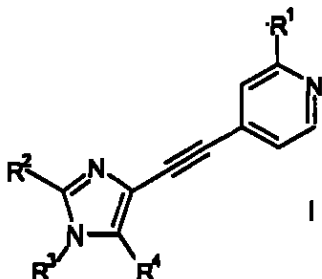


DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GLUTAMATO

La presente invención se refiere a derivados de imidazol de fórmula general



en donde

R¹ significa halógeno o ciano;

R² significa alquilo inferior;

R³ significa arilo o heteroarilo, los cuales están opcionalmente substituídos con uno, dos o tres substituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, halógeno-alquilo inferior, ciano, alcoxilo inferior, NR'R'' ó mediante

1-morfolinilo, o mediante

1-pirrolidinilo, opcionalmente substituído con (CH₂)_{0,1}OR,

ó mediante

piperidinilo, opcionalmente substituído con (CH₂)_{0,1}OR, ó mediante

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante

piperazinilo, opcionalmente substituído con alquilo inferior ó (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo;

R es hidrógeno, alquilo inferior o (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo;

R', R'' son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo ó (CH₂)_nOR;

n es 1 ó 2

R^4 es hidrógeno, $C(O)H$, CH_2R^5 en donde R^5 es hidrógeno, OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La WO 02/46166 de la cual el solicitante es el propietario, ya revela derivados de imidazol sustituido como antagonistas de $mGluR_5$.

Sin embargo, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente menos efectos secundarios que los compuestos de la técnica previa.

Sorprendentemente ha sido descubierto ahora que los compuestos de fórmula general I son antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato. Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener valiosas propiedades terapéuticas. Pueden emplearse en el tratamiento o prevención de los trastornos inducidos por el receptor $mGluR_5$.

En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de estímulos tiene lugar mediante la interacción de un neurotransmisor, el cual es enviado mediante una neurona, con un neuroreceptor.

El glutamato es el excitador más importante de neurotransmisores en el cerebro y juega un papel único en una variedad de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes del glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber, los receptores ionotrópicos forman canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos del glutamato ($mGluR$) pertenecen al segundo grupo importante y además, pertenecen a la familia de los receptores copulados con la proteína G.

En la actualidad, se conocen ocho diferentes miembros de estos $mGluR$, y de éstos, algunos incluso tienen subtipos. De acuerdo con su homología de secuencia, mecanismos de trans-

ducción de la señal y selectividad agonística, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos:

mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II, y el mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.

Los ligandos de los receptores metabotrópicos del glutamato pertenecientes al primer grupo pueden ser empleados para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria, así como también dolor crónico y agudo.

Otras indicaciones tratables en esta conexión son la función cerebral restringida ocasionada por operaciones de by-pass o trasplantes, suministro de sangre pobre al cerebro, lesiones en la columna vertebral, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, arresto cardíaco e hipoglucemia. Además, son indicaciones tratables, la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por el SIDA, lesiones en el ojo, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a funciones glutamato-deficientes, tales como p. ej., los espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

Los trastornos inducidos total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la

67

enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas tales como la esquizofrenia y ansiedad, depresión, dolor y dependencia a las drogas (*Expert Opin. Ther. Patents* (2002), 12, (12)).

Los antagonistas selectivos del mGluR5 son especialmente útiles para el tratamiento de la ansiedad y el dolor.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, a los compuestos más arriba mencionados como sustancias farmacéuticamente activas y a su producción.

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula general I, seguido de los procedimientos generales como se ha descrito más arriba para compuestos de fórmula I.

Además, la invención se refiere también a medicamentos que contienen uno o más compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de trastornos inducidos por el receptor mGluR5, tales como trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular, la ansiedad y el dolor crónico o agudo.

La invención se refiere también al empleo de un compuesto de acuerdo con la presente invención así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos inducidos por el receptor mGluR5 como se ha descrito más arriba.

Las siguientes definiciones de términos generales empleados en la presente descripción se aplican independien-

temente de si los términos en cuestión van solos o en combinación. El término "alquilo inferior" empleado en la presente descripción significa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia con 1 a 4 átomos de carbono, tal como el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo y similares.

El término "alcoxilo inferior" significa un radical alquilo inferior en el sentido de la anterior definición unido mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de radicales "alcoxilo inferior" son p. ej., metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

"Arilo" representa un grupo carbocíclico aromático consistente en un anillo individual o uno o más anillos fusionados en los cuales por lo menos un anillo es aromático por naturaleza. El grupo arilo preferido es el fenilo.

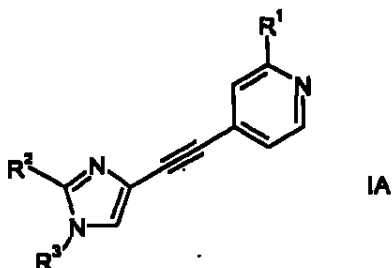
El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el nitrógeno, oxígeno o azufre. Son preferidos aquellos grupos heteroarilos seleccionados a partir del nitrógeno. Ejemplos de tales grupos heteroarilos son el piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado, que contiene 3-12 átomos de carbono, de preferencia 3-6 átomos de carbono.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere

a cualquier sal derivada de un ácido o base inorgánico u orgánico.

Comprendidos en la fórmula I están también los compuestos de fórmula general IA:



en donde

R¹ significa halógeno;

R² significa alquilo inferior;

R³ significa arilo o heteroarilo, el cual está opcionalmente substituído con uno, dos o tres substituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano, NR'R'' ó mediante 1-morfolinilo, o mediante

1-pirrolidinilo, opcionalmente substituído con (CH₂)_{0,1}OR, ó mediante

piperidinilo, opcionalmente substituído con

(CH₂)_{0,1}OR, ó mediante

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante

piperazinilo, opcionalmente substituído con alquilo inferior ó (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo;

R es hidrógeno, alquilo inferior o (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo;

R', R'' son independientemente entre sí, hidrógeno,

alquilo inferior, (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo ó (CH₂)_nOR;

[Handwritten signature]

n es 1 ó 2

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de fórmula I y IA son aquellos en los cuales R¹ es cloro o flúor.

Especialmente preferidos son aquellos compuestos de este grupo en los cuales R³ es heteroarilo sin substituir o substituído, en donde la substitución se selecciona entre flúor, CF₃ y alquilo inferior, por ejemplo, los siguientes compuestos:

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluormetil-pirimidina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluormetil-piridina,

3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina,

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazolil-1-il]-2-trifluormetil-pirimidina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazolil-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina, ó

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazolil-1-il]-5-metil-piridina.

Especialmente preferidos son además aquellos compuestos de este grupo en donde R³ es arilo, substituído por uno o más halógenos, por ejemplo, los siguientes compuestos:

2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-

77

iletinil]-piridina,

2-fluor-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-

iletinil]-piridina,

2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-

5 iletinil]-piridina,

2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imida-

zol-4-iletinil]-piridina,

6

2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-

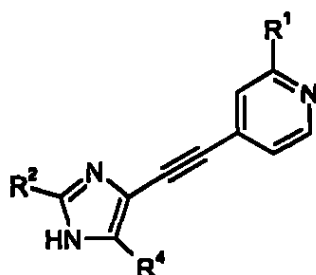
10 iletinil]-piridina.

Los compuestos de fórmula I ó IA de la invención, pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento,

que comprende la reacción

(a) de un compuesto de fórmula II

13



(II)

en donde R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados como se ha definido más arriba,

con un compuesto de fórmula III

20

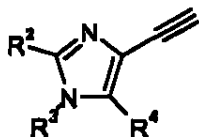
$R^3 - Z$

(III)

en donde R^3 tiene los significados como se ha definido más arriba y Z es halógeno ó $B(OH)_2$; ó

(b) de un compuesto de fórmula IV

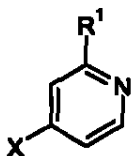
72



(IV)

en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados como se ha definido más arriba,

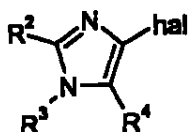
5 con un compuesto de fórmula V



(V)

en donde R^1 tiene los significados como se ha definido más arriba, y X es halógeno; ó

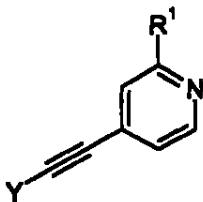
10 (c) de un compuesto de fórmula VI



(VI)

15 en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados como se han definido más arriba y hal es halógeno, con un compuesto de fórmula VII

20



(VII)

en donde R^1 tiene el significado como se ha definido más arriba e Y es trimetilsililo o hidrógeno.

73

La reacción como se describe en (a) puede efectuarse de acuerdo con procedimientos estándar, p. ej., por arilación de un compuesto de fórmula II empleando un ácido borónico aromático y un catalizador de cobre en un disolvente como el diclorometano o el tetrahidrofurano [ver p. ej., Colmann y col., Org. Lett. 2:1233 (2000)] o calentando un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III en donde Z es halógeno con una base como el carbonato de potasio o el carbonato de cesio en un disolvente como la dimetilformamida, o catalizado con Pd de acuerdo con las condiciones de Buchwald [ver p. ej., el ejemplo 8; Buchwald y col., Tetrahedron Lett. 40:2657 (1999)]. La reacción como se describe en (b) puede efectuarse mediante una copulación Sonogashira de un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V en presencia de p. ej., CuI, (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N en un disolvente como el tetrahidrofurano o la dimetilformamida [Sonogashira y col., Synthesis 777 (1977)]. En una versión, el significado de X en compuestos de fórmula V es bromo o yodo. La reacción como se describe en (c) más arriba, puede p. ej., efectuarse en presencia de CuI, (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N, n-Bu₄F en un disolvente como el tetrahidro-furano o la dimetilformamida.

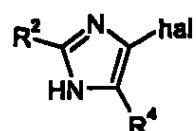
Las formas de sal se elaboran mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmulas II, IV, VI y VII son nuevos y también una versión de la presente invención.

Los compuestos de fórmulas III y V son comercialmente disponibles o su preparación es conocida por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII

3



(VIII)

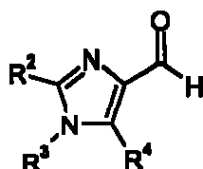
en donde R^2 y R^3 tienen los significados de más arriba, y hal es halógeno,

con un compuesto de fórmula VII como más arriba.

Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse como se ha descrito p. ej., en Cliff y Pyne (Synthesis 681-682 (1994)).

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX

15



(IX)

en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos más arriba,

con dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato como se describe en Ohira [Synth. Comm. 19:561-564(1989)].

Pueden prepararse compuestos de fórmula VI haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII como más arriba, con un compuesto de fórmula X



(X)

en donde R^3 tiene los significados como se definen más arriba y Z es halógeno ó $B(OH)_2$.

25

La reacción puede tener lugar por arilación de un compuesto de fórmula VIII ó bien empleando un ácido borónico aromático (compuesto de fórmula X) y un catalizador de cobre en un disolvente como el diclorometano o tetrahydrofurano en atmósfera de oxígeno [ver p. ej., Colmann y col., Org. Lett. 2:1233 (2000)] ó calentando con R^3-Z en donde Z es halógeno, con una base como el carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente como la dimetilformamida, o catalizado con Pd de acuerdo con las condiciones de Buchwald [ver p. ej., el ejemplo 8; Buchwald y col., Tetrahedron Lett. 40:2657 (1999)].

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V como más arriba, con un compuesto de fórmula XI

15

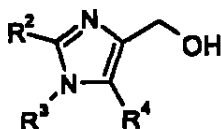


(XI)

La reacción puede tener lugar mediante una copulación Sonogashira en presencia de p. ej., CuI, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, Et_3N en un disolvente como el tetrahydrofurano o la dimetilformamida [Sonogashira y col., Synthesis 777 (1977)].

Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse por oxidación de un compuesto de fórmula XII

25



(XII)

de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica.