомами углерода в молекуле, предпочтительно представляет собой линейный или разветвленный C₂₋₆алкендиил; например, -CH=CH-, -CH-C(CH₃)-, -CH-CH-CH₂-, -C(CH₃)-CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -CH-CH-C(CH₃)H-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH-CH-, -CH=C(CH₃)-CH=CH-,
40 особенно предпочтительно -CH-CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-.

"Алкинил" представляет собой линейную или разветвленную алкинильную группу, предпочтительно C₂₋₆алкинил, например, этенил, пропаргил, 1-пропинил, изопропенил, 1-(2- или 3)бутинил, 1-(2- или 3)пентенил, 1-(2- или 3)гексенил и т.д.,
45 предпочтительно представляет собой C₂₋₄алкинил и особенно предпочтительно представляет собой этинил.

"Арил" представляет собой ароматическую углеводородную группу, предпочтительно C₂₋₆ ароматическую углеводородную группу; например, фенил, нафтил, особенно фенил.

50 "Аралкил" обозначает "арил", связанный с "алкилом" (оба являются такими, как определено выше), и представляет собой, например, бензил, α-метилбензил, 2-фенилэтил, α,α-диметилбензил, особенно бензил.

"Гетероцикл" представляет собой насыщенную, частично насыщенную или

ароматическую кольцевую систему, содержащую по крайней мере один гетероатом. Предпочтительно, гетероциклы содержат от 3 до 11 атомов в кольце, из которых 1-3 атома в кольце являются гетероатомами. Гетероциклы могут присутствовать в виде одной кольцевой системы или в виде бициклических или трициклических кольцевых систем; предпочтительно в виде одной кольцевой системы или в виде бензконденсированной кольцевой системы. Бициклические или трициклические кольцевые системы могут быть образованы конденсацией двух или более колец, с помощью мостикового атома, например, кислорода, серы, азота, или с помощью мостиковой группы, например, алкандиила или алкенеидиила. Гетероцикл может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксогруппы (=O), галогена, нитрогруппы, цианогруппы, алкила, алкандиила, алкенеидиила, алкоксигруппы, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилалкила, галогеналкила, арила, арилоксигруппы и арилалкила. Примеры гетероциклических групп включают пиррол, пирролин, пирролидин, пиразол, пиразолин, пиразолидин, имидазол, имидазолин, имидазолидин, триазол, триазолин, триазолидин, тетразол, фуран, дигидрофуран, тетрагидрофуран, фуразан (оксадиазол), диоксолан, тиофен, дигидротиофен, тетрагидротиофен, оксазол, оксазолин, оксазолидин, изоксазол, изоксазолин, изоксазолидин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, изотиазол, изотиазолин, изотиазолидин, тиadiaзол, тиadiaзолин, тиadiaзолидин, пиридин, пиперидин, пиридазин, пиразин, пиперазин, триазин, пиран, тетрагидропиран, тиопиран, тетрагидротиопиран, оксазин, тиазин, диоксин, морфолин, пурин, птерин и соответствующие бензконденсированные гетероциклы, например, индол, изоиндол, кумарин, кумаронцинолин, изохинолин, циннолин и им подобные.

"Гетероатомы" представляют собой атомы, отличные от углерода и водорода, предпочтительно азот (N), кислород (O) или сера (S).

"Галоген" представляет собой фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно представляет собой фтор, хлор или бром, и особенно предпочтительно представляет собой хлор.

Описаны различные соединения, обладающие модулирующей активностью в отношении mGluR, в частности, mGluR5. Когда описание относится к соединениям, агентам или активным ингредиентам изобретения, это обычно обозначает соединение, обладающие модулирующей активностью в отношении mGluR, если не указано иное. В варианте осуществления по изобретению, модуляторы mGluR представляют собой антагонисты mGluR5. Когда описание относится к антагонистам mGluR, они обычно включают соединения, которые способны взаимодействовать с mGluR для ингибирования действия природного лиганда для mGluR, например, таким образом, что не стимулируется ответный путь передачи сигнала клеток, экспрессирующих mGluR.

В одном варианте осуществления, модулятор mGluR представляет собой антагонист mGluR5.

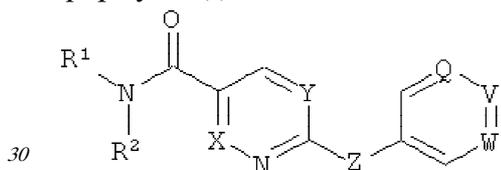
Соединения по изобретению могут существовать в свободной форме или в форме кислотной аддитивной соли. В настоящем описании, если не указано иное, ссылка на "соединения по изобретению" включает все соединения в любой форме, например, в форме свободного основания или в форме кислотной аддитивной соли. Также включены соли, которые являются нестабильными для фармацевтических применений, но которые могут использоваться, например, для выделения или очистки свободных соединений по изобретению, такие как пикраты или перхлораты. Для

терапевтического применения используются только фармацевтически приемлемые соли или свободные соединения (где подходит в форме фармацевтических препаратов), и следовательно, являются предпочтительными.

5 Следует понимать, что любое описание способов или ссылок на активные ингредиенты также включает фармацевтически приемлемые соли. Если эти активные ингредиенты имеют, например, по крайней мере один основной центр, они могут образовывать кислотные аддитивные соли. Соответствующие кислотные аддитивные соли также могут быть получены, при необходимости, с дополнительно
10 присутствующим основным центром. Активные ингредиенты, имеющие кислотную группу (например, COOH), также могут образовывать соли с основаниями. Активный ингредиент или его фармацевтически приемлемая соль также могут использоваться в форме гидрата, или могут включать другие растворители, используемые для кристаллизации. Примеры модуляторов mGluR5, например, антагонисты, и их
15 получение являются известными, например, из международных заявок на патент WO 03/047581 и WO 2006/114262, обе приведены здесь в качестве ссылки.

В отношении асимметричного атома (атомов) углерода, который может присутствовать в соединениях по изобретению и их солях, соединения могут
20 существовать в оптически активной форме или в форме смесей оптических изомеров, например, в форме рацемических смесей или диастереомерных смесей. Все оптические изомеры и их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения.

25 В одном варианте осуществления, модулятор mGluR представляет собой соединение формулы (I):



(I)

где

35 R¹ представляет собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный бензил; и

R² представляет собой водород (H), необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный бензил; или

40 R¹ и R² вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий менее 14 атомов в цикле;

R³ представляет собой галоген, алкил, алкоксигруппу, алкиламиногруппу или диалкиламиногруппу;

R⁴ представляет собой гидроксигруппу (OH), галоген, алкил или алкоксигруппу;

45 Q представляет собой CH, CR⁴ или N;

V представляет собой CH, CR⁴ или N;

W представляет собой CH, CR⁴ или N;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH, CR³ или N;

50 Z представляет собой CH₃, NH или O; и

при условии, что Q, V и W не представляют собой N одновременно;

в форме свободного основания или в форме кислотной аддитивной соли.

В другом варианте осуществления, модулятор mGluR представляет собой

соединение формулы (II), где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (I), в котором по крайней мере один из Q, V и W представляет собой N; в форме свободного основания или в форме кислотной аддитивной соли.

5 В другом варианте осуществления, модулятор mGluR представляет собой соединение формулы (III), где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (II), в котором Y представляет собой CR³; в форме свободного основания или в форме кислотной аддитивной соли.

10 Предпочтительные заместители, предпочтительные диапазоны цифровых значений или предпочтительные диапазоны радикалов, присутствующих в формулах (I), (II) и (III) и соответствующих промежуточных соединениях, описаны ниже.

X предпочтительно представляет собой СН.

15 Y предпочтительно представляет собой СН или CR³, где R³ предпочтительно представляет собой галоген, особенно предпочтительно хлор.

Z предпочтительно представляет собой NH.

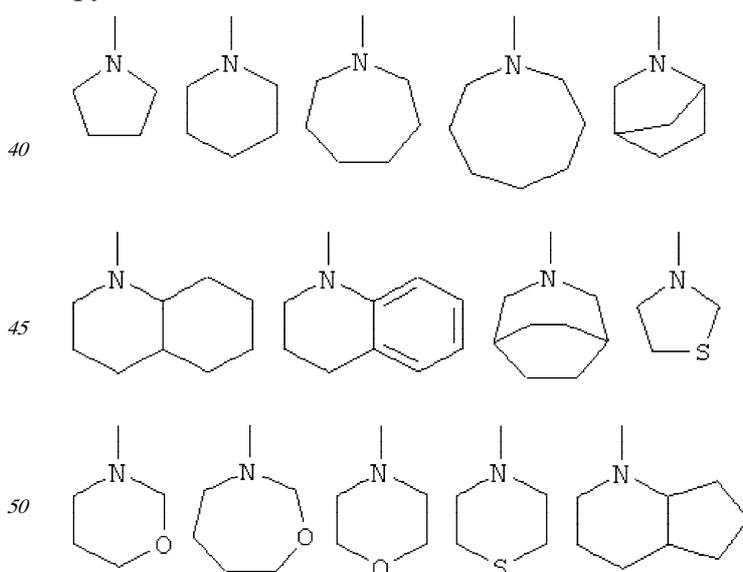
R³ предпочтительно представляет собой фтор, хлор, C₁₋₄ алкил, например, метил.

R³ особенно предпочтительно представляет собой хлор.

20 R¹ и R³ предпочтительно вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный гетероцикл, содержащий 3-11 атомов в кольце и 1-4 гетероатома; причем гетероатомы выбраны из группы, состоящей из N, O, S, причем заместители выбраны из группы, состоящей из оксогруппы (=O), гидроксигруппы, галогена, аминогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C₁₋₄алкила, 25 C₁₋₄алкоксигруппы, C₁₋₄алкоксиалкила, C₁₋₄алкоксикарбонила, C₁₋₄алкоксикарбонилалкила, C₁₋₄галогеналкила, C₆₋₁₀арила, галоген-C₆₋₁₀ арила, C₆₋₁₀арилоксигруппы и C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄алкила.

30 R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный, один или два раза замещенный гетероцикл, содержащий 5-9 атомов в кольце и 1-3 гетероатома; причем гетероатомы выбраны из группы, состоящей из N и O; причем заместители выбраны из группы, состоящей из галогена и C₁₋₄алкила.

35 R¹ и R² предпочтительно вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный, один или два раза замещенный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



и причем заместители выбраны из группы, состоящей из фтора, хлора, метила,

этила, пропила, бутила, трифторметила, фторпропила и дифторпропила.

R^1 и R^2 предпочтительно, независимо друг от друга, представляют собой C_1 - C_4 алкил или бензил, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкоксигруппой или галогеном.

5 Описанные выше общие или предпочтительные определения радикалов применяются как к конечным продуктам формул (I), (II) и (III), а также, соответственно, к исходным материалам или промежуточным соединениям, необходимым в каждом случае для получения. Эти определения радикалов могут объединяться друг с другом, то есть включая комбинации данных предпочтительных
10 диапазонов. Кроме того, отдельные определения могут не использоваться.

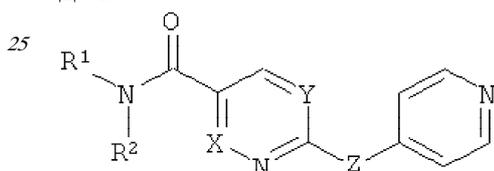
Предпочтение в соответствии с изобретением отдается соединениям формул (I), (II) и (III), которые содержат комбинации значений, описанных как предпочтительные.

15 Особое предпочтение в соответствии с изобретением отдается соединениям формул (I), (II) и (III), которые содержат комбинации значений, описанных как особенно предпочтительные.

Очень предпочтительными в соответствии с изобретением являются соединения формулы (I), которые содержат комбинации значений, описанных как очень предпочтительные.

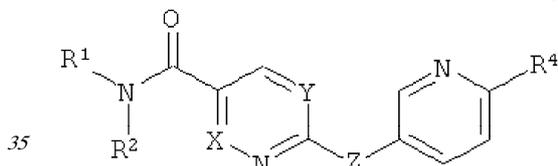
20 Предпочтительными являются соединения формул (I), (II) и (III), где R представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл.

Особенно предпочтительными являются соединения формул (IIa-IIe), приведенных далее:



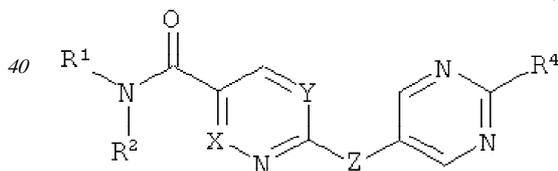
(IIa)

30 где заместители имеют значение, приведенное в описании;



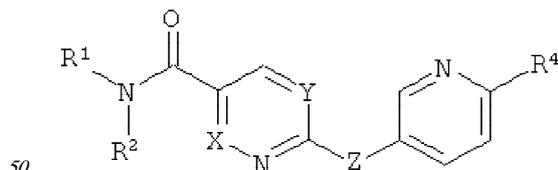
(IIb)

где заместители имеют значение, приведенное в описании;



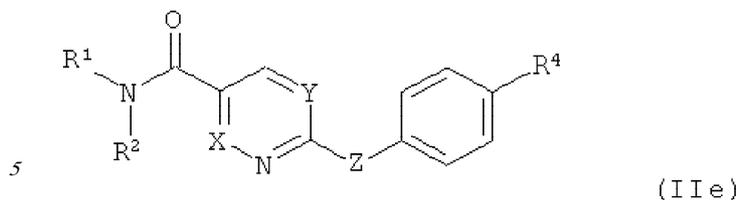
(IIc)

45 где заместители имеют значение, приведенное в описании;



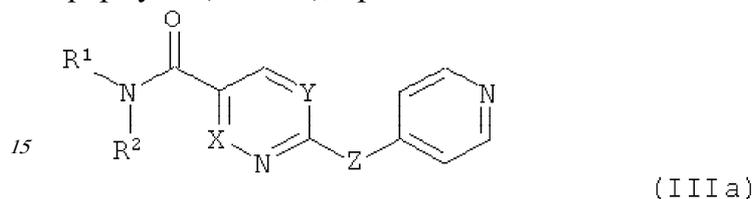
(II d)

где R^4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, предпочтительно метил, а другие заместители имеют значение, приведенное в описании;

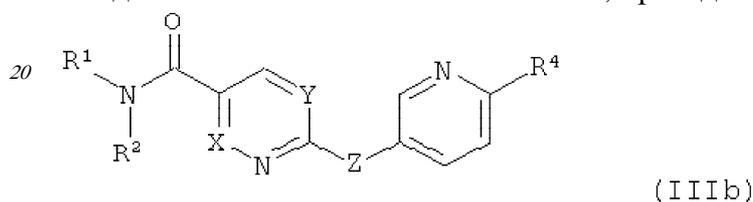


где R⁴ представляет собой галоген, предпочтительно хлор, а другие заместители имеют значение, приведенное в описании.

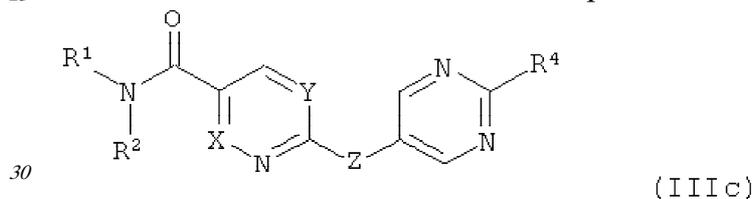
10 Также предпочтительные соединения настоящего изобретения имеют формулы (IIIa-IIIe), приведенные далее:



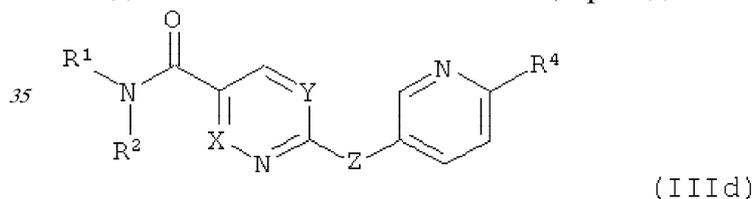
где все заместители имеют значение, приведенное в описании;



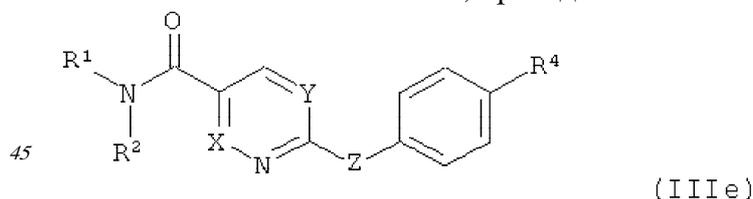
25 где заместители имеют значение, приведенное в описании;



где заместители имеют значение, приведенное в описании;



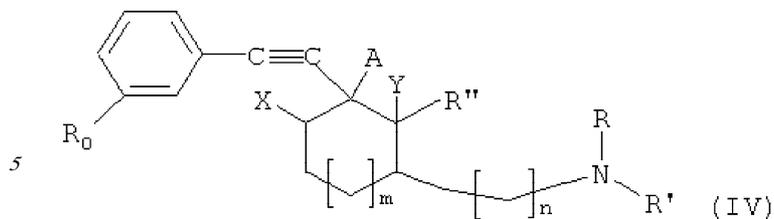
40 где R⁴ представляет собой C₁-C₄алкил, предпочтительно метил, а другие заместители имеют значение, приведенное в описании;



где R⁴ представляет собой галоген, предпочтительно хлор, а другие заместители имеют значение, приведенное в описании.

50 Конкретные соединения формул (I), (II) и (III) включают соединения, описанные в приведенных здесь примерах.

В другом варианте осуществления модулятор mGluR представляет собой соединение формулы (IV):



где

m имеет значение 0 или 1,

n имеет значение 0 или 1 и

A представляет собой гидроксигруппу;

X представляет собой водород и Y представляет собой водород, или A образует простую связь с X или Y;

R₀ представляет собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкоксигруппу, трифторметил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, -COOR₁, где R₁ представляет собой (C₁₋₄)алкил или -COR₂, где R₂ представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил, и

R представляет собой -COR₃, -COOR₃, -CONR₄R₅ или -SO₂R₆, где R₃ представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₇)циклоалкил или необязательно замещенный фенил, 2-пиридил или 2-тиенил; R₄ и R₅ независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил; и R₆ представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₇)циклоалкил или необязательно замещенный фенил,

R' представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил и

R'' представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил, или

R' и R'' вместе образуют группу -CH₂-(CH₂)_m-,

где m имеет значение 0, 1 или 2, в этом случае один из n и m отличен от 0, при условии, что R₀ не представляет собой водород, трифторметил и

метоксигруппу, когда n обозначает 0, A представляет собой

гидроксигруппу, X и Y оба представляют собой водород, R представляет собой COOEt и R' и R'' вместе образуют группу -(CH₂)₂- в форме свободного основания или кислотной аддитивной соли.

Примеры соединений формулы (IV) включают следующие соединения:

метилловый эфир (-)-(3aR,4S,7aR)-4-гидрокси-4-м-толилэтинилуктагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (-)-(3aR,4S,7aR)-4-гидрокси-4-м-толилэтинилуктагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

(-)-(3aR,4S,7aR)-фуран-2-ил-(4-гидрокси-4-м-толилэтинилуктагидроиндол-1-ил)метанон,

этиловый эфир (±)-(3aRS,4SR,7aRS)-4-(3-хлорфенилэтинил)-4-гидроксиуктагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (±)-(3aRS,4SR,7aRS)-4-(3-фторфенилэтинил)-4-гидроксиуктагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

(S)(тетрагидрофуран-3-иловый)эфир (3aRS,4SR,7aRS)-4-гидрокси-4-фенилэтинилуктагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

(R)(тетрагидрофуран-3-иловый)эфир (3aRS,4SR,7aRS)-4-гидрокси-4-фенилэтинилуктагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

(S)(тетрагидрофуран-3-иловый)эфир (3aRS,4SR,7aRS)-4-гидрокси-4-(3-хлорфенилэтинил)уктагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (±)-(3aRS,4SR,7aRS)-4-гидрокси-4-м-толилэтинилуктагидроиндол-1-

карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(3aRS,4SR,7aRS)-4-(4-фторфенилэтинил)-4-
гидроксиоктагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

5 (\pm)-(3aRS,4SR,7aRS)-4-(3-хлорфенилэтинил)-4-гидрокси-1-
метансульфонилоктагидроиндол,

этиловый эфир (\pm)-(3aRS,7aRS)-4-фенилэтинил-2,3,3a,6,7,7a-гексагидроиндол-1-
карбоновой кислоты и этиловый эфир (\pm)-(RS)-4-фенилэтинил-2,3,5,6,7,7a-
гексагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

10 (\pm)-(3RS,7aRS)-2,2,2-трифтор-1-(4-фенилэтинил-2,3,3a,6,7,7a-гексагидроиндол-1-
ил)этанон,

этиловый эфир (\pm)-(RS)-4-м-толилэтинил-2,3,5,6,7,7a-гексагидроиндол-1-карбоновой
кислоты,

15 этиловый эфир (\pm)-(3RS,7aRS)-4-м-толилэтинил-2,3,3a,6,7,7a-гексагидроиндол-1-
карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(3RS,7aRS)-4-(4-хлорфенилэтинил)-2,3,3a,6,7,7a-
гексагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

20 этиловый эфир (\pm)-(3RS,7aRS)-4-(2-фторфенилэтинил)-2,3,3a,6,7,7a-
гексагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(3RS,7aRS)-4-(3-фторфенилэтинил)-2,3,3a,6,7,7a-
гексагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

25 этиловый эфир (\pm)-(RS)-4-(3-фторфенилэтинил)-2,3,5,6,7,7a-гексагидроиндол-1-
карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(3RS,7aRS)-4-(3-метоксифенилэтинил)-2,3,3a,6,7,7a-
гексагидроиндол-1-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(RS)-4-(3-метоксифенилэтинил)-2,3,5,6,7,7a-гексагидроиндол-1-
карбоновой кислоты,

30 этиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-гидрокси-4-фенилэтинилоктагидроизоиндол-2-
карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-гидрокси-4-м-
толилэтинилоктагидроизоиндол-2-карбоновой кислоты,

35 этиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-гидрокси-4-п-
толилэтинилоктагидроизоиндол-2-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-(3-цианофенилэтинил)-4-
гидроксиоктагидроизоиндол-2-карбоновой кислоты,

40 этиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-гидрокси-4-(3-
метоксифенилэтинил)октагидроизоиндол-2-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-(3-фторфенилэтинил)-4-
гидроксиоктагидроизоиндол-2-карбоновой кислоты,

трет-бутиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-гидрокси-4-
фенилэтинилоктагидроизоиндол-2-карбоновой кислоты,

45 трет-бутиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-гидрокси-4-м-
толилэтинилоктагидроизоиндол-2-карбоновой кислоты,

метиловый эфир (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-4-гидрокси-4-м-
толилэтинилоктагидроизоиндол-2-карбоновой кислоты,

50 (\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)-фуран-2-ил-(4-гидрокси-4-м-толилэтинилоктагидроизоиндол-2-
ил)метанон,

(\pm)-(3aRS,4RS,7aSR)циклопропил-(4-гидрокси-4-м-толилэтинилоктагидроизоиндол-2-
ил)метанон,

(±)-(3aRS,4RS,7aSR)-(4-гидрокси-4-м-толилэтинилоктагидроизоиндол-2-ил)пиридин-3-илметанон,
 метиловый эфир (±)-((1SR,3SR)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)метилкарбаминовой кислоты и метиловый эфир
 5 (±)-((1RS,3SR)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)метилкарбаминовой кислоты,
 этиловый эфир (±)-(1RS,3SR)-((3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)-(4-метоксибензил)карбаминовой кислоты,
 10 этиловый эфир (±)-(1RS,3RS)-((3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)-(4-метоксибензил)карбаминовой кислоты,
 метиловый эфир (±)-[(1RS,3SR)-3-гидрокси-3-(3-метоксифенилэтинил)-5,5-диметилциклогексил]метилкарбаминовой кислоты,
 метиловый эфир (±)-(1RS,3SR)-3-гидрокси-5,5-диметил-3-м-толилэтинилциклогексил)метилкарбаминовой кислоты,
 15 метиловый эфир (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидрокси-5,5-диметилциклогексил]метилкарбаминовой кислоты,
 метиловый эфир (±)-[(1RS,3RS)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]метилкарбаминовой кислоты,
 20 метиловый эфир (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]метилкарбаминовой кислоты,
 метиловый эфир (±)-[(1RS,3RS)-3-гидрокси-3-(3-метоксифенилэтинил)циклогексил]метилкарбаминовой кислоты,
 25 метиловый эфир (±)-[(1RS,3SR)-3-гидрокси-3-(3-метоксифенилэтинил)циклогексил]метилкарбаминовой кислоты,
 метиловый эфир (±)-[(1RS,3RS)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]метилкарбаминовой кислоты,
 30 метиловый эфир (±)-[(1RS,3SR)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]метилкарбаминовой кислоты,
 (±)-(1RS,3RS)-N-(3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)ацетамид,
 (±)-(1RS,3SR)-N-(3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)ацетамид,
 35 этиловый эфир (±)-(1RS,3RS)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)карбаминовой кислоты,
 этиловый эфир (±)-(1RS,3SR)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)карбаминовой кислоты,
 этиловый эфир (±)-(1RS,3RS)-[3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]карбаминовой кислоты,
 40 этиловый эфир (±)-(1RS,3SR)-[3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]карбаминовой кислоты,
 этиловый эфир (±)-(1RS,3RS)-[3-(3-метоксифенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]карбаминовой кислоты,
 45 (±)-(1RS,3RS)-N-[3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]ацетамид,
 (±)-(1RS,3SR)-N-[3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]ацетамид,
 этиловый эфир (±)-(1RS,3SR)-[3-гидрокси-3-(3-метоксифенилэтинил)циклогексил]карбаминовой кислоты,
 50 (±)-(1RS,3RS)-N-[3-гидрокси-3-(3-метоксифенилэтинил)циклогексил]ацетамид,
 (±)-(1RS,3SR)-N-[3-гидрокси-3-(3-метоксифенилэтинил)циклогексил]ацетамид,
 трет-бутиловый эфир (±)-(1RS,3RS)-[3-гидрокси-3-(3-метоксифенилэтинил)циклогексил]карбаминовой кислоты,

трет-бутиловый эфир (\pm)-(1RS,3SR)-[3-гидрокси-3-(3-метоксифенилэтинил)циклогексил]карбаминовой кислоты,

второй-бутиловый эфир (\pm)-(1RS,3RS)-(3-гидрокси-3-м-

толилэтинилциклогексил)карбаминовой кислоты,

трет-бутиловый эфир (\pm)-(1RS,3SR)-(3-гидрокси-3-м-

толилэтинилциклогексил)карбаминовой кислоты,

трет-бутиловый эфир (\pm)-(1RS,3RS)-(3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]карбаминовой кислоты,

метилловый эфир (\pm)-(1RS,3SR)-[3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]карбаминовой кислоты,

метилловый эфир (\pm)-(1RS,3SR)-[3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]карбаминовой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(3-фенилэтинилциклогекс-2-енил)карбаминовой кислоты и этиловый эфир (\pm)-3-фенилэтинилциклогекс-3-енил)карбаминовой кислоты,

этиловый эфир (\pm)метил-(3-фенилэтинилциклогекс-3-енил)карбаминовой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(4aRS,5RS,8aSR)-5-гидрокси-5-фенилэтилоктагидрохиолин-1-карбоновой кислоты,

(\pm)-[(4aRS,5SR,8aSR)-5-(3-хлорфенилэтинил)-5-гидроксиоктагидрохиолин-1-ил]фуран-2-илметанон,

(\pm)-[(4aRS,5RS,8aSR)-5-(3-хлорфенилэтинил)-5-гидроксиоктагидрохиолин-1-ил]фуран-2-илметанон,

трет-бутиловый эфир (\pm)-(4aRS,5RS,8aSR)-5-(3-хлорфенилэтинил)-5-гидроксиоктагидрохиолин-1-карбоновой кислоты,

(\pm)-[(4aRS,5SR,8aSR)-5-(3-хлорфенилэтинил)-5-гидроксиоктагидрохиолин-1-ил]морфолин-4-илметанон,

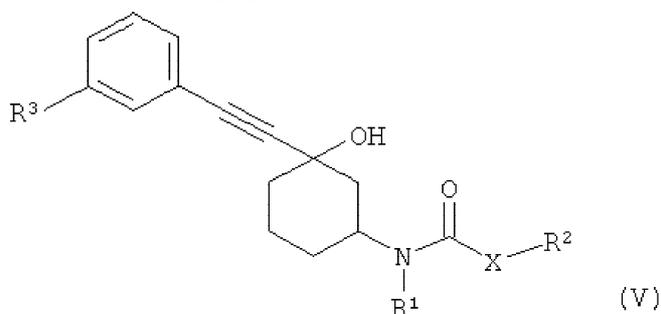
(\pm)-[(4aRS,5SR,8aSR)-5-(3-хлорфенилэтинил)-5-гидроксиоктагидрохиолин-1-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон,

этиловый эфир (\pm)-(4aRS, 5RS, 8aSR)-5-(3-хлорфенилэтинил)-5-гидроксиоктагидрохиолин-1-карбоновой кислоты и этиловый эфир (\pm)-(4aRS, 5SR, 8aSR)-5-(3-хлорфенилэтинил)-5-гидроксиоктагидрохиолин-1-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(4aRS,5SR,8aSR)-5-гидрокси-5-м-толилэтилоктагидрохиолин-1-карбоновой кислоты,

этиловый эфир (\pm)-(4aRS,5RS,8aSR)-5-гидрокси-5-м-толилэтилоктагидрохиолин-1-карбоновой кислоты.

В другом варианте осуществления модулятор mGluR представляет собой соединение формулы (V):



где

R^1 представляет собой водород или алкил;

R² представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или

R² представляет собой незамещенный или замещенный арил;

R³ представляет собой алкил или галоген;

5 X представляет собой простую связь или алкандиильную группу, необязательно содержащую один или несколько атомов кислорода или карбонильные группы или карбонилксигруппы,

в форме свободного основания или в форме кислотной аддитивной соли.

Примеры соединений формулы (V) включают следующие соединения:

10 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-3-карбоновой кислоты,

[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-2-карбоновой кислоты,

15 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-2-карбоновой кислоты,

[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3Y-имидазол-4-карбоновой кислоты,

20 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3H-имидазол-4-карбоновой кислоты,

[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 4H-[1,2,4]триазол-3-карбоновой кислоты,

25 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 4H-[1,2,4]триазол-3-карбоновой кислоты,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2-метилфуран-3-карбоновой кислоты,

N-[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3,4-дифторбензамид,

30 [(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензо[1,3]диоксол-2-карбоновой кислоты,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты,

35 [(±)-(1R,2R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид хиноксалин-2-карбоновой кислоты,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензофуран-2-карбоновой кислоты,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензооксазол-2-карбоновой кислоты,

40 [(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2,5-диметилфуран-3-карбоновой кислоты,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (R,S)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты,

45 ((1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-3-карбоновой кислоты,

((1S,3S)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-3-карбоновой кислоты,

50 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-3-карбоновой кислоты,

((1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-2-карбоновой кислоты,

((1S,3S)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-2-карбоновой

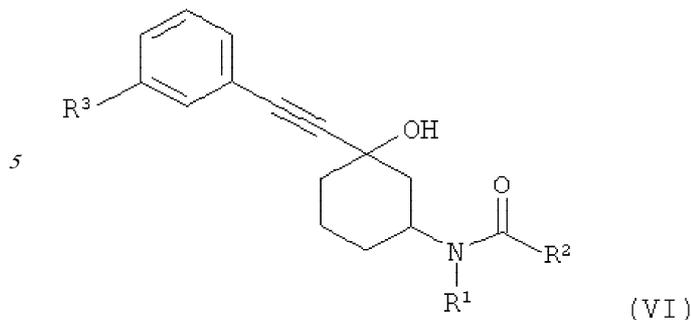
- кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-2-карбоновой
 кислоты,
 5 ((1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид изоксазол-5-карбоновой
 кислоты,
 ((1S,3S)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид изоксазол-5-карбоновой
 кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид изоксазол-5-карбоновой
 10 кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид 5-метилпиразин-2-
 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид 4Н-[1,2,4]триазол-3-
 карбоновой кислоты,
 15 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид 3Н-имидазол-4-
 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид тетрагидропиран-4-
 карбоновой кислоты,
 20 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид 1-метил-1Н-имидазол-4-
 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид (R,S)-тетрагидрофуран-2-
 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид (R,S)-тетрагидрофуран-3-
 25 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-3-карбоновой
 кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-3-карбоновой
 30 кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-2-карбоновой
 кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-2-карбоновой
 кислоты,
 35 [(±)-(1R,3R)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3Н-имидазол-4-
 карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3,4-дифторбензамид,
 N-[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3,4-дифторбензамид,
 40 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиридин-2-карбоновой
 кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
 45 N-[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензо[1,3]диоксол-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-метилпиразин-2-
 50 карбоновой кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2-метилфуран-3-
 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (R)-

- тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (S)-
 тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид изоксазол-5-
 5 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-метилпиразин-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2-метилфуран-3-
 10 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид изоксазол-5-
 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлорфуран-2-
 карбоновой кислоты,
 15 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлорфуран-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (S)-
 тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты,
 20 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (R)-
 тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]изоникотинамид,
 N-[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]изоникотинамид,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3,5-дифторпиридин-2-
 25 карбоновой кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3,5-дифторпиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 6-метилпиридин-2-
 30 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 6-метилпиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлорпиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 35 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлорпиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 6-хлорпиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 40 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 6-хлорпиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлор-1-метил-1H-
 пиррол-2-карбоновой кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлор-1-метил-1H-
 45 пиррол-2-карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлор-1H-пиррол-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлор-1H-пиррол-2-
 50 карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-диметиламинобензамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид-1H-пиррол-3-
 карбоновой кислоты,

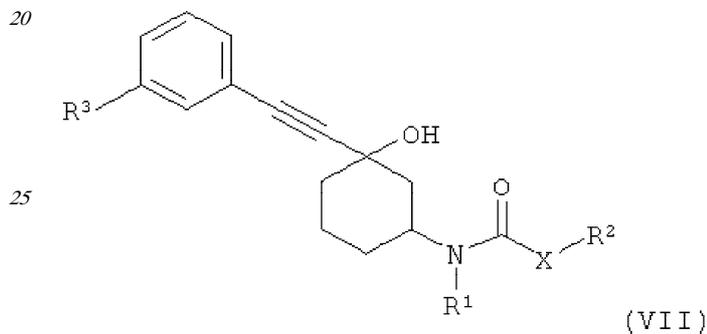
[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-метилбензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-метилбензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3-фторбензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-этилбутирамид,
 5 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-(2,5-диметоксифенил)-4-
 оксобутирамид,
 2-(2-бензилоксиэтокси)-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]
 ацетамид,
 10 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-фенилацетамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3-(1H-индол-4-
 ил)пропионамид,
 2-бензо[1,3] диоксол-5-ил-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]
 ацетамид,
 15 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-феноксипропионамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-(2-фторфенил)ацетамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-гидрокси-1H-
 индол-2-карбоновой кислоты,
 20 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 1-метил-1H-пиррол-2-
 карбоновой кислоты,
 метиловый эфир N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]
 терефталаминовой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-(2-
 25 трифторметоксифенил)ацетамид,
 5-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-
 гидроксibenзамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-гидроксibenзамид,
 30 N-(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-гидроксibenзамид,
 4-амино-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]бензамид,
 4-амино-5-хлор-N-(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидрокси-3-амино-4-хлор-N-
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]бензамид,
 3-амино-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-
 35 метилбензамид,
 2-амино-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-гидрокси-3-
 метоксibenзамид,
 40 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-фторбензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-
 метансульфонилбензамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиридин-2-карбоновой
 кислоты,
 45 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3-аминопиразин-2-
 карбоновой кислоты,
 6-амино-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 4-(4-
 50 аминобензоиламино)бензойной кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2,6-диоксо-1,2,3,6-
 тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]изоникотинамид,

3-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]бензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2,3-диметоксибензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-оксо-4-
 5 фенилбутирамид,
 2-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
 5-бром-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амидизохинолин-1-
 карбоновой кислоты,
 10 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиразин-2-карбоновой
 кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3-бензоилпиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 15 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-метилникотинамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид хиноксалин-2-
 карбоновой кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиридазин-4-
 карбоновой кислоты,
 20 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-
 метилсульфанилникотинамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-
 трифторметилникотинамид,
 2-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]изоникотинамид,
 25 2-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-6-
 метилникотинамид,
 6-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
 2-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-6-
 30 метилизоникотинамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-(4,5-диметокси-3-
 оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)ацетамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 1,4,5,6-
 тетрагидроциклопентапиразол-3-карбоновой кислоты,
 35 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3-(1H-индол-2-
 ил)пропионамид,
 изопропиловый эфир 6-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-
 гидроксициклогексилкарбамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты,
 40 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид хинолин-6-карбоновой
 кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-метилизоксазол-4-
 карбоновой кислоты,
 45 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензофуран-3-
 карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-(2-
 метоксифенокси)ацетамид.

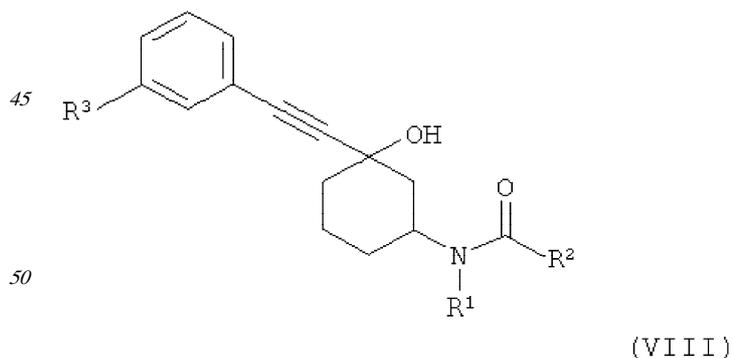
В другом варианте осуществления модулятор mGluR представляет собой
 50 соединение формулы (VI):



10 где
 R¹ представляет собой водород или алкил;
 R² представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или R
 15 представляет собой незамещенный или замещенный арил;
 R² представляет собой алкил или галоген;
 в форме свободного основания или в форме кислотной аддитивной соли.
 В другом варианте осуществления модулятор mGluR представляет собой
 20 соединение формулы (VII):



30 где
 R¹ представляет собой водород или алкил;
 R² представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или
 R² представляет собой незамещенный или замещенный арил;
 35 R³ представляет собой алкил или галоген;
 X представляет собой простую связь или алкандиильную группу, необязательно
 содержащую один или несколько атомов кислорода или карбонильных групп или
 карбонилкислотных групп,
 40 в форме свободного основания или в форме кислотной аддитивной соли.
 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению
 формулы (VIII):



где

R^1 представляет собой водород или алкил;

R^2 представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл или

R^2 представляет собой незамещенный или замещенный арил;

5 R^3 представляет собой алкил или галоген;

в форме свободного основания или в форме кислотной аддитивной соли.

Предпочтительные заместители, предпочтительные диапазоны цифровых значений или предпочтительные диапазоны радикалов, присутствующих в формуле (VII) и формуле (VIII), определены ниже.

10 R^1 предпочтительно представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

R^1 особенно предпочтительно представляет собой водород.

R^3 предпочтительно представляет собой фтор, хлор, C_{1-4} алкил.

15 R^3 особенно предпочтительно представляет собой хлор или метил.

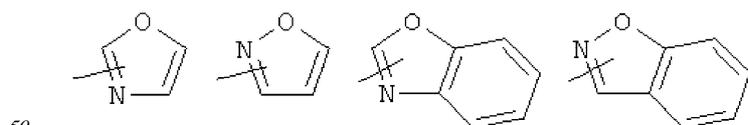
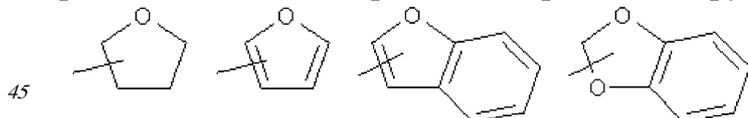
R^2 предпочтительно представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл, содержащий 3-11 атомов в кольце и 1-4 гетероатома; причем гетероатомы выбраны из группы, состоящей из N, O, S, причем заместители выбраны из группы, состоящей из оксогруппы (=O), гидроксигруппы, галогена, аминогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксигруппы, C_{1-4} алкоксиалкила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонилалкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, галоген- C_{6-10} арила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила.

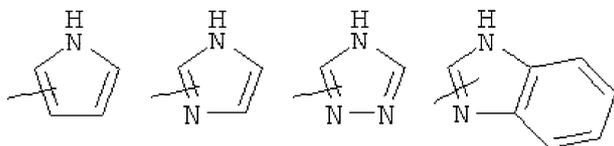
25 R^2 также предпочтительно представляет собой фенил или замещенный фенил, причем заместители выбраны из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы, галогена, нитрогруппы, цианогруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксигруппы, C_{1-4} алкоксиалкила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонилалкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{6-10} арила, галоген- C_{6-10} арила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила.

30 R^2 особенно предпочтительно представляет собой незамещенный, один или два раза замещенный гетероцикл, содержащий 5-9 атомов в кольце и 1-3 гетероатома; причем гетероатомы выбраны из группы, состоящей из N, O; причем заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, C_{1-4} алкила.

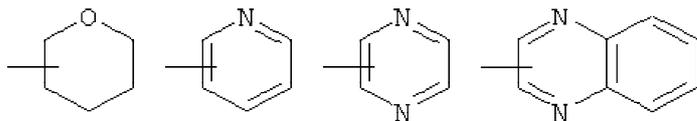
35 R^2 особенно предпочтительно представляет собой незамещенный, один или два раза замещенный фенил, причем заместители выбраны из группы, состоящей из фтора, хлора, гидроксигруппы, метила, метоксигруппы, метоксикарбонила, трифторметоксигруппы, аминогруппы, диметиламиногруппы, метилтиогруппы, метилсульфонила.

40 R^2 особенно предпочтительно представляет собой незамещенный, один или два раза замещенный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:

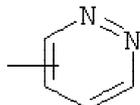




5



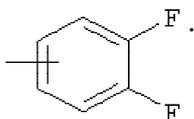
10



и заместители выбраны из группы, состоящей из фтора, хлора, метила,
метилтиогруппы, аминогруппы.

15

R^2 очень предпочтительно представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из



20

X предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкандиил, C_{1-6} алкандиил с кислородной группой на конце или C_{1-6} алкандиил с карбонильной группой на конце, C_{1-6} алкандиил с карбонилксигруппой на конце.

25

X особенно предпочтительно представляет собой метандиил ($-CH_3-$), 1,2-этандиил ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-этандиил ($(-CH(CH_3)-)$), метандиилокси ($-O-CH_3-$), 1,2-этандиилокси ($-O-CH_2-CH_2-$), 1,1-этандиилокси ($(-O-CH(CH_3)-)$), метандиилкарбонил ($-CO-CH_3-$), 1,2-этандиилкарбонил ($-CO-CH_2-CH_3-$), 1,1-этандиилкарбонил ($(-CO-CH(CH_3)-)$), метандиилкарбонилокси ($-C(O)O-CH_2-$), 1,2-этандиилкарбонилокси ($-C(O)O-CH_2-CH_3-$), 1,1-этандиилкарбонилокси ($(-C(O)O-CH(CH_3)-)$). Функциональные группы для X предпочтительно связаны с группой R^2 .

30

Описанные выше общие или предпочтительные определения радикалов могут объединяться друг с другом, то есть включая комбинации данных предпочтительных диапазонов. Кроме того, отдельные определения могут не использоваться.

35

Предпочтение в соответствии с изобретением отдается соединениям формулы (VII), которые содержат комбинации значений, описанных как предпочтительные.

Особое предпочтение в соответствии с изобретением отдается соединениям формулы (VII), которые содержат комбинации значений, описанных как особенно предпочтительные.

40

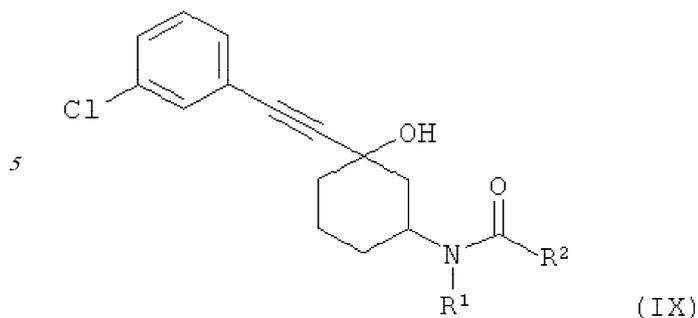
Очень предпочтительными в соответствии с изобретением являются соединения формулы (VII), которые содержат комбинации значений, описанных как очень предпочтительные.

45

Предпочтительными являются соединения формулы (VII), где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (IX):

50



где R^1 и R^2 являются такими, как определено выше.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (IX) как определено выше, где R^2 является таким, как определено выше, и R^1 представляет собой водород.

15 Примеры соединений формул (VII), (VIII) и (IX) включают следующие соединения:
[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-3-карбоновой кислоты,

20 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-3-карбоновой кислоты,

[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-2-карбоновой кислоты,

25 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-2-карбоновой кислоты,

[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3Н-имидазол-4-карбоновой кислоты,

30 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 4Н-[1,2,4]триазол-3-карбоновой кислоты,

[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 4Н-[1,2,4]триазол-3-карбоновой кислоты,

35 [(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2-метилфуран-3-карбоновой кислоты,

N-[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3,4-дифторбензамид,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензо[1,3]диоксол-2-карбоновой кислоты,

40 [(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид хиноксалин-2-карбоновой кислоты,

45 [(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензофуран-2-карбоновой кислоты,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензооксазол-2-карбоновой кислоты,

50 [(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2,5-диметилфуран-3-карбоновой кислоты,

[(±)-(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (R,S)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты,

((1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-3-карбоновой

- кислоты,
 ((1S,3S)-3-гидрокси-3-м-(-толилэтинилциклогексил)амид фуран-3-карбоновой
 кислоты,
 5 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-3-карбоновой
 кислоты,
 ((1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-2-карбоновой
 кислоты,
 ((1S,3S)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-2-карбоновой
 10 кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид фуран-2-карбоновой
 кислоты,
 ((1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид изоксазол-5-карбоновой
 кислоты,
 15 ((1S,3S)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид изоксазол-5-карбоновой
 кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид изоксазол-5-карбоновой
 кислоты,
 20 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид 5-метилпиразин-2-
 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид 4Н-[1,2,4]триазол-3-
 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид 3Н-имидазол-4-
 25 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид тетрагидропиран-4-
 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид 1-метил-1Н-имидазол-4-
 30 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид (R,S)-тетрагидрофуран-2-
 карбоновой кислоты,
 ((±)-(1R,3R)-3-гидрокси-3-м-толилэтинилциклогексил)амид (R,S)-тетрагидрофуран-3-
 карбоновой кислоты,
 35 [(1R,3R)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-3-карбоновой
 кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-3-карбоновой
 кислоты,
 40 [(1R,3R)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-2-карбоновой
 кислоты,
 [(1S,3S)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид фуран-2-карбоновой
 кислоты,
 45 [(±)-(1R,3R)-3-(3-фторфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3Н-имидазол-4-
 карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3,4-дифторбензамид,
 N-[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3,4-дифторбензамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиридин-2-карбоновой
 50 кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиридин-2-
 карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,

- N-[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензо[1,3]диоксол-2-
карбоновой кислоты,
- 5 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-метилпиразин-2-
карбоновой кислоты,
[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2-метилфуран-3-
карбоновой кислоты,
- 10 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (R)-
тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты,
[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (S)-
тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты,
- 15 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид изоксазол-5-
карбоновой кислоты,
[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-метилпиразин-2-
карбоновой кислоты,
- 20 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2-метилфуран-3-
карбоновой кислоты,
[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид изоксазол-5-
карбоновой кислоты,
- 25 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлорфуран-2-
карбоновой кислоты,
[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлорфуран-2-
карбоновой кислоты,
- 30 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (S)-
тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты,
[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид (R)-
тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты,
- 35 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]изоникотинамид,
N-[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]изоникотинамид,
[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3,5-дифторпиридин-2-
карбоновой кислоты,
- 40 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3,5-дифторпиридин-2-
карбоновой кислоты,
[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 6-метилпиридин-2-
карбоновой кислоты,
- 45 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 6-метилпиридин-2-
карбоновой кислоты,
[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлорпиридин-2-
карбоновой кислоты,
- 50 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлорпиридин-2-
карбоновой кислоты,
[(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 6-хлорпиридин-2-
карбоновой кислоты,
[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 6-хлорпиридин-2-
карбоновой кислоты,
- [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлор-1-метил-1H-
пиррол-2-карбоновой кислоты,
[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлор-1-метил-1H-

пиррол-2-карбоновой кислоты,
 [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлор-1H-пиррол-2-
 карбоновой кислоты,
 5 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-хлор-1H-пиррол-2-
 карбоновой кислоты,
 1H-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-
 диметиламинобензамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 1H-пиррол-3-
 10 карбоновой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-метилбензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-метилбензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3-фторбензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-этилбутирамид,
 15 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-(2,5-диметоксифенил)-4-
 оксобутирамид,
 2-(2-бензилоксиэтокси)-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]
 ацетамид,
 20 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-фенилацетамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3-(1H-индол-4-
 ил)пропионамид,
 2-бензо[1,3]диоксол-5-ил-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]
 ацетамид,
 25 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-феноксипропионамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-(2-фторфенил)ацетамид,
 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-гидрокси-1H-
 индол-2-карбоновой кислоты,
 30 [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 1-метил-1H-пиррол-2-
 карбоновой кислоты,
 метиловый эфир N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]
 терефталаминовой кислоты,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-(2-
 35 трифторметоксифенил)ацетамид,
 5-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-
 гидроксibenзамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-гидроксibenзамид,
 40 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-гидроксibenзамид,
 4-амино-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]бензамид,
 4-амино-5-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-
 метоксibenзамид,
 3-амино-4-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]бензамид,
 45 3-амино-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-
 метилбензамид,
 2-амино-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-гидрокси-3-
 50 метоксibenзамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-фторбензамид,
 N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-
 метансульфонилбензамид,

- [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиридин-2-карбоновой кислоты,
- [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3-аминопиразин-2-карбоновой кислоты,
- 5 6-амино-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид, [(1R,3R)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 4-(4-аминобензоиламино)бензойной кислоты,
- [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 2,6-диоксо-1,2,3,6-10 тетрагидропиримидин-4-карбоновой кислоты, N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]изоникотинамид, 3-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]бензамид, N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2,3-диметоксибензамид, N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-оксо-4-15 фенилбутирамид, 2-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид, 5-бром-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид, [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид изохинолин-1-20 карбоновой кислоты, [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиразин-2-карбоновой кислоты, [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 3-бензоилпиридин-2-25 карбоновой кислоты, N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-метилникотинамид, [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид хиноксалин-2-карбоновой кислоты, [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид пиридазин-4-30 карбоновой кислоты, N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-метилсульфанилникотинамид, N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-4-35 трифторметилникотинамид, 2-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]изоникотинамид, 2-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-6-метилникотинамид, 6-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]никотинамид, 40 2-хлор-N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-6-метилизоникотинамид, N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-(4,5-диметокси-3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)ацетамид, [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 1,4,5,6-45 тетрагидроциклопентапиразол-3-карбоновой кислоты, N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-3-(1H-индол-2-ил)пропионамид, изопропиловый эфир 6-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-50 гидроксициклогексилкарбамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты, [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид хинолин-6-карбоновой кислоты, [(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид 5-метилизоксазол-4-

карбоновой кислоты,

[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]амид бензофуран-3-карбоновой кислоты,

N-[(1S,3S)-3-(3-хлорфенилэтинил)-3-гидроксициклогексил]-2-(2-метоксифенокси)ацетамид.

Другие примеры модуляторов mGluR, в частности mGluR5, включают соединения формулы (I), описанные в международной заявке на патент WO 2004/014881, и соединения формулы (I), описанные в международной заявке на патент WO 2007/021575; содержание этих публикаций приведено здесь в качестве ссылки.

Соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли, далее обозначенные как агенты по изобретению, обладают ценными фармакологическими свойствами, и следовательно, полезны в качестве фармацевтических средств.

Соединения по изобретению могут оказывать заметное и селективное модулирующее, особенно антагонистическое действие в отношении mGluR человека, в частности mGluR5. Это может быть определено *in vitro*, например, на рекомбинантных метаботропных глутаматных рецепторах человека, особенно их PLC-связанных подтипах, таких как mGluR5, используя различные методики, такие как, например, измерение ингибирования вызванного агонистом повышения внутриклеточной концентрации Ca в соответствии со статьями L.P. Daggett и др., *Neuropharm.*, 1995, Т.34, сс.871-886, P.J. Flor и др., *J. Neurochem.*, 1996, Т.67, сс.58-63, или определением того, до какой степени вызванное агонистом повышение оборота инозитолфосфата ингибируется, как описано в статьях Т. Кноерфел и др., *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, Т.288, сс.389-392, L.P. Daggett и др., *Neuropharm.*, 1996, Т.67, сс.58-63, и в приведенных в них ссылках. Выделение и экспрессия подтипов mGluR человека описано в патенте US 5,521,297. Выбранные агенты по изобретению проявляют значения IC50 в отношении ингибирования вызванного агонистом (например, глутамат или хисквалат) повышения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ или вызванного агонистом (например, глутамат или хисквалат) повышения оборота инозитолфосфата, измеренные на рекомбинантных клетках, экспрессирующих mGluR5а человека, от около 1 нМ до около 50 мкМ.

Соединения по изобретению полезны для лечения, профилактики или остановки развития болезни Паркинсона и нарушений, связанных с болезнью Паркинсона. Болезнь Паркинсона представляет собой дегенеративное нарушение центральной нервной системы, которое часто ослабляет моторные навыки и речь больного. Признаки болезни Паркинсона варьируются и включают один или несколько из следующих признаков: тремор, затвердевание мышц, брадикинезия, акинезия, нарушения походки и постуральные нарушения, постуральная нестабильность, нарушения речи и глотания и когнитивное нарушение, например, потеря памяти, слабоумие и замедленное время реакции. Соединения по изобретению могут использоваться для лечения, профилактики или остановки развития одного или нескольких признаков болезни Паркинсона.

В одном варианте осуществления, соединения по изобретению полезны для лечения, профилактики или остановки развития нарушений, которые связаны с болезнью Паркинсона. Примером такого нарушения является дискинезия Паркинсона, например, болезнь Паркинсона с вызванной L-дopa дискинезией. Дискинезия Паркинсона часто, хотя и не исключительно, возникает как побочный эффект лечения

болезни Паркинсона с помощью леводопы (L-dopa), предшественника допамина. Признаки дискинезии Паркинсона включают моторные нарушения, например, появление медленных и нескоординированных неконтролируемых движений, дрожания, затвердевания мышц и проблем с ходьбой. Пациенты, проходящие
5 лечение L-dopa, часто проявляют ослабление симптомов болезни Паркинсона, но проявляют затруднения для поддержания стоячего или даже сидячего положения. После длительного использования L-dopa у большинства пациентов развивается дискинезия.

10 Дискинезия часто встречается в любое время цикла лечения L-dopa. В одном варианте осуществления, соединения по изобретению полезны для лечения дискинезии, которая встречается во время пика концентраций L-dopa в плазме пациента. В одном варианте осуществления, соединения по изобретению полезны для лечения дискинезии,
15 которая встречается, когда концентрации L-dopa в плазме пациента повышаются или падают (двухфазная дискинезия).

Дискинезия также может развиваться у больных с болезнью Паркинсона, которые не принимают L-dopa. В одном варианте осуществления, соединения полезны для
лечения не-L-dope вызванной дискинезии Паркинсона.

20 Лечение может включать снижение признаков, связанных с дискинезией Паркинсона, включая, например, но не ограничиваясь ими, снижение масштаба неконтролируемых движений, снижение количества неконтролируемых движений, улучшение способности выполнять обычные задачи, улучшение способности ходить, удлинение периода между приступами дискинезии.

25 Для профилактического лечения соединения по изобретению могут использоваться для остановки или предотвращения начала дискинезии Паркинсона.

Соединения могут быть полезны для лечения, профилактики или остановки развития дистонии, включая первичную и вторичную дистонию. Дистония может
30 быть, например, нейролептической или вызванной L-Dopa. Соединения также могут быть полезны для лечения других нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, включая нарушения движения, такие как поздняя дискинезия или тики.

Кроме того, соединения могут быть полезны для лечения, профилактики или
35 остановки развития болезни Хантингтона, синдрома Туретта, синдрома беспокойных ног, синдрома Ретта.

Для указанных выше целей (состояния и нарушения) подходящая дозировка сильно
зависит, например, от используемого соединения, пациента, способа введения и природы и степени тяжести излечиваемого состояния. Однако, обычно,
40 удовлетворительные результаты на животных получают при использовании суточной дозировки от около 0,01 до около 100 мг/кг веса тела, предпочтительно от около 0,1 до около 10 мг/кг веса тела, например, 1 мг/кг. Для больших млекопитающих, например, людей, показанная суточная дозировка находится в диапазоне от около 0,1 до около 1000 мг, предпочтительно от около 1 до около 400 мг, наиболее
45 предпочтительно от около 10 до около 100 мг антагониста mGluR, например, mGluR5, или другого модулятора, обычно вводимая, например, в отдельных дозах вплоть до четырех раз в сутки.

В целях изобретения модулятор mGluR (например, модулятор mGluR5, в частности
50 антагонист mGluR5) может вводиться в качестве одного активного агента или в комбинации с другими активными агентами, любым обычным способом, например, перорально, например, в форме таблеток или капсул, или парентерально, например, в форме инъекционных растворов или суспензий.

Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей модулятор mGluR (например, модулятор mGluR5, в частности антагонист mGluR5) вместе по крайней мере с одним фармацевтическим носителем или разбавителем для применения для лечения болезни Паркинсона. В одном варианте осуществления композиция используется для лечения дискинезии Паркинсона, например, болезни Паркинсона с вызванной L-дopa дискинезией. Такие композиции могут быть получены обычным образом. Единичные дозированные формы могут содержать, например, от около 2,5 до около 25 мг одного или нескольких модуляторов mGluR, например, антагониста mGluR5 или другого модулятора.

Фармацевтическая композиция по изобретению также может включать L-Dopa. Композиция также может включать ингибитор Dopa декарбоксилазы, например, бенсеразид.

Полезность соединений по изобретению для лечения описанных выше нарушений может быть подтверждена рядом стандартных тестов, включая приведенные ниже тесты.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением представляют собой композиции для энтерального, такого как назальное, ректальное или пероральное, или парентерального, такого как внутримышечное или внутривенное, введения теплокровным животным (людям и животным), которые включают эффективную дозировку фармакологического активного ингредиента отдельно или вместе с существенным количеством фармацевтически приемлемого носителя. Дозировка активного ингредиента зависит от типа теплокровного животного, веса тела, возраста и индивидуального состояния, индивидуальных фармакокинетических данных, излечиваемого заболевания и способа введения.

Фармацевтические композиции включают от около 1% до около 95%, предпочтительно от около 20% до около 90% активного ингредиента.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением могут присутствовать, например, в единичной дозированной форме, такой как в форме ампул, сосудов, суппозиториев, драже, таблеток или капсул.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения получают известным способом, например, обычными методиками растворения, лиофилизации, смешения, гранулирования или получения микстур. Такие методики описаны в международных заявках на патент WO 2005/079802, WO 2003/047581, WO 2004/000316, WO 2005/044265, WO 2005/044266, WO 2005/044267, WO 2006/114262 и WO 2007/071358.

Настоящее изобретение также относится к продукту, например, набору, включающему модулятор mGluR и L-Dopa в виде объединенного состава для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении. Продукт также может включать ингибитор Dopa декарбоксилазы, например, бенсеразид.

Действие модуляторов mGluR, например, антагонистов mGluR на болезнь Паркинсона и связанные нарушения, например, дискинезию Паркинсона, например, болезнь Паркинсона с вызванной леводопой (L-dopa) дискинезией Паркинсона как здесь описано, может проводиться следующим способом.

Во-первых, с помощью визуализирующих методик было обнаружено, что соединения настоящего изобретения способны проникать в головной мозг и связываться с рецепторами mGluR, в частности рецепторами mGluR5. Во-вторых, наблюдалось, что пациенты, принимающие соединение, такое как модуляторы mGluR как здесь описано, показали повышение познавательной способности или им

подобных.

Клинические тесты соединений как здесь описано могут проводиться, например, в одном из следующих исследований. Лечащий врач может учитывать ряд аспектов в поведении и способностях пациента. Специалисту в данной области техники понятно, что такие исследования проводятся как руководства, и некоторые аспекты исследований могут быть изменены и переопределены, например, в зависимости от обстоятельств и окружения.

Клинические испытания: Улучшенные методики

Методика А: Группа нормальных пациентов

Группе пациентов с нормальным контролем вводили вещество один раз в день в течение недели или более длительное время и тестировали. Тест предназначался для выявления улучшения, то есть того, что существует измеримое повышение параметра улучшаемой функции. Пациентов тестировали в начале и в конце периода дозировки, и результаты сравнивали и анализировали.

Методика Б: Группа с нарушением

Группе с нарушением, связанным с болезнью Паркинсона и связанными с ней нарушениями, например, дискинезией Паркинсона, например, болезнью Паркинсона с вызванной леводопой (L-dopa) дискинезией Паркинсона, вводили вещество один раз в день в течение недели или более длительное время и тестировали. Тест предназначался для выявления улучшения, то есть того, что существует измеримое повышение параметра улучшаемой функции. Пациентов тестировали в начале и в конце периода дозировки, и результаты сравнивали и анализировали.

Условия для разработки методики

- При разработке методики специалист в данной области техники должен понимать необходимость защиты как в отношении нижних, так и в отношении высших действий. Другими словами, разработка методики должна позволять выявлять измерение повышения или понижения.

- Условия, которые искусственно ослабляют функцию, например, познавательной способности, должны быть одного порядка с тестируемым повышением этой функции. Такими условиями являются, например, лишение сна и фармакологические введения.

- Контроли плацебо необходимы для всех испытаний.

- При оценке данных должна проводиться оценка вероятности влияния обучения и практики от повторения исследований. Вероятность такого влияния ухудшает данные с получением ложных положительных результатов, что должно учитываться при разработке методики, например, тесты не должны быть одинаковыми (например, фиксировать один перечень слов в памяти), но должны быть разработаны для изучения одного механизма. Другие меры противодействия могут включать единичное тестирование только в конце испытания.

Пример 1: Оценка действия против дискинезии соединения А, селективного антагониста mGluR5, на приматах с болезнью Паркинсона

Метод

Шесть самок обезьян *сynomolgus* с удаленными яичниками (*Macaca fascicularis*) весом 2,8-4,4 кг использовали для оценки. Животные становились больными паркинсонизмом после длительного вливания 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP, Sigma-Aldrich, Canada, Oakville, Ontario) подкожным осмотическим мининососом (Alzet, 0,5 мг/24 ч) до тех пор, пока у них не развивался синдром больного паркинсонизмом. Через 1-3 месяца восстановления животных обрабатывали ежедневно L-Dopa 100/25 капсул перорально (Prolopa, Hoffmann-La

Roche; смесь 100 мг L-Dopa и 25 мг бенсеразида) до развития чистых и воспроизводимых дискинезий.

Оценка

5 Обезьян наблюдали через одностороннее окно для наблюдения в их камерах. За ними наблюдали и записывали повторно в базовой линии и после стандартной подкожной дозы метилового эфира L-DOPA всегда с бенсеразидом. Двигательную активность оценивали и выявляли с помощью электронной системы мониторинга (Data Science). Отклики в отношении паркинсонизма оценивали
10 измерением двигательной активности и по шкале недееспособности Паркинсона (см. статьи Had) Tahar A и др., Clin Neuropharmacol, 2000; 23, сс.195-202; и Samadi P и др., Neuropharmacology, 2003; 45, сс.954-963). Дискинезий тщательно исследовали и записывали в соответствии с оценочной шкалой дискинезий (также описанной в
15 статьях Hady Tahar A и др.; и Samadi P и др.) каждые 15 минут до окончания действия. Дозы метилового эфира L-DOPA и бенсеразида выбирали такие, чтобы вызвать двигательную активизацию и воспроизводимую дискинезию, но не избыточное возбуждение (15-30 мг/кг/50 мг).

Методика

20 Обезьян наблюдали по крайней мере в течение двух часов после перорального введения носителя (Klucel). На следующий день выбранную дозу метилового эфира L-DOPA/бенсеразида подкожно тестировали один раз. За животными наблюдали (замеряя по шкале паркинсонизма и дискинезий) в течение всей длительности действия L-DOPA, а также наблюдали за двигательной активностью. Это обеспечило
25 получение контрольных значений носителя, а также ответных данных на L-DOPA против паркинсонизма и дискинезий по сравнению с комбинациями соединения А и L-DOPA.

30 Обезьян затем тестировали с четырьмя дозами селективного антагониста mGluR5-соединения А (5, 25, 125 и 250 мг/кг) в комбинации с фиксированной подкожной дозой метилового эфира L-DOPA/бенсеразида. Суспензию для перорального введения соединения А (суспензия в Klucel HF) вводили за один час до метилового эфира L-DOPA. После каждой дозы за животными наблюдали (замеряя по шкале паркинсонизма и дискинезий) в течение всей длительности действия, и наблюдали за
35 двигательной активностью или любым изменением поведения (например, кружение, волнение, летаргия и сонливость). Три дня проходило между каждым исследованием дозы антагониста mGluR5.

Результаты

40 Обнаружено, что совместное лечение антагонистом mGluR5 и L-Dopa существенно снижает вызванные L-Dopa дискинезии, при этом поддерживая антипаркинсоническую активность. В частности, значения шкалы вызванных L-Dopa дискинезии существенно снижались при добавлении соединения А в дозах 25, 125 и 250 мг/кг.

45 Пример 2: Оценка действия против дискинезии повторного введения соединения А, селективного антагониста mGluR5, на приматах с болезнью Паркинсона

Метод

50 Шесть самок обезьян *cynomolgus* с удаленными яичниками (*Macaca fascicularis*) весом 2,8-4,4 кг использовали для оценки. Животные становились больными паркинсонизмом после длительного вливания 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP, Sigma-Aldrich, Canada, Oakville, Ontario) подкожным осмотическим миниинфузом (Alzet, 0,5 мг/24 ч) до тех пор, пока у них не развивался

синдром больного паркинсонизмом. Через 1-3 месяца восстановления животных обрабатывали ежедневно L-Dopa 100/25 капсул перорально (Prolopa, Hoffmann-La Roche; смесь 100 мг L-Dopa и 25 мг бенсеразида) до развития чистых и воспроизводимых дискинезий.

5 Оценка

Обезьян наблюдали через одностороннее окно для наблюдения в их камерах. За ними наблюдали и записывали повторно в базовой линии и после стандартной подкожной дозы метилового эфира L-DOPA всегда с бенсеразидом. Двигательную 10 активность оценивали и выявляли с помощью электронной системы мониторинга (Data Science). Отклики в отношении паркинсонизма оценивали измерением двигательной активности и по шкале недееспособности Паркинсона (см. статьи Hadj Tahar A и др., Clin Neuropharmacol, 2000; 23, сс.195-202; и Samadi P и др., Neuropharmacology, 2003; 45, сс.954-963). Дискинезии тщательно исследовали и 15 записывали в соответствии с оценочной шкалой дискинезии (также описанной в статьях Hadj Tahar A и др.; и Samadi P и др.) каждые 15 минут до окончания действия. Промежуточные дозы метилового эфира L-Dopa/бенсеразида находились в диапазоне 20-30 мг/кг/ 50 мг, и нижние дозы метилового эфира L-Dopa/бенсеразида 20 находились в диапазоне 5-15 мг/кг/ 50 мг.

Методика

По крайней мере за две недели перед исследованием всем животным давали капсулу L-dopa перорально 3 раза в неделю для достижения хорошего привыкания.

В течение каждой недели исследования животных наблюдали (замеряя по шкале 25 паркинсонизма и дискинезии) в течение всей длительности действия, и наблюдали за двигательной активностью или любым изменением поведения (например, кружение, волнение, летаргия и сонливость).

В течение первой недели испытания (7 последовательных дней) обезьян тестировали 30 ежедневными подкожными инъекциями промежуточных доз метилового эфира L-Dopa.

В течение второй недели испытания (7 последующих дней) обезьян тестировали ежедневными введениями суспензий 25 мг/кг соединения А за один час до введения ежедневных промежуточных доз L-Dopa.

В течение третьей недели испытания (7 последующих дней) обезьян тестировали 35 ежедневными подкожными инъекциями промежуточных доз метилового эфира L-Dopa, пока отклик не возвратится к начальному уровню, наблюдаемому в течение первой недели тестирования.

В течение четвертой недели испытания (7 последующих дней) обезьян тестировали 40 один раз каждые три дня подкожными инъекциями низких доз метилового эфира L-Dopa. Каждый день эксперимента отделяли введением промежуточных доз метилового эфира L-Dopa для поддержания привыкания.

В течение пятой недели испытания (7 последующих дней) обезьян тестировали 45 ежедневными введениями суспензий 25 мг/кг соединения А в дополнение к введению низкой дозы метилового эфира L-Dopa один раз каждые три дня. Соединение А вводили за один час до введения низкой дозы метилового эфира L-Dopa.

В течение шестой недели испытания (7 последующих дней) обезьян тестировали 50 один раз каждые три дня низкой дозой L-Dopa, пока отклик не возвратится к начальному уровню, наблюдаемому в течение первой недели тестирования.

Результаты

Было обнаружено, что повторное введение антагониста mGluR5 после резкого введения промежуточной дозы L-Dopa существенно снижает вызванные L-Dopa

