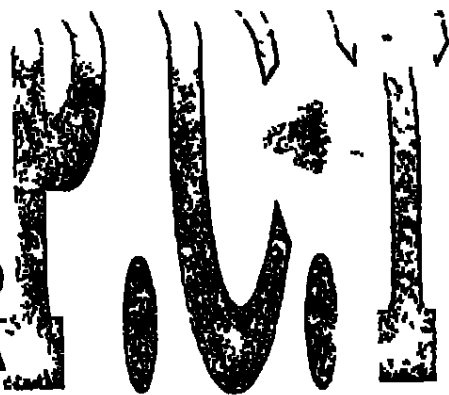




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

03-45667

4 TÍTULO "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
GLUTAMATO"

1 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 233/90 A61K31/41

71 SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASLE, SUIZA.

4 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.p. 10.784
Código 231

BOGOTÁ, D C 29 MAY 2003

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124 Grenzachstrasse,
CH-4070 Basle, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 8069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: MUTEL, Vincent; PETERS, Jens-Uwe y WICHMANN, Juergen.

Dirección: 15, place des Marechaux, F-68100 Mulhouse; Bertlingen 14, 79639
Grenzach-Wyhlen y Im Wolfischbuehl 32, 79585 Stetten.

Nacionalidad o Domicilio: Francia y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/13714

Fecha: 28/11/01

Publicación Internacional No. WO 02/46166 A1

Fecha: 13/06/02

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 233/90 A61K31/41

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

04/12/00

(31) Número de Solicitud

00126815.4

⑨

Comprobante de Pago No. 02-86,515 y 03-34,130

Fecha: 24/12/02 y 16/05/03

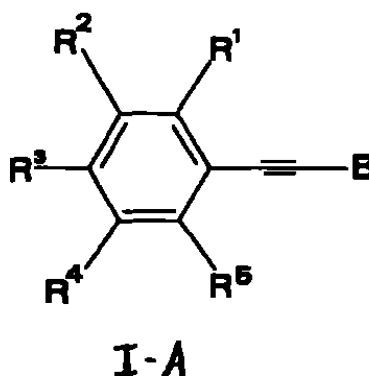
10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Certificado Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente de:

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bt. T.P. 10.784

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,515
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03043667 00000000 Folios: 168
Fecha (ANO): 2003-05-29 16:14:52
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC **cio**
Atendancia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA

NOMBRE CONSIGNACION NOMBRE

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
LINEADA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

NOMBRE CONCEPTO NOMBRE

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	370,000.00
	TOTAL :	\$ 370,000.00

SUM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03045667 00000000 Folios: 168
Fecha (AMB): 2003-05-29 16:14:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 34,130
FECHA : MAYO 16 DE 2003

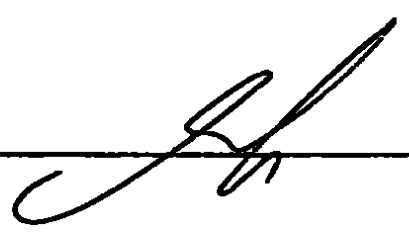
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12125158	16/05/2003	2,830,000.00
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12125159	16/05/2003	2,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ADD ANTR	22,000.00
		TOTAL :	22,000.00

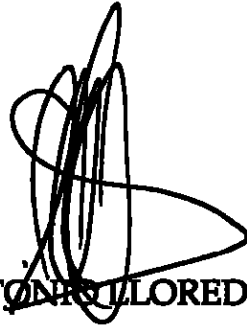
SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial. escritos simultáneamente en inglés y en español.

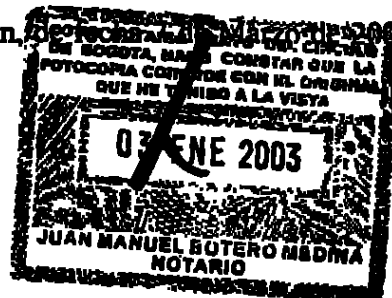
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán. en relación con la firma del señor Beat Burgin, ~~de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.~~ firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO
Traductor e Intérprete Judicial
Resol. No. 0177 del 97 MinJusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bûrgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bûrgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

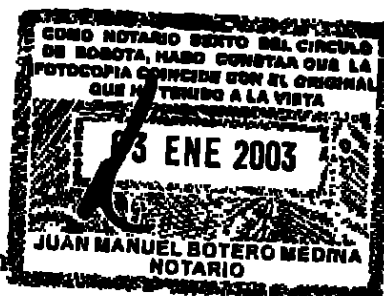
Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.



8019 ds 4001201
31024 12 04
31024 12 04
31024 12 04

80854

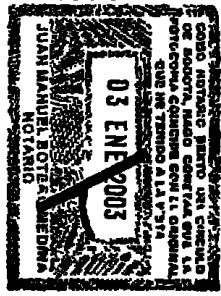
31024 12 04

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 544 Minjusticia

Luz Arriaga de Heredia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Juz
421808
Quirago
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BO DE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 APR 26 PM 08
[Signature]
REF DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C



Los abajo firmados,
F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad
organizada y existente de conformidad
con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned,
F. Hoffmann-La Roche AG, a corporation
organized and existing under the laws
of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8°, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czornyj
Assistant Manager

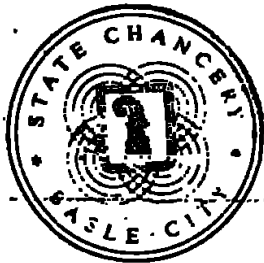
Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



WILL EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *B. Czornyj*

3. in seiner Eigenschaft als *CHANCERY*

4. sie ist versehen mit dem *Stempel* (Stempel des Landes)

Res: *klgt* -7. März 2001

5. in Basel (Bâle)

6. am *7. März 2001*

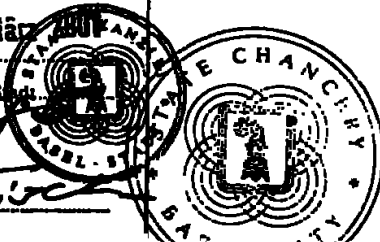
7. durch die Staatkanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *242513*

9. Siegel/Stempel: *[Stempel]*

10. Unterschrift: *[Handwritten signature]*

M. F. Fischer



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland
State of Basle- {ss
County of City

On this 2nd day of March , 2001 ,
personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that they are the
Manager and Holder of they are Assistant
Production of F.Hoffmann-La
Roche AG

the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland

City of State of
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City, State of Basle , under date of
15th day of June 1989 , and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORATION)

Suiza
Estado de {ss
Ciudad Basilea- {ss
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden
de quienes me consta que son los Gerentes
y quien debidamente juramentados declaro y dijo que

son Asistentes de Gerencia
de F.Hoffmann-La
Roche AG

la compañía nombrada en
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Suiza

Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Basilea, Condado de

Estados Unidos de América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está a autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere esta Instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de ,
Estado de Basilea , con fecha Jun. 15/89 ,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la suscrita declaración juramentada es
prueba suficiente de la veracidad de lo que sobre que ella
versa son ciertos y veraces.



Not. Pub. Nr. 50/2001

Handwritten signature of the Notary Public.



F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Koynt
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

8

Expediente No		0304567	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: No contiene Acta Final			

Folio 7: Extrao publicacion
Folio 10: Extrao publicacion
Folio 11: Tarjeta de autor
Folio 12: Tarjeta tematica
LSPM

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D233/90 A61K31/4164 C07D413/04 A61P25/28

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

EL CAMPO BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

WPI Dato, EPO-Internacional, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 99 08678 A (HOFFMANN LA ROCHE) 25 de Febrero de 1999 (1999-02-25) página 1-2	1-46
Y	WO 99 02497 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; HECKENDORN ROLAND (CH); AUBERSON YVE) 21 de Enero de 1999 (1999-01-21) página 1-2	1-46
P,Y	WO 01 16121 A (SCHWEIGER EDWIN J; VERNIER JEAN MICHEL (US)); CUBE ROWENA V (US); V) 8 de Marzo de 2001 (2001-03-08) página 3-5	1-46

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

O documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

7^a documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'E' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

25 de Abril de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

16/05/2002

Nombre y dirección de correo de la ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Lauro, P

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 01/13714

AF
 10

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	A. SHAFIEE ET AL.: "Síntesis de 2-(2-ariletil)-1-metilimidazoles" J. HETEROCYCL. CHEM., vol 33, no. 3, 1996, páginas 671-673, XP001069539 * ver compuestos no. 6a, 6b, 6c, 6d, 6f *	24
A	T. SAKAMOTO ET AL.: "Reacciones catalizadas por Palladiode acetilenos terminales y olefinas con halo-1, 3-azoles" CHEM. PHARM. BULL., vol. 35, no. 2, 1987, páginas 823-828, XP001068936 citado en la solicitud * ver compuestos no. 2da, 4ca, 6da, 10cc, 11dc *	24
X	* ver compuesto 7dc *	37
X	A. SHAFIEE ET AL.: "Síntesis de 2-(2-ariletil) imidazoles" J. HETEROCYCLIC CHEM., vol. 35, no. 3, 1998, páginas 607-610, XP001069546 * ver compuesto no. 5, 10 *	37
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Base de datos número de acceso 8615795 XP002197389 resumen & IVANOVA ET AL.: CHEM. HETEROCYCL. COMP. (ENGL. TRANSL.), vol. 36, no. 2, 2000, páginas 262-264,	37
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Base de datos número de acceso 141661 XP002197390 resumen & WADSWORTH: J. CHEM. SOC., vol. 57, 1890, página 11	37
X	DE 20 35 905 A (CHEMISCHE FABRIK STOCKHAUSEN & CIE.) 3 de Febrero de 1972 (1972-02-03) ejemplo 1	37

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/13714

15
11

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Base de datos número de acceso 3960 XP002197391 resumen & CORNFORTH; COOKSON: J. CHEM. SOC., -1952 páginas 1085-1087,	37
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 3, 1973 Columbus, Ohio, US; resumen no. 11433e, página 10; XP002197388 resumen & W. ROSS: "Nitroimidazoles como antiparasitarios" J. MED. CHEM., vol. 15, no. 10, 1972, páginas 1035-40,	37
A	MILLER R D ET AL: "DERIVADOS AZOL SUSTITUIDOS COMO CROMOFOROS OPTICOS NO LINEALES" CHEMISTRY OF MATERIALS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 6, no. 7, 1994, páginas 1023-1032, XP002028006 ISSN: 0897-4756 citado en la solicitud * ver compuesto 9c *	24

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/13714

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9908678 A	25-02-1999	AU	741532 B2	06-12-2001
		AU	9159398 A	08-03-1999
		BR	9811933 A	05-09-2000
		CN	1266368 T	13-09-2000
		WO	9908678 A1	25-02-1999
		EP	1003505 A1	31-05-2000
		HR	20000079 A1	31-12-2000
		HU	0004412 A2	30-07-2001
		JP	2001515037 T	18-09-2001
		NO	20000738 A	11-04-2000
		PL	338637 A1	06-11-2000
		TR	200000405 T2	21-08-2000
		US	6054588 A	25-04-2000
		US	6248901 B1	19-06-2001
		ZA	9807145 A	15-02-1999
WO 9902497 A	21-01-1999	AU	738973 B2	04-10-2001
		AU	8974398 A	08-02-1999
		BR	9811685 A	19-09-2000
		CN	1262676 T	09-08-2000
		WO	9902497 A2	21-01-1999
		EP	0998459 A2	10-05-2000
		HU	0004225 A2	28-05-2001
		JP	2001509504 T	24-07-2001
		NO	20000124 A	02-03-2000
		PL	343865 A1	10-09-2001
		SK	232000 A3	12-06-2000
		TR	200000059 T2	21-06-2000
		ZA	9806137 A	22-01-1999
WO 0116121 A	08-03-2001	AU	6948200 A	26-03-2001
		WO	0116121 A1	08-03-2001
DE 2035905 A	03-02-1972	DE	2035905 A1	03-02-1972
		FR	2103069 A5	07-04-1972

Int. Patent Application No.
PCT/EP 01/13714

17. **Final Application No.**

PCT/EP 01/13714

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A. SHAFIEE ET AL.: "Synthesis of 2-(2-arylethyl)-1-methylimidazoles" J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 33, no. 3, 1996, pages 671-673, XP001069539 * see compounds no. 6a, 6b, 6c, 6d, 6f *	24
A	T. SAKAMOTO ET AL.: "Palladium-catalyzed reactions of terminal acetylenes and olefins with halo-1,3-azoles" CHEM. PHARM. BULL., vol. 35, no. 2, 1987, pages 823-828, XP001068936 cited in the application * see compounds no. 2da, 4ca, 6da, 10cc, 11dc * * see compound 7dc *	24
X		37
X	A. SHAFIEE ET AL.: "Synthesis of 2-(2-arylethyl)imidazoles" J. HETEROCYCLIC CHEM., vol. 35, no. 3, 1998, pages 607-610, XP001069546 * see compound no. 5, 10 *	37
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8615795 XP002197389 abstract & IVANOVA ET AL.: CHEM. HETEROCYCL. COMP. (ENGL. TRANSL.), vol. 36, no. 2, 2000, pages 262-264,	37
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 141661 XP002197390 abstract & WADSWORTH: J. CHEM. SOC., vol. 57, 1890, page 11	37
X	DE 20 35 905 A (CHEMISCHE FABRIK STOCKHAUSEN & CIE.) 3 February 1972 (1972-02-03) example 1	37

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In
 PCT/EP 01/13714

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3960 XP002197391 abstract & CORNFORTH; COOKSON: J. CHEM. SOC., - 1952 pages 1085-1087, ---	37
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 3, 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 11433e, page 10; XP002197388 abstract & W. ROSS: "Antiparasitic nitroimidazoles" J. MED. CHEM., vol. 15, no. 10, 1972, pages 1035-40, ---	37
A	MILLER R D ET AL: "SUBSTITUTED AZOLE DERIVATIVES AS NONLINEAR OPTICAL CHROMOPHORES" CHEMISTRY OF MATERIALS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 6, no. 7, 1994, pages 1023-1032, XP002028006 ISSN: 0897-4756 cited in the application * see compound 9c * -----	24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13714

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9908678 A	25-02-1999	AU 741532 B2	06-12-2001
		AU 9159398 A	08-03-1999
		BR 9811933 A	05-09-2000
		CN 1266368 T	13-09-2000
		WO 9908678 A1	25-02-1999
		EP 1003505 A1	31-05-2000
		HR 20000079 A1	31-12-2000
		HU 0004412 A2	30-07-2001
		JP 2001515037 T	18-09-2001
		NO 20000738 A	11-04-2000
		PL 338637 A1	06-11-2000
		TR 200000405 T2	21-08-2000
		US 6054588 A	25-04-2000
		US 6248901 B1	19-06-2001
		ZA 9807145 A	15-02-1999
WO 9902497 A	21-01-1999	AU 738973 B2	04-10-2001
		AU 8974398 A	08-02-1999
		BR 9811685 A	19-09-2000
		CN 1262676 T	09-08-2000
		WO 9902497 A2	21-01-1999
		EP 0998459 A2	10-05-2000
		HU 0004225 A2	28-05-2001
		JP 2001509504 T	24-07-2001
		NO 20000124 A	02-03-2000
		PL 343865 A1	10-09-2001
		SK 232000 A3	12-06-2000
		TR 200000059 T2	21-06-2000
		ZA 9806137 A	22-01-1999
WO 0116121 A	08-03-2001	AU 6948200 A	26-03-2001
		WO 0116121 A1	08-03-2001
DE 2035905 A	03-02-1972	DE 2035905 A1	03-02-1972
		FR 2103069 A5	07-04-1972

21
17

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Junio de 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/46166 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 233/90,
A61K 31/4164, C07D 413/04, A61P 25/28

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/13714

(22) Fecha de Registro Internacional: Noviembre 26 de 2001
(26.11.2001)

(23) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:
00126615.4 Diciembre 4 de 2000 (04.12.2000) EP

Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: MUTEL, Vincent; 15, place des Marechaux,
F-68100 Mulhouse (FR). PETERS, Jens-Uwe;
Bertlingen 14, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).
WICHMANN, Juergen; Im Wolfischbuehl 32, 79585
Steinen (DE).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refírase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(74) Agente: WAECHTER, Dieter; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH).

(54) Título: DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO

(57) Resumen: Esta invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en donde R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se definen en la descripción, A significa -CH=CH- o -C=C-; y B significa (B1); (B2); (B3); (B4); (B5) o (B6); en donde R⁶ a R²⁶, X y Y tienen el significado dado en la descripción, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

**(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau**



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

(43) International Publication Date
13 June 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/46166 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 233/90.
A61K 31/4164, C07D 413/04, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/EP01/13714

(22) International Filing Date:
26 November 2001 (26.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00126615.4 4 December 2000 (04.12.2000) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]:
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) **Inventors:** MUTEL, Vincent; 15, place des Marechaux, F-68100 Mulhouse (FR). PETERS, Jens-Uwe; Bertlingen 14, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). WICHMANN, Juergen; Im Wolfischbuehl 32, 79585 Steinen (DE).

(74) Agent: WAECHTER, Dieter; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHENYLETHENYL OR PHENYLETHINYL DERIVATIVES AS GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS

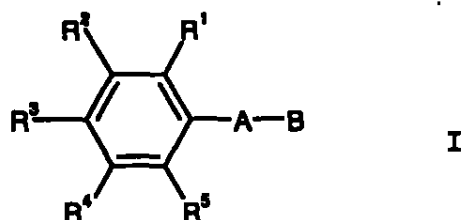
(57) Abstract: This invention relates to the use of compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined in the description, A signifies -CH=CH- or -C≡C-; and B signifies (B1); (B2); (B3); (B4); (B5) or (B6); wherein R⁶ to R²⁶, X and Y have the significances given in the description, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof, for the manufacture of medicaments for the treatment or prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

WO 02/46166 A1

**CAPTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula general:



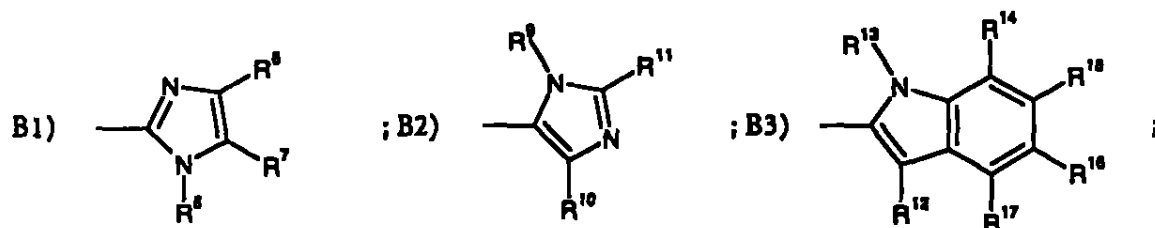
donde:

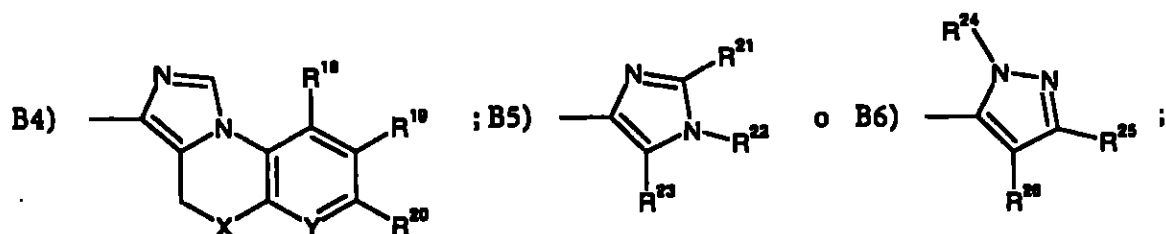
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi inferior, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;

R , R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

A significa $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$; y

B significa





donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior;

R^8 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo inferior;

R^{10} significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

R^{11} significa hidrógeno o alquilo;

R^{12} significa $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ alquilo inferior;

R^{13} significa hidrógeno o alquilo inferior;

R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi inferior;

R^{18} , R^{19} y R^{20} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi inferior;

R^{21} significa hidrógeno o alquilo inferior;

26
22

R^{22} significa hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior que lleva uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo o halógeno;

R^{23} significa hidrógeno, alquilo inferior, alcanoilo inferior o nitro;

R^{24} , R^{25} y R^{26} significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

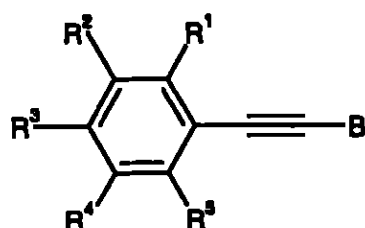
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$; e

Y es $-CH=$ o $-N=$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5.

2. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula:



I-A

donde de R^1 a R^5 y B tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

3. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa $B1$ según

lo definido en la reivindicación 1.

4. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-éster,

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol,

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol,

2-feniletinil-1H-imidazol,

2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

3,5-dimetil-2-*m*-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

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

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

2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, .

2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, .

2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, .

2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, .

2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol, .

2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol o

(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético-etil-éster.

5. El uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B2 según lo definido en la reivindicación 1.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, compuesto que es 1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol.

7. El uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B3 según lo definido en la reivindicación 1.

29
25

8. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, compuesto que es N-[2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B4 según lo definido en la reivindicación 1.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]-naftaleno o

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

11. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B5 según lo definido en la reivindicación 1.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol,

3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-carbaldehído,

4-feniletinil-1H-imidazol,

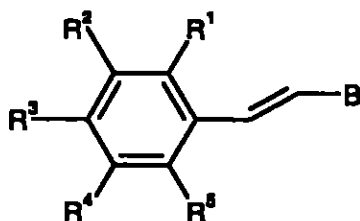
1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol o

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

13. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B6 según lo definido en la reivindicación 1.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, compuesto que es 1,3-dimetil-5-feniletinil-1H-pirazol.

15. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula:



I-B

caracterizado porque de R¹ a R⁵ y B, tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B1 según lo definido en la reivindicación 1.

17. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol,

2-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,.

31
27

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1 H-imidazol,

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

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

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

2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

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

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

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol o

4,5-diisopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

18. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B2 según lo definido en la reivindicación 1.

19. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4-bromo-1-metil-5-estiril-1H-imidazol o

1-metil-5-estiril-1 H-imidazol.

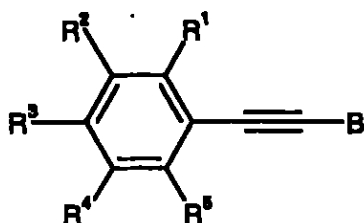
20. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B3 según lo definido en la reivindicación 1.

21. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B4 según lo definido en la reivindicación 1.

22. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B5 según lo definido en la reivindicación 1.

23. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B6 según lo definido en la reivindicación 1.

24. Compuestos de fórmula:



I-A

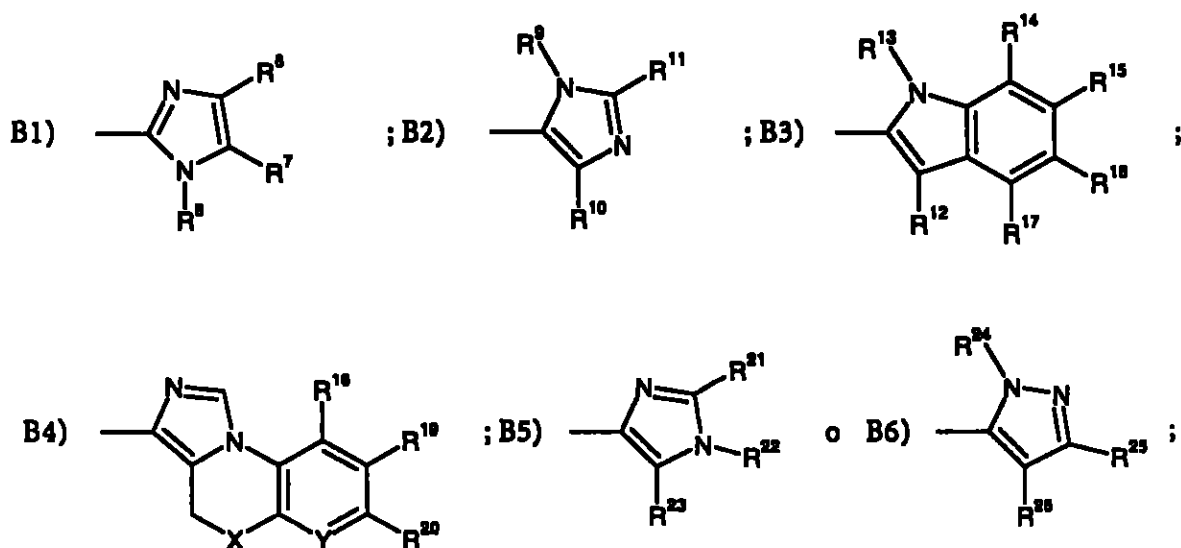
donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi inferior, $-(CH_2)_n$ -NRR', $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;

R, R' y R'' significan, independientemente entre sí,

hidrógeno o alquilo inferior;

B significa



donde:

R⁶ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R⁷ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior;

R⁸ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R⁹ significa alquilo inferior;

R¹⁰ significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo;

R¹² significa $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ alquilo inferior;

R¹³ significa hidrógeno o alquilo inferior;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-halógeno o alcoxi inferior;

R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-halógeno o alcoxi inferior;

R²¹ significa hidrógeno o alquilo inferior;

R²² significa hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior que lleva uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo o halógeno;

R²³ significa hidrógeno, alquilo inferior, alcanoilo inferior o nitro;

R²⁴, R²⁵ y R²⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es -CH₂-, -O- o -S-; e

Y es -CH= o -N=;

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con excepción de:

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol,

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

1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol, y

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

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B1 según lo definido en la

reivindicación 24.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado porque R' significa $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

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

36
32

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

2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, o

2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol,

2-feniletinil-1 H-imidazol,

2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol,

2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol o

(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético etil-éster.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B2 según lo definido en la reivindicación 24.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B3 según lo definido en la

27
33

reivindicación 24.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, compuesto que es N-(2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil)-acetamida.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B4 según lo definido en la reivindicación 24.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]-naftaleno o

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

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B5 según lo definido en la reivindicación 24.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol,

3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-carbaldehído,

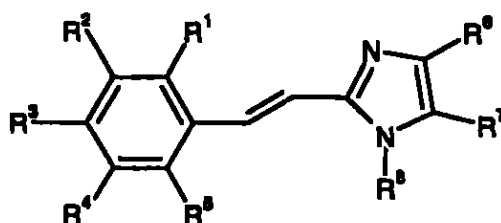
4-feniletinil-1H-imidazol, o

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

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B6 según lo definido en la

reivindicación 24.

37. Compuestos de fórmula:



I-B-1

caracterizados porque:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi inferior, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;

R , R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior; y

R^8 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37,

34
35

caracterizado porque R' significa alquilo inferior o $-(CH_2)_x-$
C(O)OR'.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38,
compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol, —

2-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-
imidazol,

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-
imidazol,

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

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

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

2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-
metil-1H-imidazol,

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

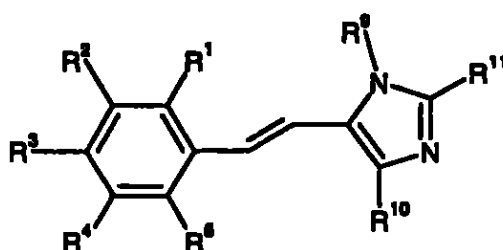
4,5-diisopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-
vinil]-1H-imidazol,

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-
1H-imidazol o

4,5-diisopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

40. Compuestos de fórmula:

75



I-B-2

caracterizados porque:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-halógeno, alcoxi inferior, -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;

R y R' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶ significa alquilo inferior;

R¹⁰ significa halógeno; y

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

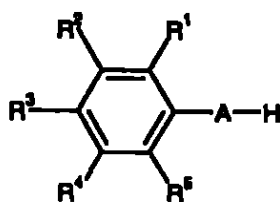
41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, compuesto que es 4-bromo-1-metil-5-estiril-1H-imidazol.

42. Un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmulas I-A y I-B de acuerdo con lo definido en las reivindicaciones 24 a 41, así como también, sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula:

41
31

76



II

con un compuesto de fórmula



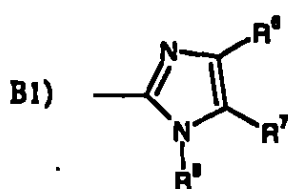
III

donde:

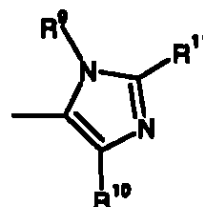
X significa halógeno o trifluorometansulfonilo,
de R^1 a R^5 tienen los significados definidos en la
reivindicación 1,

para obtener un compuesto de fórmula I-A en el caso que
A signifique $-C=C-$ y B tenga los significados definidos en la
reivindicación 24;

o para obtener un compuesto de fórmula I-B en el caso
que A signifique $-HC=CH-$ y B sea:



o B2)



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$
o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-$, $C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior;

R^8 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo inferior;

R^{10} significa halógeno; y

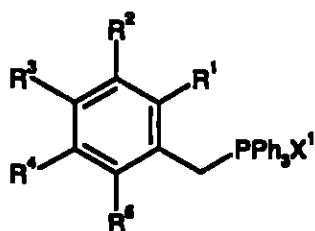
R^{11} significa hidrógeno o alquilo;

y de resultar conveniente,

la conversión del compuesto de fórmula I-A o I-B en sales farmacéuticamente aceptables;

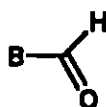
o

b) la reacción de un compuesto de fórmula:



IV

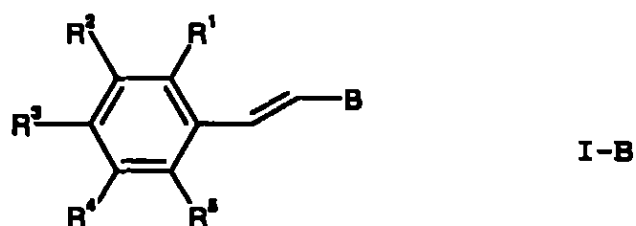
donde X^1 significa halógeno,
con un compuesto de fórmula:



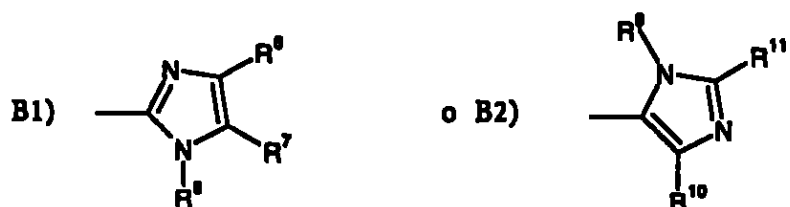
V

78

para obtener un compuesto de fórmula:



donde de R^1 a R^5 tienen los significados reivindicados en la reivindicación 1 y B es:



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior;

R^8 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo inferior;

R^{10} significa halógeno; y

R^{11} significa hidrógeno o alquilo;

y de resultar conveniente,

la conversión de un compuesto de fórmula I-B en una sal farmacéuticamente aceptable.

43. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, cuando es elaborado a través de un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 42.

44. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5.

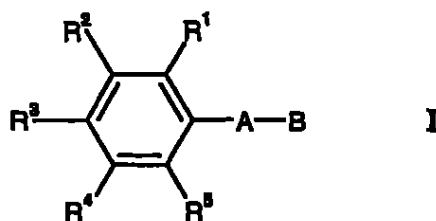
45. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 24 a 41, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o en la prevención de enfermedades.

46. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 24 a 41, así como también, sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5.

44
40

Claims

1. The use of a compound of the general formula



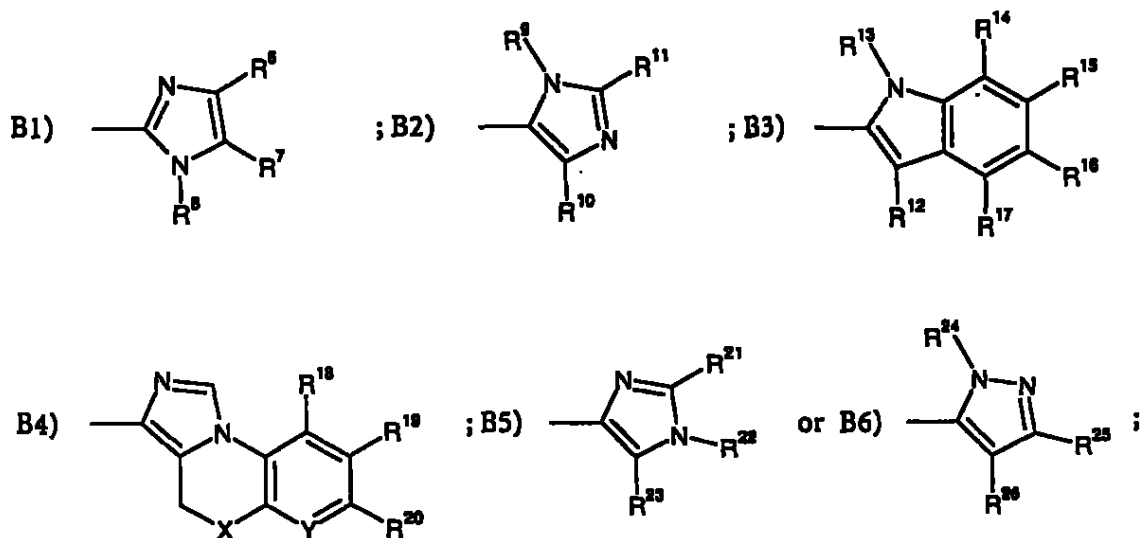
wherein

- 5 R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 signify, independently from each other, hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, lower alkoxy, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -lower alkyl, aryl or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by one or more lower alkyl residues;

R, R' and R'' signify, independently from each other, hydrogen or lower alkyl;

- 10 A signifies $-CH=CH-$ or $-C\equiv C-$; and

B signifies



wherein

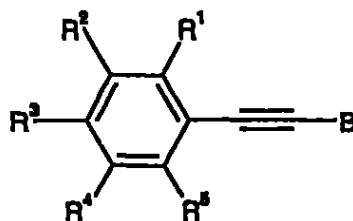
R^6 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ or halogen;

- 15 R^7 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogen, nitro or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by lower alkyl or cycloalkyl;

- R^8 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^n$ or aryl;
- R^9 signifies lower alkyl;
- R^{10} signifies hydrogen, lower alkyl or halogen;
- R^{11} signifies hydrogen or alkyl;
- 5 R^{12} signifies $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -lower alkyl;
- R^{13} signifies hydrogen or lower alkyl;
- R^{14} , R^{15} , R^{16} and R^{17} signify, independently from each other, hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen or lower alkoxy;
- 10 R^{18} , R^{19} and R^{20} signify, independently from each other, hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen or lower alkoxy;
- R^{21} signifies hydrogen or lower alkyl;
- R^{22} signifies hydrogen, lower alkyl or lower alkyl carrying one or more substituents selected from hydroxy or halogen;
- R^{23} signifies hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or nitro;
- 15 R^{24} , R^{25} and R^{26} signify, independently from each other, hydrogen or lower alkyl;
- n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;
- X is $-CH_2-$, $-O-$ or $-S-$; and
- Y is $-CH=$ or $-N=$;

and their pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the
20 treatment or prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

2. The use of a compound according to claim 1 having the formula



I-A

wherein R¹ to R³ and B have the significances as defined in claim 1.

3. The use of a compound according to claim 2, wherein B signifies B1 as defined in claim 1.

4. The use of a compound according to claim 3, which compound is selected from
5 the group consisting of
3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
5-methyl-2-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(3-methoxy-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
1-methyl-2-phenylethynyl-1H-imidazole,
10 2-(5-nitro-2-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-ethanol,
2-phenylethynyl-1H-imidazole,
2-(2,6-dichloro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
5-methyl-1-phenyl-2-phenylethynyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
3,5-dimethyl-2-*m*-tolylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
15 2-(3-acetylamino-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-[3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-phenylethynyl]-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic
acid ethyl ester,
5-(3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazole,
3-cyclopropyl-5-(3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazole,
20 2-(4-chloro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(4-fluoro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-biphenyl-4-ylethynyl-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(2-fluoro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(2-fluoro-phenylethynyl)-1-methyl-1H-imidazole,
25 2-(4-amino-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(2-chloro-phenylethynyl)-1-methyl-1H-imidazole or
(4,5-dichloro-2-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester.

5. The use of compounds according to claim 2, wherein B signifies B2 as defined in claim 1.

30 6. The use of a compound according to claim 5, which compound is
1-methyl-5-phenylethynyl-1H-imidazole.

7. The use of compounds according to claim 2, wherein B signifies B3 as defined in claim 1.

8. The use of a compound according to claim 7, which compound is
35 N-[2-(5-methoxy-2-phenylethynyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamide.

9. The use of a compound according to claim 2, wherein B signifies B4 as defined in claim 1.

10. The use of a compound according to claim 9, which compound is selected from the group consisting of

- 5 3-phenylethynyl-4H-5-thia-2,6,9b-triaza-cyclopenta[a]naphthalene or
3-phenylethynyl-4H-5-oxa-2,9b-diaza-cyclopenta[a]naphthalene.

11. The use of a compound according to claim 2, wherein B signifies B5 as defined in claim 1.

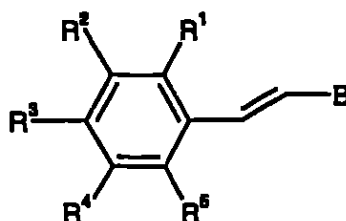
12. The use of a compound according to claim 11, which compound is selected from the group consisting of

- 1-chloro-3-(2-methyl-5-nitro-4-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-propan-2-ol,
3-methyl-5-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde,
4-phenylethynyl-1H-imidazole,
1-methyl-4-phenylethynyl-1H-imidazole or
15 1,2-dimethyl-5-nitro-4-phenylethynyl-1H-imidazole.

13. The use of a compound according to claim 2, wherein B signifies B6 as defined in claim 1.

14. The use of a compound according to claim 13, which compound is 1,3-dimethyl-5-phenylethynyl-1H-pyrazole.

20 15. The use of a compound according to claim 1 having the formula



I-B

wherein R¹ to R⁵ and B have the significances as defined in claim 1.

16. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B1 as defined in claim 1.

25 17. The use of a compound according to claim 16, which compound is selected from the group consisting of

4,5-diisopropyl-1-methyl-2-styryl-1H-imidazole,

- 2-[2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
2-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
2-[2-(4-butoxy-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
4,5-diisopropyl-2-[2-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,
5 4,5-diisopropyl-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,
2-[2-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
4,5-diisopropyl-1-methyl-2-[2-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-vinyl]-1H-imidazole,
2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole or
10 4,5-diisopropyl-1-methyl-2-(2-p-tolyl-vinyl)-1H-imidazole.

18. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B2 as defined in claim 1.

19. The use of a compound according to claim 18, which compound is selected from the group consisting of
15 4-bromo-1-methyl-5-styryl-1H-imidazole or
1-methyl-5-styryl-1H-imidazole.

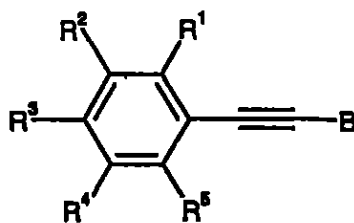
20. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B3 as defined in claim 1.

21. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B4 as defined
20 in claim 1.

22. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B5 as defined in claim 1.

23. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B6 as defined in claim 1.

- 25 24. Compounds of formula



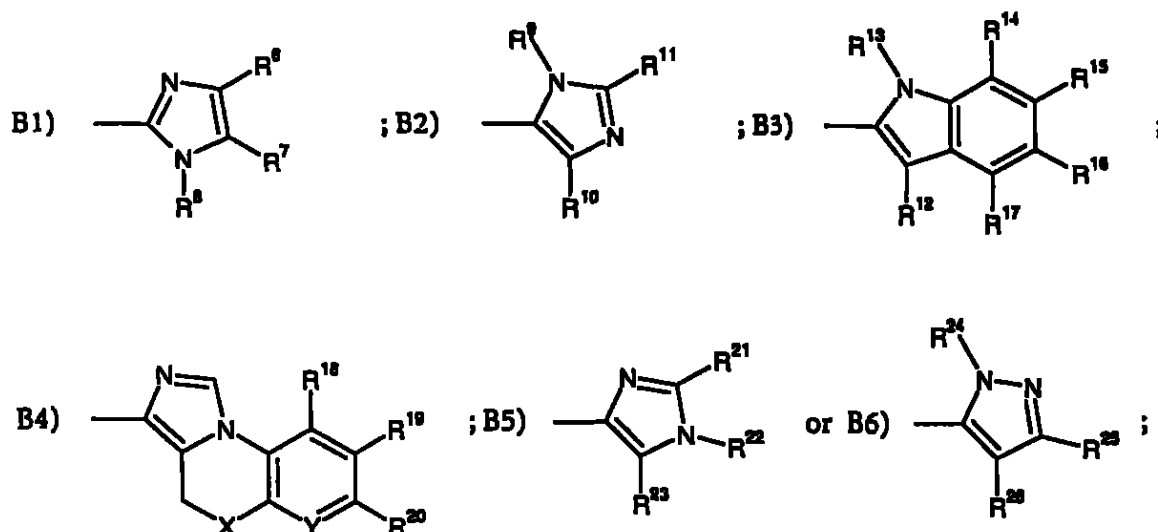
I-A

wherein

R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 signify, independently from each other, hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, lower alkoxy, $-(CH_2)_n$ -NRR', $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-lower alkyl, aryl or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by one or more lower alkyl residues;

5 R, R' and R'' signify, independently from each other, hydrogen or lower alkyl;

B signifies



wherein

- R^6 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR or halogen;
- 10 R^7 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR', halogen, nitro or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by lower alkyl or cycloalkyl;
- R^8 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -OH, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR'' or aryl;
- R^9 signifies lower alkyl;
- R^{10} signifies hydrogen, lower alkyl or halogen;
- 15 R^{11} signifies hydrogen or alkyl;
- R^{12} signifies $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-lower alkyl;
- R^{13} signifies hydrogen or lower alkyl;
- R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{17} signify, independently from each other, hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen or lower alkoxy;

- R^{18} , R^{19} and R^{20} signify, independently from each other, hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen or lower alkoxy;
- R^{21} signifies hydrogen or lower alkyl;
- R^{22} signifies hydrogen, lower alkyl or lower alkyl carrying one or more substituents
5 selected from hydroxy or halogen;
- R^{23} signifies hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or nitro;
- R^{24} , R^{25} and R^{26} signify, independently from each other, hydrogen or lower alkyl;
- n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;
- X is $-CH_2-$, $-O-$ or $-S-$; and
- 10 Y is $-CH=$ or $-N=$;

and their pharmaceutically acceptable salts;

with the exception of

- 1-methyl-2-phenylethynyl-1H-imidazole, D 4
- 1-methyl-2-(4-methoxy-phenylethynyl)-1H-imidazole, D 12
- 15 1-methyl-5-phenylethynyl-1H-imidazole, and D 4
- 1-methyl-4-phenylethynyl-1H-imidazole. D 4

25. A compound according to claim 24, wherein B signifies B1 as defined in claim 24.

26. A compound according to claim 25, wherein R^7 signifies $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by lower alkyl or cycloalkyl.

- 20 27. A compound according to claim 27, which compound is selected from the group consisting of
- 3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- 5-methyl-2-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- 2-(3-methoxy-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- 25 2-(2,6-dichloro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- 5-methyl-1-phenyl-2-phenylethynyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- 3,5-dimethyl-2-*m*-tolylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- 2-(3-acetylamino-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- 2-[3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-phenylethynyl]-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic
- 30 acid ethyl ester,
- 5-(3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazole,

- 3-cyclopropyl-5-(3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazole,
2-(4-chloro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(4-fluoro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-biphenyl-4-ylethynyl-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
5 2-(2-fluoro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester, or
2-(4-amino-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester.

28. A compound according to claim 25, which compound is selected from the group consisting of

- 2-(5-nitro-2-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-ethanol,
10 2-phenylethynyl-1H-imidazole,
2-(2-fluoro-phenylethynyl)-1-methyl-1H-imidazole,
2-(2-chloro-phenylethynyl)-1-methyl-1H-imidazole or
(4,5-dichloro-2-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester.

29. A compound according to claim 24, wherein B signifies B2 as defined in claim 24.

- 15 30. A compound according to claim 24, wherein B signifies B3 as defined in claim 24.

31. A compound according to claim 30, which compound is
N-[2-(5-methoxy-2-phenylethynyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamide.

32. A compound according to claim 24, wherein B signifies B4 as defined in claim 24.

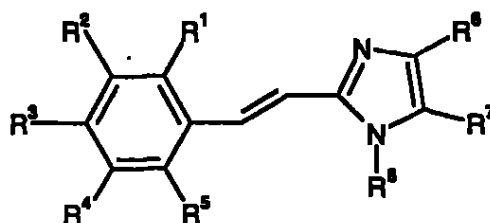
33. A compound according to claim 32, which compound is selected from the group
20 consisting of
3-phenylethynyl-4H-5-thia-2,6,9b-triaza-cyclopenta[a]naphthalene or
3-phenylethynyl-4H-5-oxa-2,9b-diaza-cyclopenta[a]naphthalene.

34. A compound according to claim 24, wherein B signifies B5 as defined in claim 24.

35. A compound according to claim 34, which compound is selected from the group
25 consisting of
1-chloro-3-(2-methyl-5-nitro-4-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-propan-2-ol,
3-methyl-5-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde,
4-phenylethynyl-1H-imidazole or
1,2-dimethyl-5-nitro-4-phenylethynyl-1H-imidazole.

- 30 36. A compound according to claim 24, wherein B signifies B6 as defined in claim 24.

37. Compounds of formula



I-B-1

wherein

5 R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 signify, independently from each other, hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, lower alkoxy, $-(CH_2)_n$ -NRR', $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-lower alkyl, aryl or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by one or more lower alkyl residues;

R, R' and R'' signify, independently from each other, hydrogen or lower alkyl;

R^6 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR or halogen;

10 R^7 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR', halogen, nitro or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by lower alkyl or cycloalkyl; and

R^8 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -OH, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR'' or aryl;

and their pharmaceutically acceptable salts.

15 38. A compound according to claim 37, wherein R^7 signifies lower alkyl or $-(CH_2)_n$ -C(O)OR'.

39. A compound according to claim 38, which compound is selected from the group consisting of

4,5-diisopropyl-1-methyl-2-styryl-1H-imidazole,

2-[2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,

20 2-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,

2-[2-(4-butoxy-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,

4,5-diisopropyl-2-[2-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,

4,5-diisopropyl-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,

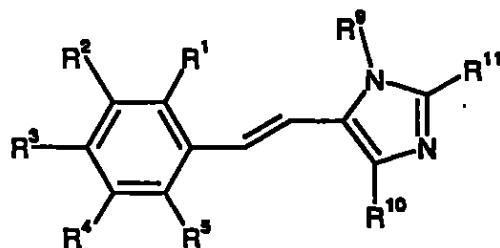
2-[2-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,

25 2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,

4,5-diisopropyl-1-methyl-2-[2-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-vinyl]-1H-imidazole,

2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole or
4,5-diisopropyl-1-methyl-2-(2-p-tolyl-vinyl)-1H-imidazole.

40. Compounds of formula



I-B-2

5 wherein

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 signify, independently from each other, hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, lower alkoxy, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -lower alkyl, aryl or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by one or more lower alkyl residues;

10 R and R' signify, independently from each other, hydrogen or lower alkyl;

R^9 signifies lower alkyl;

R^{10} signifies halogen; and

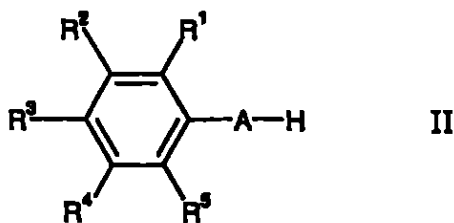
R^{11} signifies hydrogen or alkyl;

and their pharmaceutically acceptable salts.

15 41. A compound according to claim 40, which compound is 4-bromo-1-methyl-5-styryl-1H-imidazole.

42. A process for the manufacture of compounds of formulas I-A and I-B as defined in claims 24-41 as well as their pharmaceutically acceptable salts, which process comprises

a) reacting a compound of the formula



with a compound of formula

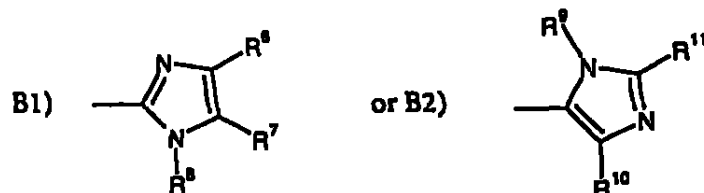


wherein X signifies halogen or trifluoromethanesulfonyl,

R¹ to R⁵ have the significances as claimed in claim 1,

- 5 to obtain a compound of formula I-A in the case if A signifies $-\text{C}\equiv\text{C}-$ and B has the significances as defined in claim 24;

or to obtain a compound of formula I-B in the case if A signifies $-\text{HC}=\text{CH}-$ and B is

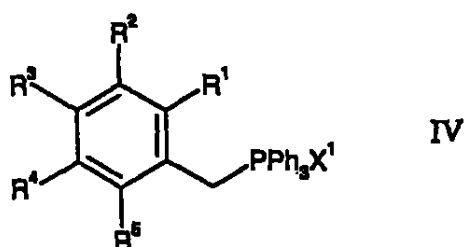


wherein

- 10 R⁶ signifies hydrogen, lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ or halogen;
 R⁷ signifies hydrogen, lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, halogen, nitro or heteroaryl
 which is unsubstituted or substituted by lower alkyl or cycloalkyl;
 R⁸ signifies hydrogen, lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ or aryl;
 R⁹ signifies lower alkyl;
 15 R¹⁰ signifies halogen; and
 R¹¹ signifies hydrogen or alkyl;
 and if desired,
 converting compounds of formulas I-A or I-B into pharmaceutically acceptable salts;

or

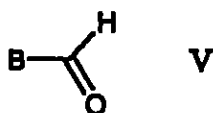
- 20 b) reacting a compound of the formula



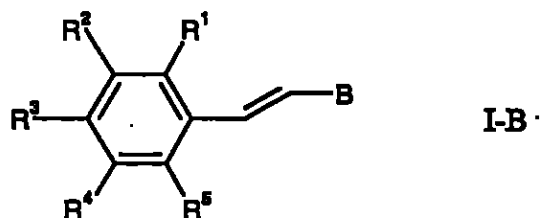
wherein X¹ signifies halogen,

with a compound of the formula

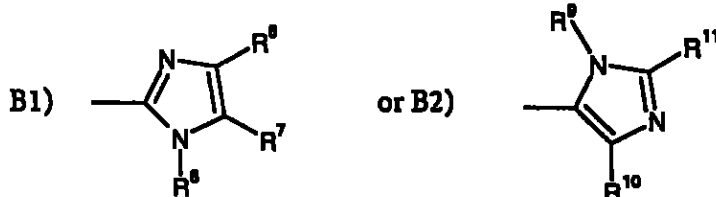
- 48 -



to obtain a compound of formula



wherein R^1 to R^5 have the significances as claimed in claim 1 and B is



5

wherein

R^6 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ or halogen;

R^7 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, halogen, nitro or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by lower alkyl or cycloalkyl;

10 R^8 signifies hydrogen, lower alkyl, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ or aryl;

R^9 signifies lower alkyl;

R^{10} signifies halogen; and

R^{11} signifies hydrogen or alkyl;

and if desired,

15 converting a compound of formula I-B into a pharmaceutically acceptable salt.

43. A compound according to any one of claims 24 to 41, when manufactured by a process in accordance with claim 42.

44. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of the claims 24 to 41 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment or prevention
20 of mGluR5 receptor mediated disorders.

45. A compound in accordance with claims 24 to 41 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of diseases.

54
53

- 49 -

46. The use of a compound in accordance with claims 24 to 41 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the treatment or prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

47. The invention as hereinbefore described.

5

91 JB

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20772	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/13714	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26/11/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04/12/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D233/90		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de 13 hojas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 31/05/2002	Fecha de terminación de este reporte 31.01.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Lauro, P Teléfono No. +49 89 2399 8288

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, páginas:

1-36 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-36 como se recibieron el 18/07/2002 con carta de 15/07/2002

37-46 como se recibieron el 18/01/2003 con carta de 15/01/2003

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

60
56

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-46
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-46
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-46
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

61
57

Re Item V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 99 08678 A (HOFFMANN LA ROCHE) 25 de Febrero de 1999 (1999-02-25)
D2: WO 99 02497 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; HECKENDORN ROLAND (CH); AUBERSON YVE) 21 de Enero de 1999 (1999-01-21)
D3: WO 01 16121 A (SCHWEIGER EDWIN J; VERNIER JEAN MICHEL (US); CUBE ROWENA V (US); V) 8 de Marzo de 2001 (2001-03-08)
D4: A. SHAFIEE ET AL.: "Síntesis de 2-(2-ariletil)-1-metilimidazoles" J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 33, NO. 3, 1996, PÁGINAS 671-673, XP001069539
D5: T. SAKAMOTO ET AL.: "Reacciones catalizadas por paladio de acetilenos terminales y olefinas con halo-1,3-azoles" CHEM. PHARM. BULL., vol.35, no. 2, 1987, páginas 823-828, XP001068936 citado en la solicitud.
D6: A. SHAFIEE ET AL.: "Síntesis de 2-(2-ariletil)imidazoles" J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 35, No. 3, 1998, páginas 607-610, XP001069546
D7: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8615795 XP002197389 & IVANOVA ET AL.: CHEM. HETEROCYCL. COMP. (ENGL. TRANSL.), vol. 36, no. 2, 2000, páginas 262-264,
D8: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 141661 XP002197390 & WADSWORTH: J. CHEM. SOC., vol. 57, 1890, página 11
D9: DE 20 35 905 A (CHEMISCHE FABRIK STOCKHAUSEN & CIE.) 3 de Febrero de 1972 (1972-02-03)
D10: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3960 XP002197391 & CORNFORTH; COOKSON: J. CHEM. SOC., 1952 páginas 1085-1087,
D11: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no.3, 1973 Columbus, Ohio, US; Abstract no. 11433e, página 10; XP002197388 & W. ROSS: "Nitroimidazoles antiparasitarios" J. MED. CHEM., vol. 15, no. 10, 1972, páginas 1035-40,
D12: MILLER R D ET AL: "DERIVADOS AZOL SUSTITUIDOS COMO CROMOFOROS OPTICOS NO LINEALES" CHEMISTRY OF MATERIALS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 6, no. 7, 1994, páginas 1023-1032, XP002028006 ISSN: 0897-4756 citado en la solicitud.

2. Las correcciones han sido realizadas dentro de los compuestos no reivindicados de modo que todos los compuestos excluidos tengan un soporte en la técnica anterior. Las modificaciones son por lo tanto aceptadas.

3. **Novedad**

D4 a D11 revelan compuestos los cuales han sido no-reivindicados durante el Examen Internacional de las reivindicaciones 24 y/o 37. D5 y D12 revelan los compuestos que fueron no-reivindicados de la reivindicación 24 en la solicitud como se fue presentada originalmente. Las reivindicaciones 24, 37 y las reivindicaciones dependientes son consideradas novedosas. Sin embargo, debido a la presencia de varias condiciones, la materia-objeto de dichas reivindicaciones se considera confusa.

Puesto que en la técnica anterior, los compuestos que desvirtúan la novedad no son nombrados para ser activos en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de glutamato, la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes son novedosas.

4. **Nivel Inventivo**

El problema subyacente de la presente solicitud parece residir en la provisión de compuestos que pueden ser usados en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de glutamato, en vista de su actividad antagonista selectiva mGluR5.

En vista de los datos proporcionados por el solicitante los cuales muestran que los compuestos revelados en D1, que representa el estado de la técnica más cercano que revela compuestos en que un anillo heterocíclico se une mediante un grupo alquénilo o alquínilo a un fenilo, son selectivos por el receptor mGluR2 y son casi inactivos sobre el mGluR5, por lo tanto se reconoce el nivel inventivo.

63
59

NOTA:

**EL CAPITULO REIVINDICATORIO ANEXO A LA
VERSION EN INGLES DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL, ES EL CAPITULO
REIVINDICATORIO QUE SE ACOMPAÑA EN LA
PRESENTE SOLICITUD**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

64
60

Applicant's or agent's file reference Case 20772		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/13714	International filing date (day/month/year) 26/11/2001	Priority date (day/month/year) 04/12/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D233/90			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 13 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 31/05/2002		Date of completion of this report 31.01.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2369 8288 	

65
61

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/13714

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-36 as originally filed

Claims, No.:

1-36	as received on	18/07/2002	with letter of	15/07/2002
37-46	as received on	18/01/2003	with letter of	15/01/2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the International application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

66
62

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/13714

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-46
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-46
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-46
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

63

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 99 08678 A (HOFFMANN LA ROCHE) 25 February 1999 (1999-02-25)
D2: WO 99 02497 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;HECKENDORN ROLAND (CH); AUBERSON YVE) 21 January 1999 (1999-01-21)
D3: WO 01 16121 A (SCHWEIGER EDWIN J ;VERNIER JEAN MICHEL (US); CUBE ROWENA V (US); V) 8 March 2001 (2001-03-08)
D4: A. SHAFIEE ET AL.: 'Synthesis of 2-(2-arylethyl)-1-methylimidazoles' J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 33, no. 3, 1996, pages 671-673, XP001069539
D5: T. SAKAMOTO ET AL.: 'Palladium-catalyzed reactions of terminal acetylenes and olefins with halo-1,3-azoles' CHEM. PHARM. BULL., vol. 35, no. 2, 1987, pages 823-828, XP001068936 cited in the application
D6: A. SHAFIEE ET AL.: 'Synthesis of 2-(2-arylethyl)imidazoles' J. HETEROCYCLIC CHEM., vol. 35, no. 3, 1998, pages 607-610, XP001069546
D7: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8615795 XP002197389 & IVANOVA ET AL.: CHEM. HETEROCYCL. COMP. (ENGL. TRANSL.), vol. 36, no. 2, 2000, pages 262-264,
D8: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 141661 XP002197390 & WADSWORTH: J. CHEM. SOC., vol. 57, 1890, page 11
D9: DE 20 35 905 A (CHEMISCHE FABRIK STOCKHAUSEN & CIE.) 3 February 1972 (1972-02-03)
D10: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3960 XP002197391 & CORNFORTH; COOKSON: J. CHEM. SOC., - 1952 pages 1085-1087,
D11: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 3, 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 11433e, page 10; XP002197388 & W. ROSS: 'Antiparasitic nitroimidazoles' J. MED. CHEM., vol. 15, no. 10, 1972, pages 1035-40,
D12: MILLER R D ET AL: 'SUBSTITUTED AZOLE DERIVATIVES AS NONLINEAR OPTICAL CHROMOPHORES' CHEMISTRY OF MATERIALS,

68
64

AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 6, no. 7, 1994, pages 1023-1032, XP002028006 ISSN: 0897-4756 cited in the application

2. Corrections have been carried out within the disclaimed compounds so that all of the excluded compounds have a support in the prior art. The amendments are therefore accepted.

3. **Novelty**

D4 to D11 disclose compounds which have been disclaimed during the International Examination from claims 24 and/or 37. D5 and D12 disclose the compounds which were disclaimed from claim 24 in the application as originally filed. Claims 24, 37 and dependent claims are considered to be novel. However, due to the presence of numerous provisos, the subject-matter of said claims is considered to be unclear.

Since in the prior art the novelty destroying compounds are not said to be active in the treatment of glutamate receptor mediated disorders, claim 1 and dependent claims are novel.

4. **Inventive step**

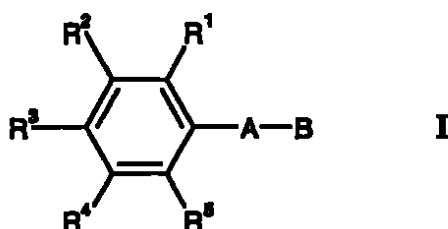
The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds which may be used in the treatment of glutamate receptor mediated disorders in view of their mGluR5 selective antagonist activity.

In view of the data provided by the Applicant which show that the compounds disclosed in D1, which represents the closest state of the art as it discloses compounds in which a heterocyclic ring is bound via an alkenyl or an alkynylene group to a phenyl, are selective for the mGluR2 receptor and are almost inactive on the mGluR5, inventive step is acknowledged.

- 37 -

Claims

1. The use of a compound of the general formula



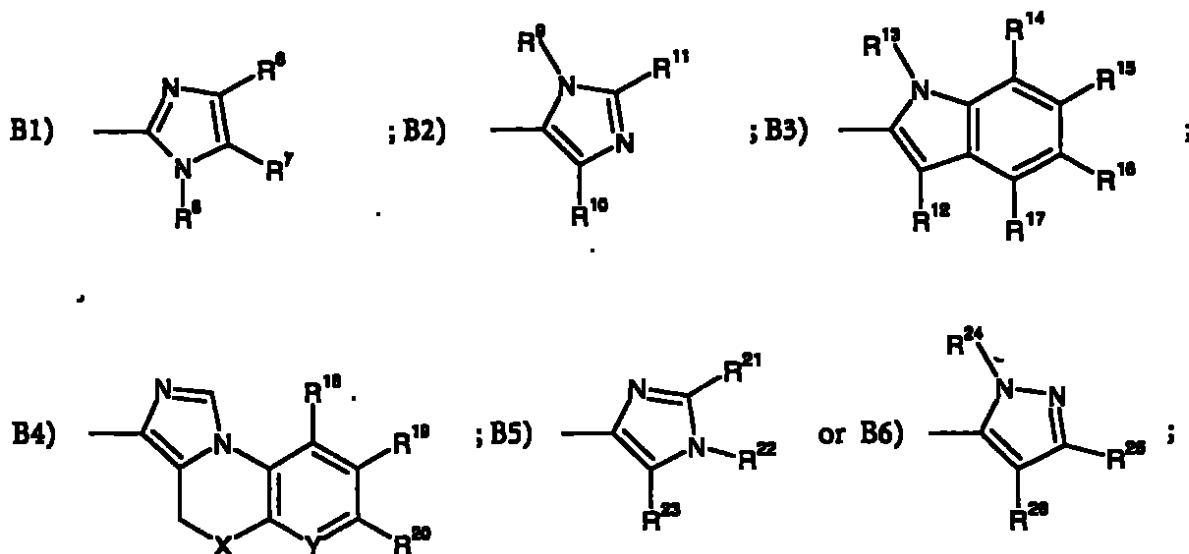
wherein

- 5 R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 signify, independently from each other, hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, C_1 - C_6 -alkoxy, $-(CH_2)_n$ -NRR', $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)- (C_1 - C_6)-alkyl, aryl or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by one or more C_1 - C_6 -alkyl residues;

R, R' and R'' signify, independently from each other, hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;

- 10 A signifies $-CH=CH-$ or $-C\equiv C-$; and

B signifies



wherein

- R^6 signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR or halogen;
- 15 R^7 signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR', halogen, nitro or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by C_1 - C_6 -alkyl or cycloalkyl;

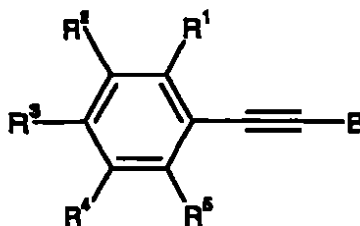
AMENDED SHEET

- 38 -

- R^8 signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^m$ or aryl;
- R^9 signifies C_1 - C_6 -alkyl;
- R^{10} signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl or halogen;
- R^{11} signifies hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;
- 5 R^{12} signifies $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl;
- R^{13} signifies hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;
- R^{14} , R^{15} , R^{16} and R^{17} signify, independently from each other, hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen or C_1 - C_6 -alkoxy;
- 10 R^{18} , R^{19} and R^{20} signify, independently from each other, hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen or C_1 - C_6 -alkoxy;
- R^{21} signifies hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;
- R^{22} signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl or C_1 - C_6 -alkyl carrying one or more substituents selected from hydroxy or halogen;
- R^{23} signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkanoyl or nitro;
- 15 R^{24} , R^{25} and R^{26} signify, independently from each other, hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;
- n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;
- X is $-CH_2-$, $-Q-$ or $-S-$; and
- Y is $-CH=$ or $-N=$;

and their pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the
20 treatment or prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

2. The use of a compound according to claim 1 having the formula



I-A

AMENDED SHEET

wherein R¹ to R⁵ and B have the significances as defined in claim 1.

3. The use of a compound according to claim 2, wherein B signifies B1 as defined in claim 1.

4. The use of a compound according to claim 3, which compound is selected from the group consisting of

3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
5-methyl-2-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(3-methoxy-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
1-methyl-2-phenylethynyl-1H-imidazole,
2-(5-nitro-2-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-ethanol,
2-phenylethynyl-1H-imidazole,
2-(2,6-dichloro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
5-methyl-1-phenyl-2-phenylethynyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
3,5-dimethyl-2-*m*-tolylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(3-acetylamino-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-[3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-phenylethynyl]-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
5-(3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazole,
3-cyclopropyl-5-(3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazole,
2-(4-chloro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(4-fluoro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-biphenyl-4-ylethynyl-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(2-fluoro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(2-fluoro-phenylethynyl)-1-methyl-1H-imidazole,
2-(4-amino-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(2-chloro-phenylethynyl)-1-methyl-1H-imidazole or
(4,5-dichloro-2-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester.

5. The use of compounds according to claim 2, wherein B signifies B2 as defined in claim 1.

6. The use of a compound according to claim 5, which compound is 1-methyl-5-phenylethynyl-1H-imidazole.

7. The use of compounds according to claim 2, wherein B signifies B3 as defined in claim 1.

8. The use of a compound according to claim 7, which compound is N-[2-(5-methoxy-2-phenylethynyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamide.

AMENDED SHEET

9. The use of a compound according to claim 2, wherein B signifies B4 as defined in claim 1.

10. The use of a compound according to claim 9, which compound is selected from the group consisting of

- 5 3-phenylethynyl-4H-5-thia-2,6,9b-triaza-cyclopenta[a]naphthalene or
3-phenylethynyl-4H-5-oxa-2,9b-diaza-cyclopenta[a]naphthalene.

11. The use of a compound according to claim 2, wherein B signifies B5 as defined in claim 1.

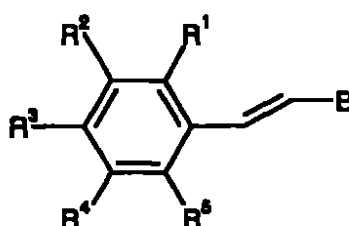
12. The use of a compound according to claim 11, which compound is selected from the group consisting of

- 1-chloro-3-(2-methyl-5-nitro-4-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-propan-2-ol,
3-methyl-5-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde,
4-phenylethynyl-1H-imidazole,
1-methyl-4-phenylethynyl-1H-imidazole or
15 1,2-dimethyl-5-nitro-4-phenylethynyl-1H-imidazole.

13. The use of a compound according to claim 2, wherein B signifies B6 as defined in claim 1.

14. The use of a compound according to claim 13, which compound is 1,3-dimethyl-5-phenylethynyl-1H-pyrazole.

20 15. The use of a compound according to claim 1 having the formula



I-B

wherein R¹ to R⁵ and B have the significances as defined in claim 1.

16. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B1 as defined in claim 1.

25 17. The use of a compound according to claim 16, which compound is selected from the group consisting of

4,5-diisopropyl-1-methyl-2-styryl-1H-imidazole,

AMENDED SHEET

- 2-[2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-butoxy-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 4,5-diisopropyl-2-[2-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,
 5 4,5-diisopropyl-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 4,5-diisopropyl-1-methyl-2-[2-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-vinyl]-1H-imidazole,
 2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole or
 10 4,5-diisopropyl-1-methyl-2-(2-p-tolyl-vinyl)-1H-imidazole.

18. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B2 as defined in claim 1.

19. The use of a compound according to claim 18, which compound is selected from the group consisting of
 15 4-bromo-1-methyl-5-styryl-1H-imidazole or
 1-methyl-5-styryl-1H-imidazole.

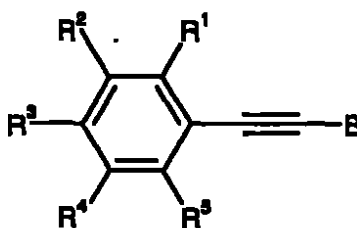
20. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B3 as defined in claim 1.

21. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B4 as defined
 20 in claim 1.

22. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B5 as defined in claim 1.

23. The use of a compound according to claim 15, wherein B signifies B6 as defined in claim 1.

- 25 24. Compounds of formula



I-A

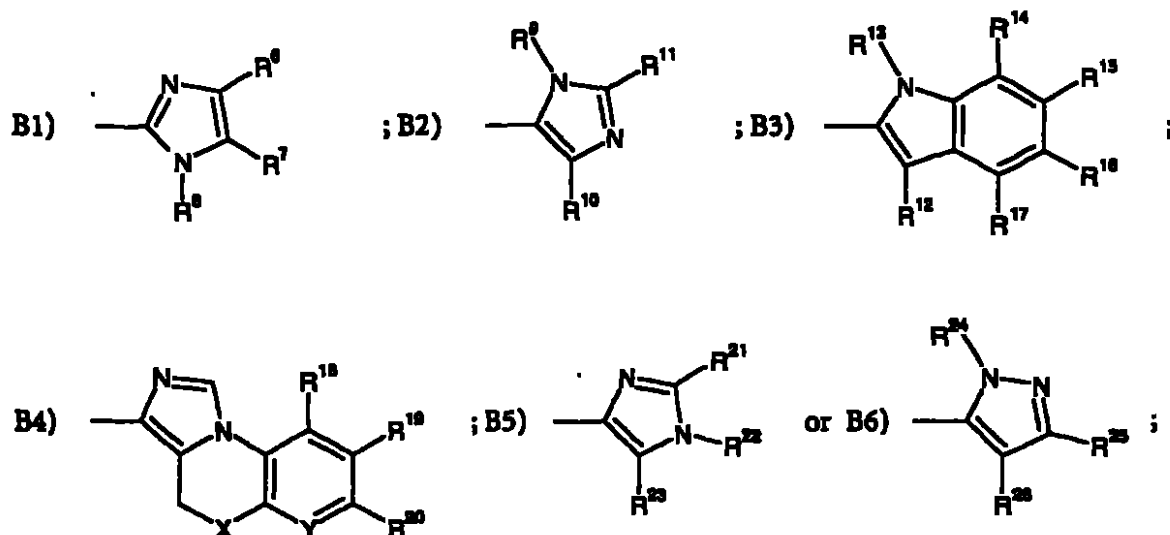
wherein

AMENDED SHEET

R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 signify, independently from each other, hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, C_1-C_6 -alkoxy, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl, aryl or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by one or more C_1-C_6 -alkyl residues;

5 R, R' and R'' signify, independently from each other, hydrogen or C_1-C_6 -alkyl;

B signifies



wherein

- R^6 signifies hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ or halogen;
- 10 R^7 signifies hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogen, nitro or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by C_1-C_6 -alkyl or cycloalkyl;
- R^8 signifies hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ or aryl;
- R^9 signifies C_1-C_6 -alkyl;
- R^{10} signifies hydrogen, C_1-C_6 -alkyl or halogen;
- 15 R^{11} signifies hydrogen or C_1-C_6 -alkyl;
- R^{12} signifies $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl;
- R^{13} signifies hydrogen or C_1-C_6 -alkyl;
- R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{17} signify, independently from each other, hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen or C_1-C_6 -alkoxy;

AMENDED SHEET

R^{18} , R^{19} and R^{20} signify, independently from each other, hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen or C_1 - C_6 -alkoxy;

R^{21} signifies hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;

R^{22} signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl or C_1 - C_6 -alkyl carrying one or more substituents selected from hydroxy or halogen;

R^{23} signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkanoyl or nitro;

R^{24} , R^{25} and R^{26} signify, independently from each other, hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

X is $-CH_2-$, $-O-$ or $-S-$; and

Y is $-CH=$ or $-N=$;

and their pharmaceutically acceptable salts;

with the exception of

1-methyl-2-phenylethynyl-1H-imidazole,

1-methyl-2-(4-methoxy-phenylethynyl)-1H-imidazole,

1-methyl-5-phenylethynyl-1H-imidazole, and

1-methyl-4-phenylethynyl-1H-imidazole.

25. A compound according to claim 24, wherein B signifies B1 as defined in claim 24.

26. A compound according to claim 25, wherein R^7 signifies $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by C_1 - C_6 -alkyl or cycloalkyl.

27. A compound according to claim 27, which compound is selected from the group consisting of

3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

5-methyl-2-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

2-(3-methoxy-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

2-(2,6-dichloro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

5-methyl-1-phenyl-2-phenylethynyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

3,5-dimethyl-2-*m*-tolylethynyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

2-(3-acetylamino-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

2-[3-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-phenylethynyl]-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

5-(3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazol-4-yl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazole,

AMENDED SHEET

- 3-cyclopropyl-5-(3,5-dimethyl-2-phenylethynyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazole,
2-(4-chloro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-(4-fluoro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
2-biphenyl-4-ylethynyl-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
5 2-(2-fluoro-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester, or
2-(4-amino-phenylethynyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester.

28. A compound according to claim 25, which compound is selected from the group consisting of

- 2-(5-nitro-2-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-ethanol,
10 2-phenylethynyl-1H-imidazole,
2-(2-fluoro-phenylethynyl)-1-methyl-1H-imidazole,
2-(2-chloro-phenylethynyl)-1-methyl-1H-imidazole or
(4,5-dichloro-2-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester.

29. A compound according to claim 24, wherein B signifies B2 as defined in claim 24.

- 15 30. A compound according to claim 24, wherein B signifies B3 as defined in claim 24.

31. A compound according to claim 30, which compound is
N-[2-(5-methoxy-2-phenylethynyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamide.

32. A compound according to claim 24, wherein B signifies B4 as defined in claim 24.

33. A compound according to claim 32, which compound is selected from the group
20 consisting of
3-phenylethynyl-4H-5-thia-2,6,9b-triaza-cyclopenta[a]naphthalene or
3-phenylethynyl-4H-5-oxa-2,9b-diaza-cyclopenta[a]naphthalene.

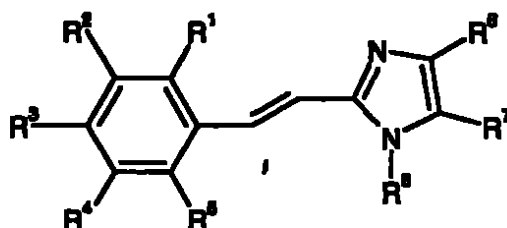
34. A compound according to claim 24, wherein B signifies B5 as defined in claim 24.

35. A compound according to claim 34, which compound is selected from the group
25 consisting of
1-chloro-3-(2-methyl-5-nitro-4-phenylethynyl-imidazol-1-yl)-propan-2-ol,
3-methyl-5-phenylethynyl-3H-imidazole-4-carbaldehyde,
4-phenylethynyl-1H-imidazole or
1,2-dimethyl-5-nitro-4-phenylethynyl-1H-imidazole.

- 30 36. A compound according to claim 24, wherein B signifies B6 as defined in claim 24.

AMENDED SHEET

37. Compounds of formula



I-B-1

wherein

5 R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 signify, independently from each other, hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, C_1 - C_6 -alkoxy, $-(CH_2)_n$ -NRR', $-(CH_2)_n$ -N(R)-C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, aryl or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by one or more C_1 - C_6 -alkyl residues;

R, R' and R'' signify, independently from each other, hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;

R^6 signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR or halogen;

10 R^7 signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR', halogen, nitro or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by C_1 - C_6 -alkyl or cycloalkyl;

R^8 signifies hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -OH, $-(CH_2)_n$ -C(O)OR'' or aryl; and

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

and their pharmaceutically acceptable salts;

15 with the exception of

2-[2-(phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,

2-[2-(phenyl)-vinyl]-1-ethyl-1H-imidazole

2-[2-(4-methyl-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,

2-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,

20 2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,

2-[2-(4-N,N'-dimethylamino-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,

2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-vinyl]-1H-imidazole,

2-[2-(phenyl)-vinyl]-4,5-dimethyl-1H-imidazole,

2-[2-(3-methoxy-phenyl)-vinyl]-1-methyl-5-nitro-1H-imidazole,

25 2-[2-(phenyl)-vinyl]-1H-imidazole, and

2-[2-(3-methoxy-phenyl)-vinyl]-1-(2-hydroxyethyl)-5-nitro-1H-imidazole.

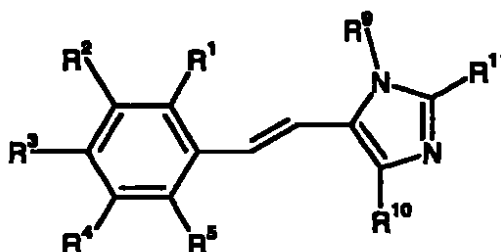
AMENDED SHEET

38. A compound according to claim 37, wherein R^7 signifies C_1 - C_6 -alkyl or $-(CH_2)_n-C(O)OR'$.

39. A compound according to claim 38, which compound is selected from the group consisting of

- 5 4,5-diisopropyl-1-methyl-2-styryl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-chloro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-butoxy-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 4,5-diisopropyl-2-[2-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,
 10 4,5-diisopropyl-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-1-methyl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole,
 4,5-diisopropyl-1-methyl-2-[2-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-vinyl]-1H-imidazole,
 2-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-vinyl]-4,5-diisopropyl-1-methyl-1H-imidazole or
 15 4,5-diisopropyl-1-methyl-2-(2-p-tolyl-vinyl)-1H-imidazole.

40. Compounds of formula



I-B-2

wherein

- 20 R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 signify, independently from each other, hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, C_1 - C_6 -alkoxy, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl, aryl or heteroaryl which is unsubstituted or substituted by one or more C_1 - C_6 -alkyl residues;

R and R' signify, independently from each other, hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;

R^9 signifies C_1 - C_6 -alkyl;

- 25 R^{10} signifies halogen;

R^{11} signifies hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl; and

AMENDED SHEET

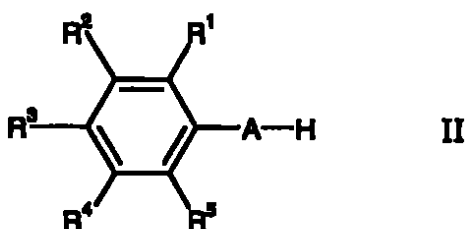
n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

and their pharmaceutically acceptable salts.

41. A compound according to claim 40, which compound is 4-bromo-1-methyl-5-styryl-1H-imidazole.

5 42. A process for the manufacture of compounds of formulas I-A and I-B as defined in claims 24-41 as well as their pharmaceutically acceptable salts, which process comprises

a) reacting a compound of the formula



with a compound of formula

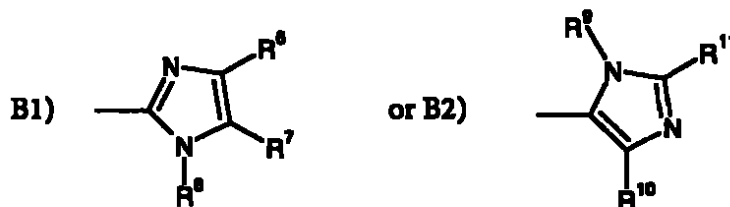


wherein X signifies halogen or trifluoromethanesulfonyl,

R^1 to R^5 have the significances as claimed in claim 1,

to obtain a compound of formula I-A in the case if A signifies $-C\equiv C-$ and B has the significances as defined in claim 24;

15 or to obtain a compound of formula I-B in the case if A signifies $-HC=CH-$ and B is



wherein

R^6 signifies hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ or halogen;

R^7 signifies hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halogen, nitro or heteroaryl

20 which is unsubstituted or substituted by C_1-C_6 -alkyl or cycloalkyl;

R^8 signifies hydrogen, C_1-C_6 -alkyl, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ or aryl;

R^9 signifies C_1-C_6 -alkyl;

R^{10} signifies halogen;

R^{11} signifies hydrogen or C_1-C_6 -alkyl; and

AMENDED SHEET

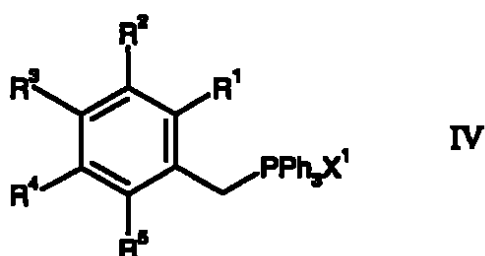
n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

and if desired,

converting compounds of formulas I-A or I-B into pharmaceutically acceptable salts;

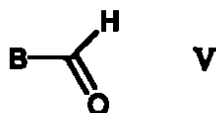
or

5 b) reacting a compound of the formula

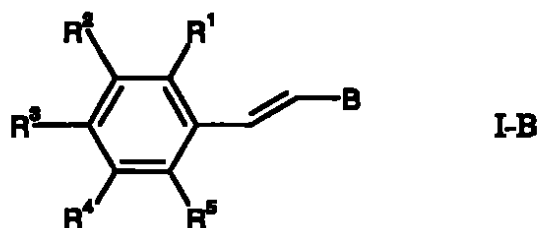


wherein X¹ signifies halogen,

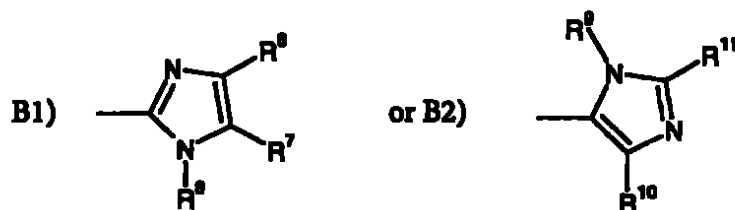
with a compound of the formula



10 to obtain a compound of formula



wherein R¹ to R⁵ have the significances as claimed in claim 1 and B is



wherein

- 15 R⁶ signifies hydrogen, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_n-C(O)OR or halogen;
 R⁷ signifies hydrogen, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_n-C(O)OR', halogen, nitro or heteroaryl
 which is unsubstituted or substituted by C₁-C₆-alkyl or cycloalkyl;
 R⁸ signifies hydrogen, C₁-C₆-alkyl, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-C(O)OR'' or aryl;

AMENDED SHEET

R⁹ signifies C₁-C₆-alkyl;
R¹⁰ signifies halogen;
R¹¹ signifies hydrogen or C₁-C₆-alkyl; and
n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

5 and if desired,

converting a compound of formula I-B into a pharmaceutically acceptable salt.

43. A compound according to any one of claims 24 to 41, when manufactured by a process in accordance with claim 42.

10 44. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of the claims 24 to 41 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment or prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

45. A compound in accordance with claims 24 to 41 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of diseases.

15 46. The use of a compound in accordance with claims 24 to 41 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the treatment or prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

AMENDED SHEET

82
78

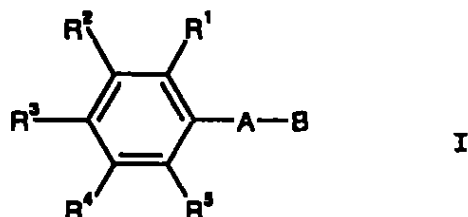
**DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

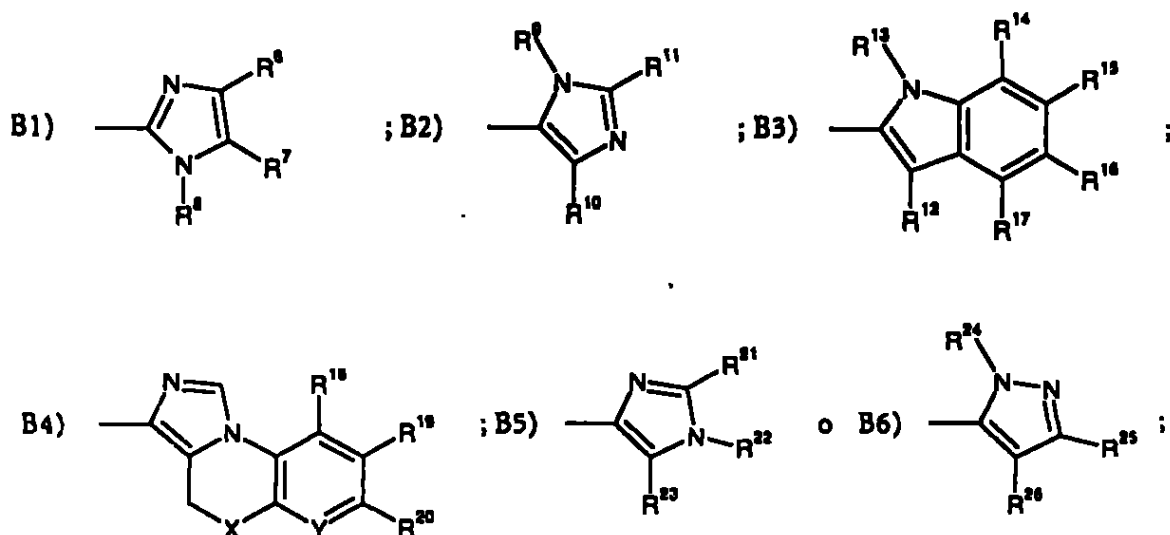
Esta invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen en la descripción, A significa $-CH=CH-$ o $-C=C-$; y B significa (B1); (B2); (B3); (B4); (B5) o (B6); en donde R^6 a R^{26} , X y Y tienen el significado dado en la descripción, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

**DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO**

Esta invención se refiere al uso de compuestos de fórmula general:

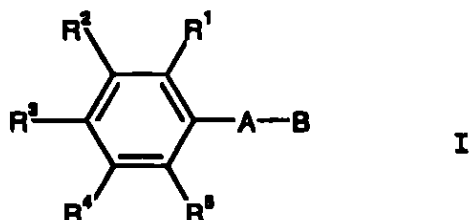


donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los definidos en la descripción,
A significa -CH=CH- o -C≡C-; y B significa:



donde de R⁶ a R²⁶, X e Y tienen los significados dados en la descripción, así como también, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por receptor mGluR5.

La presente invención se refiere al uso de derivados de feniletenilo y feniletinilo de fórmula general:

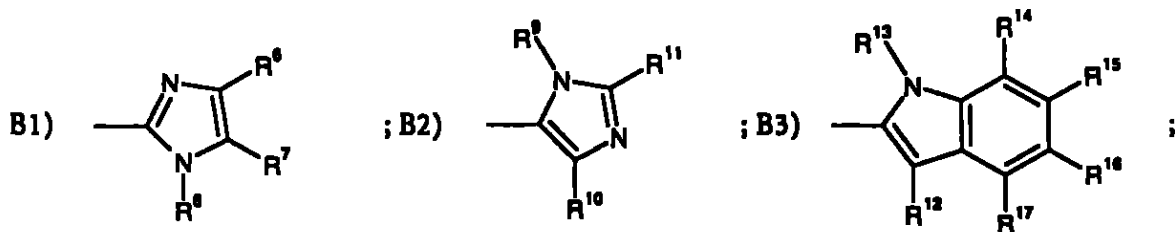


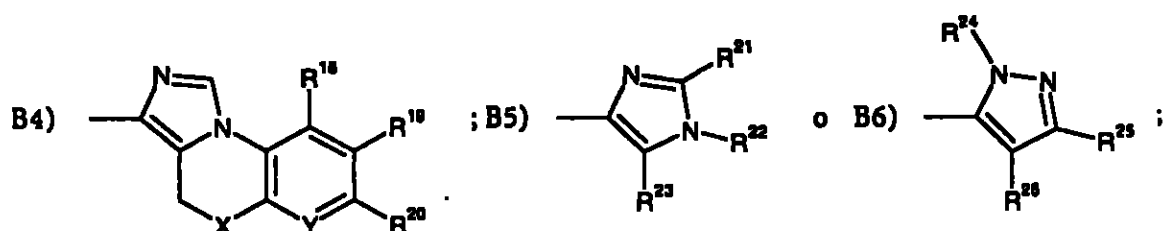
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi inferior, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;

R , R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

A significa $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$; y

B significa





donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior;

R^8 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo inferior;

R^{10} significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

R^{11} significa hidrógeno o alquilo;

R^{12} significa $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ alquilo inferior;

R^{13} significa hidrógeno o alquilo inferior;

R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi inferior;

R^{18} , R^{19} y R^{20} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi inferior;

R^{21} significa hidrógeno o alquilo inferior;

86
02

R²² significa hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior que lleva uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo o halógeno;

R²³ significa hidrógeno, alquilo inferior, alcanoílo inferior o nitro;

R²⁴, R²⁵ y R²⁶ significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es -CH₂-, -O- o -S-; e

Y es -CH= o -N=;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunos compuestos de la presente fórmula I son compuestos conocidos y han sido ya descritos en la literatura. Por ejemplo, la síntesis de 1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol, 1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol y 1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol así como también, la síntesis de los derivados de feniletinilo correspondientes, se encuentran descritas en *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35(2), 823-828. Los compuestos han sido preparados por reacción catalizada por paladio de halógeno-1,3-azoles correspondientes con fenilacetileno o estireno. El 1-metil-2-(4-metoxifeniletinil)-1H-imidazol puede sintetizarse como cromóforo óptico no lineal de acuerdo con *Chem. Mater.* 1994, 6(7), 1023-1032. La preparación de 2-alquil-5-feniletinil-1H-imidazol-4-carboxaldehídos como intermediarios para la

8A
83

elaboración de imidazoles sustituidos para su uso como bloqueadores de angiotensina II, ha sido descripta en la WO 91/00277. El 1-metil-5-(2-feniletetil)-1H-imidazol también ha sido preparado como intermediario para la síntesis de mutágenos de alimentos heterocíclicos de acuerdo con *Environ. Health Perspect.* 1986, 67, 41-45.

En la actualidad, se ha descubierto con sorpresa que los compuestos de fórmula general I son antagonistas de receptor de glutamato metabotrópico. Los compuestos de fórmula I se distinguen por sus importantes propiedades terapéuticas. Pueden ser utilizados en el tratamiento o prevención de trastornos mediados por receptor mGluR5.

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

El glutamato es el principal neuro-transmisor excitatorio del cerebro, y juega un papel único en una variedad de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos que dependen del glutamato están divididos en dos grupos principales. El primer gran grupo, a saber, los receptores ionotrópicos, forma canales de iones controlados por ligandos. Los receptores de glutamato metabotrópico (mGluR), pertenecen al segundo grupo principal y, además, pertenecen a la familia de receptores acoplados a

la proteína G.

En la actualidad, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y de estos, algunos hasta tienen sub-tipos. De acuerdo con su homología de secuencia, mecanismos de transducción de señal y selectividad agonista, estos ocho receptores pueden ser sub-divididos en tres sub-grupos:

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

Los ligandos de receptores de glutamato metabotrópico que pertenecen al primer grupo, pueden ser utilizados para el tratamiento o para la prevención de trastornos neurológicos crónicos y/o agudos como ser psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficit de la memoria, así como también dolor crónico y agudo.

Otras indicaciones tratables relacionadas consisten en la función cerebral restringida producida por operaciones de bypass o transplantes, suministro pobre de sangre al cerebro, daños en la médula espinal, daños en la cabeza, hipoxia producida por embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia producida por SIDA, daños oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo producido por medicamentos así como también

89
25

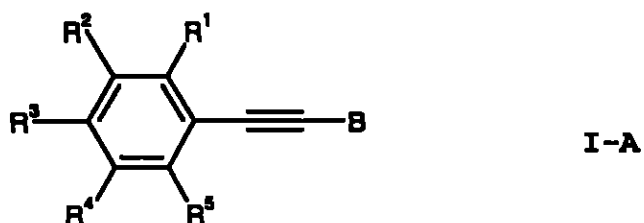
condiciones que llevan a funciones de deficiencia de glutamato, como ser espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción al opiato, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

Los trastornos mediados completamente o en parte por mGluR5 son, por ejemplo, procesos degenerativos crónicos, agudos y traumáticos del sistema nervioso, como ser enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas como ser esquizofrenia y ansiedad, depresión y dolor. Los antagonistas selectivos de mGluR5 son especialmente útiles para el tratamiento de ansiedad y dolor.

Objetos de la presente invención son el uso de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5, compuestos nuevos de fórmula I-A o de fórmula I-B per se, su elaboración, medicamentos a base de un compuesto de acuerdo con la invención, y su producción, así como también, el uso de compuestos de fórmula I-A o de fórmula I-B para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5, como ser enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de

Parkinson, corea de Huntington, trastornos cognitivos y déficit de la memoria, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y esclerosis múltiple, funciones cerebrales restringidas producidas por operaciones de bypass o transplantes, suministro pobre de sangre al cerebro, daños en la médula espinal, daños en la cabeza, hipoxia producida por embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia, trastornos psiquiátricos como ser psicosis, epilepsia, esquizofrenia y ansiedad, depresión, así como también, dolor crónico y agudo.

La presente invención se refiere, inter alia, a compuestos nuevos de fórmula general:



donde:

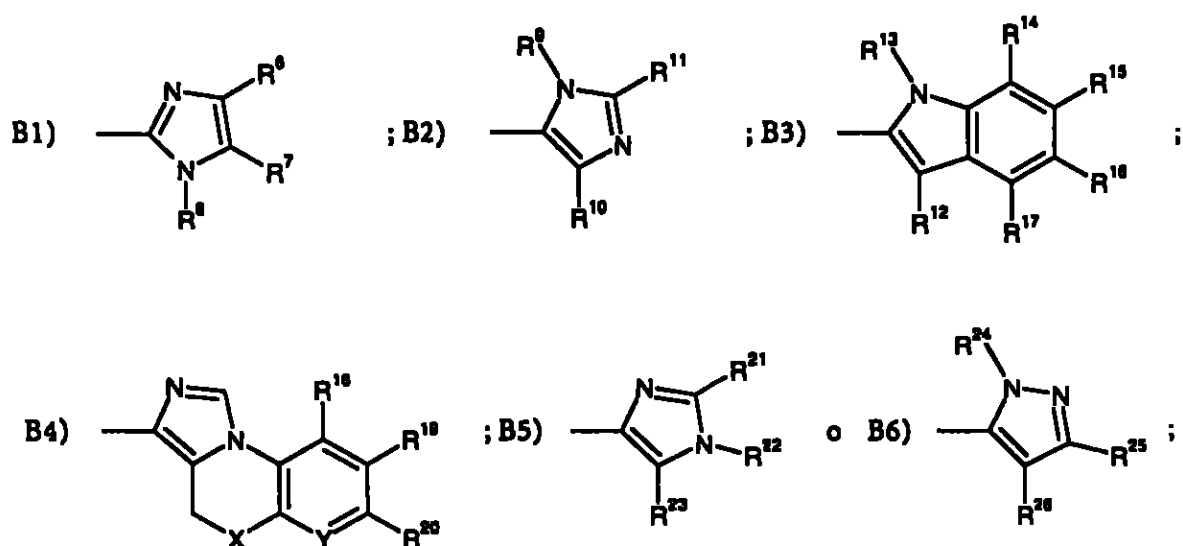
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi inferior, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;

R , R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

B significa

91
87

9



donde:

R⁶ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R⁷ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior;

R⁸ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R⁹ significa alquilo inferior;

R¹⁰ significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo;

R¹² significa $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ alquilo inferior;

R¹³ significa hidrógeno o alquilo inferior;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi

92
88

inferior;

R^{18} , R^{19} y R^{20} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi inferior;

R^{21} significa hidrógeno o alquilo inferior;

R^{22} significa hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior que lleva uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo o halógeno;

R^{23} significa hidrógeno, alquilo inferior, alcanóilo inferior o nitro;

R^{24} , R^{25} y R^{26} significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$; e

Y es $-CH=$ o $-N=$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables; con excepción de:

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol,

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

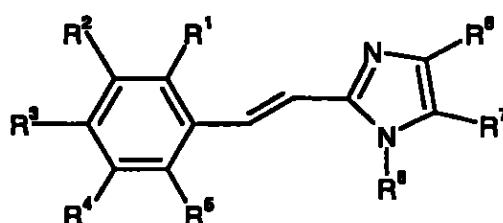
1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol, y

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

Además, la presente invención se refiere a compuestos nuevos de fórmula general:

43
89

11



I-B-1

donde:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi inferior, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;

R, R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R⁷ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior; y

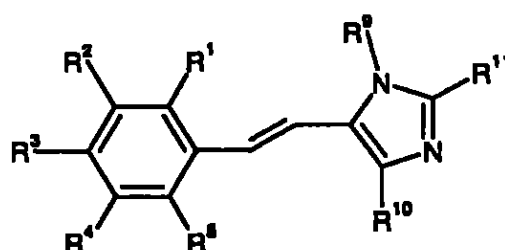
R⁸ significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula:

94
90

12



I-B-2

donde:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-halógeno, alcoxi inferior, -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;

R y R' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior;

R⁹ significa alquilo inferior;

R¹⁰ significa halógeno; y

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las siguientes definiciones de términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de que los términos en cuestión aparezcan solos o en combinación. El término "alquilo inferior" utilizado en la presente descripción significa residuos de hidrocarburo saturados de cadena recta o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente, de 1 a 4 átomos de carbono, como ser metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-

95
91

butilo, t-butilo y similares.

El término "cicloalquilo" significa un grupo carboxílico saturado con contenido de 3 a 7 átomos de carbono, prefiriéndose ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

El término "alcoxi inferior" significa un grupo alquilo inferior de acuerdo con lo definido con anterioridad, que está ligado vía un átomo de oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y similares.

Los grupos alcanóilo inferior preferidos son formilo, etanoóilo o propanoóilo.

Los grupos arilo preferidos son fenilo o naftilo.

Los grupos heteroarilo se seleccionan entre: furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]-triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro. El grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por alquilo inferior. Los grupos

96
92

heteroarilo preferidos son pirrolilo y [1,2,4]oxadiazolilo.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a cualquier sal derivada de una base o ácido inorgánico u orgánico que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto madre.

Los compuestos especialmente preferidos son los de fórmula I para el uso anteriormente mencionado, donde A significa $-C=C-$ y B significa B1.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol,

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol,

2-feniletinil-1H-imidazol,

2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-

ácido carboxílico-etil-éster,

2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

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

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

2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol,

2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol o

(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético-etil-éster.

Otros compuestos preferidos son los de fórmula I para el uso anteriormente mencionado, donde A significa -C=C- y B significa B2.

Un ejemplo de un compuesto tal es 1-metil-5-feniletinil-

98
94

1H-imidazol.

También son preferidos para el uso anteriormente mencionado, los compuestos de fórmula I, donde A significa -C≡C- y B significa B3.

Un ejemplo de un compuesto tal es N-(2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida.

Los compuestos preferidos de fórmula I para el uso anteriormente mencionado también son aquellos donde A significa -C≡C- y B significa B4.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]-naftaleno o

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

Otros compuestos preferidos son compuestos de fórmula I para el uso anteriormente mencionado, donde A significa -C≡C- y B significa B5.

Ejemplos de tales compuestos son:

1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol,

3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-carbaldehído,

4-feniletinil-1H-imidazol,

1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol o

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

También son preferidos los compuestos de fórmula I para

99
95

el uso anteriormente mencionado, donde A significa $-C\equiv C-$ y B significa B6.

Un ejemplo de un compuesto tal es 1,3-dimetil-5-feniletinil-1H-pirazol.

Otros compuestos preferidos son los de fórmula I para el uso anteriormente mencionado, donde A significa $-C\equiv C-$.

Los compuestos especialmente preferidos son los de fórmula I para el uso anteriormente mencionado, donde A significa $-C\equiv C-$ y B significa B1.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol,

2-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

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

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

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

2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

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

105
cf

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

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol o

4,5-diisopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

También son preferidos los compuestos de fórmula I para el uso anteriormente mencionado, donde A significa -C=C- y B significa B2.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

4-bromo-1-metil-5-estiril-1H-imidazol o

1-metil-5-estiril-1 H-imidazol.

Otros objetos preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula I-A, donde B significa B1 con excepción de 1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol y 1-metil-2-(4-metoxi-feniletinil)-1H-imidazol.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol,

2-feniletinil-1 H-imidazol,

2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol,

2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol o

(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético -etil-éster.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I-A, donde B significa B1 y R' significa $(CH_2)_n-C(O)OR'$ o heteroarilo que está insustituido o sustituido por alquilo inferior o

107
97

cicloalquilo. Especialmente preferidos son aquellos donde R⁻ significa $(CH_2)_n-C(O)OR'$, donde N es 0 y R es alquilo inferior.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

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

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

2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido

102
98

carboxílico-etil-éster,

2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido
carboxílico-etil-éster,

2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido
carboxílico-etil-éster,

2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido
carboxílico-etil-éster, o

2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido
carboxílico-etil-éster.

También se prefieren los compuestos de fórmula I-A,
donde B significa B4.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]-
naftaleno o 3-feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]-
naftaleno.

También se prefieren los compuestos de fórmula I-A donde
B significa B5 con excepción de 1-metil-4-feniletinil-1H-
imidazol.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

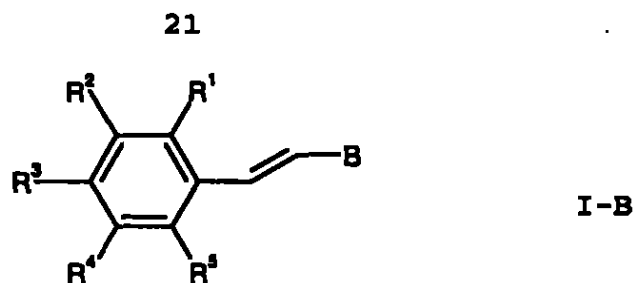
1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-
propan-2-ol,

3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-carbaldehído,

4-feniletinil-1H-imidazol o

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

También se prefieren los compuestos de fórmula:



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi inferior, $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo inferior, arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo inferior;
y donde B significa B1 y R' significa alquilo inferior o $-(CH_2)_n-C(O)OR'$.

Especialmente preferidos son aquellos donde R' significa alquilo inferior.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol,

2-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

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

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

4,5-diisopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-

imidazol,

2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

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

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

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol o

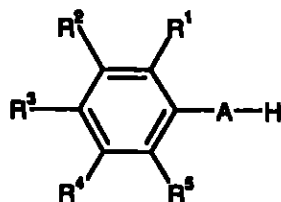
4,5-diisopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

Otros compuestos preferidos de fórmula I-B son aquellos donde B significa B2 y R¹⁰ significa halógeno.

Un ejemplo de un compuesto tal es 4-bromo-1-metil-5-estiril-1H-imidazol.

Los presentes compuestos de fórmula I-A y I-B y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a través de métodos conocidos en el arte, por ejemplo, mediante procedimientos descriptos más abajo, cuyo procedimiento comprende:

- la reacción de un compuesto de fórmula:



II

con un compuesto de fórmula

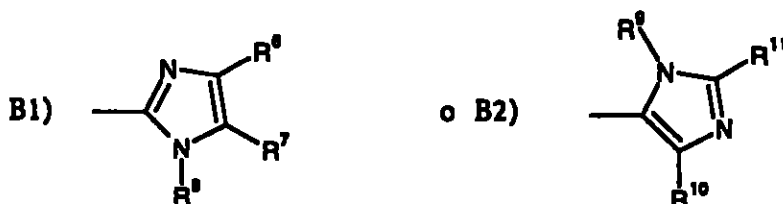


III

donde X significa halógeno o trifluorometansulfonilo y R^1 a R^5 tienen los significados definidos con anterioridad,

para obtener un compuesto de fórmula I-A en el caso que A signifique $-C=C-$ y B tenga los significados definidos con anterioridad;

o para obtener un compuesto de fórmula I-B en el caso que A signifique $-HC=CH-$ y B sea:



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior;

R^8 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo inferior;

102

R¹⁰ significa halógeno; y

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo;

y de resultar conveniente,

- la conversión del compuesto de fórmula I-A o I-B en una sal farmacéuticamente aceptable.

Esta reacción es catalizada por sales de paladio (II).

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I, donde A significa $-C\equiv C-$, son preparados mediante la reacción de un derivado de acetileno de fórmula II, por ejemplo, etinilbenzeno, con un compuesto adecuado de fórmula III, por ejemplo, 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-éster. De acuerdo con el método descrito en *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35(2), 823-828, esta reacción de acoplamiento C-C con catalización por paladio requiere de la presencia de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro, yoduro cuproso y trietilamina, y se lleva a cabo en un solvente polar como dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 90°C y 100°C en un período de 1,5 horas a tres horas. La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de cantidades equimolares de bis(tri-fenilfosfina)-paladio(II)-cloruro y trifenilfosfina y un exceso de trietilamina a una temperatura de 55°C dentro de 16 horas.

Los derivados de feniletinilo de fórmula II están comercialmente disponibles o pueden ser fácilmente preparados a través de métodos conocidos en el arte.

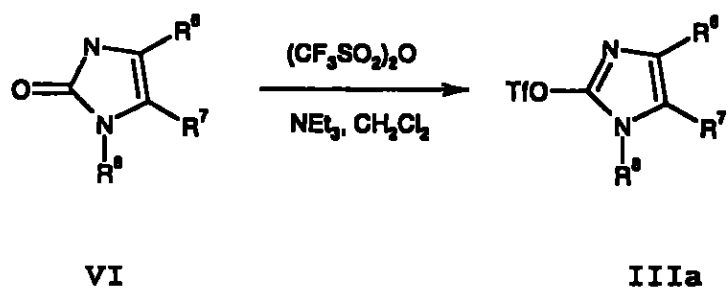
107
103

Los compuestos de fórmula III también están comercialmente disponibles o pueden ser preparados a través de métodos apropiados según el sistema heterocíclico B.

Los 2-halógeno-1H-imidazoles de fórmula III (B=B1) son preparados de acuerdo con métodos descriptos en la patente estadounidense N° (USP) 4.711.962, USP 3.341.548 y en *Synth. Commun.* 1989, 19, 2551-2566.

Los 2-trifluorometansulfonil-1H-imidazoles de fórmula IIIa pueden prepararse a partir de un 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol de fórmula VI, por ejemplo, a partir de 5-metil-2-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster que se obtiene de acuerdo con el método descripto en la USP 3.303.199. La reacción con anhídrido trifluorometansulfónico y trietilamina se lleva a cabo en diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 1, Tf=trifluorometansulfonilo).

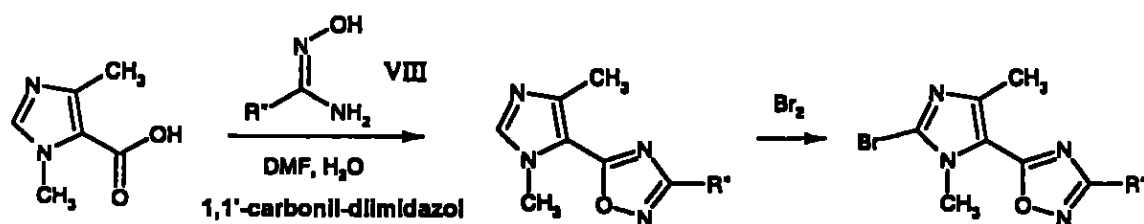
Esquema 1



Los 5-(2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]-oxadiazoles de fórmula IIb se obtienen mediante la reacción

de 3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico VII con N-hidroxi-carboxamidinas de fórmula VIII en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y dimetilformamida como solvente para dar imidazolil-[1,2,4]oxadiazoles de fórmula IX que son luego brominados a temperatura ambiente (Esquema 2, R'' es alquilo inferior o cicloalquilo).

Esquema 2



VII

IX

IIIb

Puede obtenerse un derivado adecuado de indol de fórmula III (B=B3), por ejemplo, N-[2-(2-yodo-5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida de acuerdo con el método descrito en *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 1997, 39, 677-684.

Los 3-yodo-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]-naftalenos y los 3-yodo-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]-naftalenos de fórmula II (B=B4) son preparados por analogía con el método descrito en la EP 0 059 390.

Los 4-halógeno-1H-imidazoles de fórmula III (B=B5) pueden obtenerse de acuerdo con los métodos descritos por ejemplo en *J. Med. Chem.*, 1974, 17(9), 1019-1020, *Chem.*

107
PS

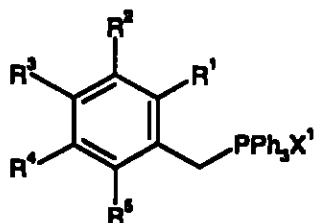
Pharm. Bull. 1994, 42, 1784-1790 o *Aust. J. Chem.* 1987, 40(8), 1399-1413.

Los compuestos de fórmula III, donde B significa B6, pueden ser preparados por analogía con el método descrito en *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* 1983, 626-628 y en *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* 1983, 688-690.

Los derivados de feniletlenilo de fórmula I pueden prepararse análogamente a través de la reacción de un compuesto de fórmula III con un feniletileno de fórmula II.

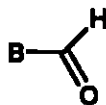
Además, los compuestos de fórmula I, donde A significa $-C=C-$, y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden obtenerse a través de:

- la reacción de un compuesto de fórmula



IV

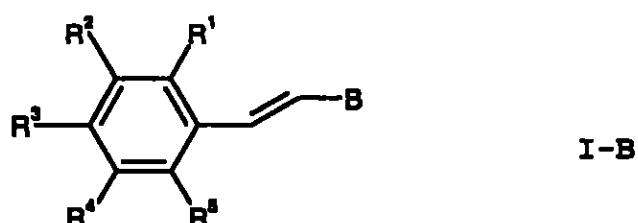
donde X^1 significa halógeno,
con un compuesto de fórmula



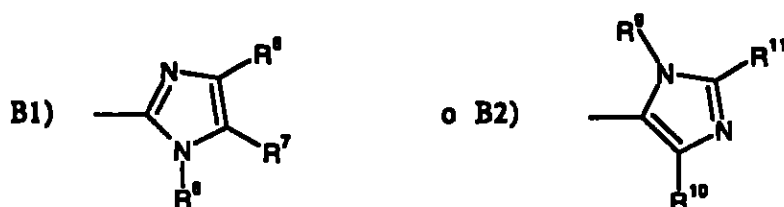
V

110
pb

para obtener un compuesto de fórmula



donde de R^1 a R^5 tienen los significados reivindicados en la reivindicación 1 y B es:



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo inferior;

R^8 significa hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo inferior;

R^{10} significa halógeno; y

R^{11} significa hidrógeno o alquilo;

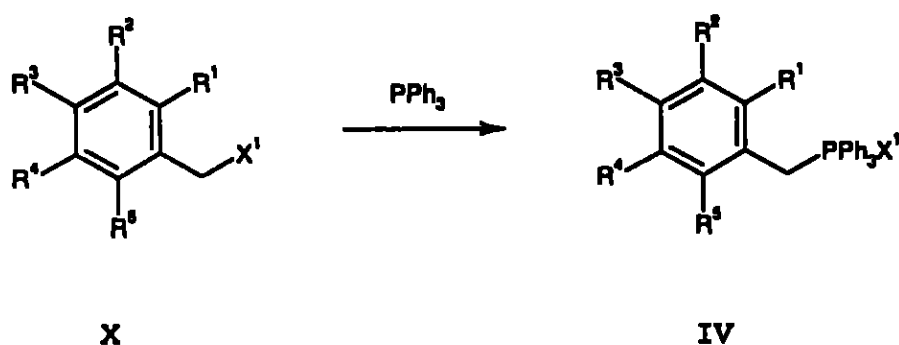
y de resultar conveniente,

la conversión de un compuesto de fórmula I-B en una sal farmacéuticamente aceptable.

Así, los compuestos de fórmula I-B se obtienen en una reacción de Wittig mediante el tratamiento de un aldehído apropiado de fórmula V, por ejemplo, 4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído, con un haluro de benziltrifenilfosfonio adecuado de fórmula IV, por ejemplo benziltrifenilfosfoniocloruro en presencia de una base fuerte como ser alcóxido de sodio, amida de sodio o hidruro de sodio.

Las sales de trifenilfosfonio se fórmula IV se preparan a partir de trifenilfosfina (PPh_3) y los haluros de benzilo X adecuados (Esquema 3).

Esquema 3



Los aldehídos de fórmula V pueden obtenerse a través de métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, 4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído se prepara por analogía con un método descrito en *Inorg. Chim. Acta* 1999, 296(1), 208-

221, y 5-bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído se obtiene de acuerdo con un método descrito en *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 1784-1790.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I-A y I-B pueden elaborarse fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos per se y tomando en cuenta la naturaleza del compuesto a ser convertido en una sal. Los ácidos inorgánicos y orgánicos como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, resultan adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de fórmula I. Los compuestos que contienen los metales alcalinos o metales de tierra alcalina, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, aminas básicas o aminoácidos básicos, resultan adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos acídicos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, de acuerdo con lo mencionado con anterioridad, antagonistas de receptores de glutamato metabotrópico y pueden ser utilizados para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5, como ser trastornos neurológicos crónicos

143
109

y/o agudos, trastornos cognitivos y déficit de la memoria, así como también dolor crónico o agudo. Trastornos neurológicos tratables son, por ejemplo, epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, procedimientos degenerativos crónicos, traumáticos o agudos del sistema nervioso, como ser enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, ELA, esclerosis múltiple, demencia producida por SIDA, daños oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo producido por medicamentos así como también condiciones que llevan a funciones deficientes de glutamato, como por ejemplo, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, psicosis, adicción al opiato, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión. Otras indicaciones tratables son las funciones cerebrales restringidas producidas por operaciones de bypass o transplantes, suministro pobre de sangre al cerebro, daños en la médula espinal, daños en la cabeza, hipoxia producida por embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como analgésicos. Entre los tipos tratables de dolor se incluye el dolor por inflamación como ser artritis y enfermedad reumatoidea, vasculitis, dolor neuropático como ser neuralgia trigeminal o herpética, dolor por neuropatía diabética, causalgia, hiperalgesia, dolor crónico severo, dolor post-

operatorio y dolor asociado a varias condiciones como ser cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota.

Se comprobó la actividad farmacológica de los compuestos utilizando el siguiente método:

Se transfectó transitoriamente un receptor de mGlu 5a de ratón de codificación de ADNc en células EBNA utilizando un procedimiento descrito por E. J. Schlaeger y K. Christensen, *"Transient gene expression in mammalian cells grown in serum-free suspension culture; Cytotechnology"* (Expresión transitoria de genes en células de mamíferos desarrolladas en cultivo en suspensión libre de suero; Citotecnología), 30: 71-83, 1999. Se llevaron a cabo las mediciones de $[Ca^{2+}]_i$ en células EBNA transfectadas con mGlu 5a después de una incubación de las células con Fluo 3-AM (comercializado por FLUKA, con una concentración final de 0,5 μ M) durante 1 hora a 37°C seguido de 4 lavados con buffer de ensayo (DMEM complementado con sal de Hank y 20 mM de HEPES). Se llevaron a cabo mediciones de $[Ca^{2+}]_i$ utilizando un lector de microplaca de imagen fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, EE.UU.). Cuando se evaluaron los compuestos como antagonistas, se los sometió a prueba contra 10 μ M de glutamato como agonista.

Se ajustaron las curvas de inhibición (antagonistas) con una ecuación logística de cuatro parámetros que da IC_{50} , y el

111

coeficiente de Hill que utiliza un programa de computación de ajuste de curva no lineal iterativo denominado Origin (Microcal Software Inc., Northampton, MA, EE.UU.).

Los compuestos de la presente invención son antagonistas de receptor de mGluR 5a. Los compuestos muestran actividades, de acuerdo con lo medido en el ensayo descrito más arriba de 10 μM o menos, típicamente de 2 μM o menos, e idealmente de 0,02 μM o menos.

En la tabla siguiente se muestran datos de actividad específica de los compuestos de la presente invención:

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	IC ₅₀ (μM)
1	3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	0,25
2	5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	2,40
3	2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	0,35
4	1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol	0,72
5	2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol	2,11
6	2-feniletinil-1H-imidazol	0,20
7	2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	10
8	5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	<10
9	3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	0,13
10	2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	2,12
11	(2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	0,18

116
112

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	IC ₅₀ (μM)
12	5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol	0,011
14	2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	<10
15	2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	0,25
16	2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	0,21
17	2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	0,09
18	2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol	0,07
19	2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster	1,53
20	2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol	1,10
21	(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético-etil-éster	0,52
22	1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol	0,22
23	N-[2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida	0,58
24	3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]naftaleno	0,15
25	3-feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]naftaleno	0,07
26	1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol	0,23
27	3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-carbaldehído	1,79
28	4-feniletinil-1H-imidazol	3,36
29	1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol	0,50
30	1,2-dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol	0,02
31	1,3-dimetil-5-feniletinil-1H-pirazol	5-10
32	4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol	1,82
33	2-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol	5-10
34	2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol	5-10
35	2-[2-(4-butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol	5-10

117
113

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	IC ₅₀ (μM)
36	4,5-diisopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-metil-1H-imidazol	5-10
37	4,5-diisopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol	5-10
38	2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol	10
39	2-[2-(4-etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol	10
40	4,5-diisopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol	10
41	2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol	10
42	4,5-diisopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol	3,25
43	4-bromo-1-metil-5-estiril-1H-imidazol	3,08
44	1-metil-5-estiril-1H-imidazol	8,0

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser utilizados como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grajeas, cápsulas de gelatina blandas o duras, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración también puede efectuarse rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser

procesados con vehículos orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido estearico o sus sales, y similares, por ejemplo, como tales vehículos para comprimidos, comprimidos revestidos, grajeas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semi-sólidos y similares; no obstante, de acuerdo con la naturaleza de la sustancia activa, por lo general no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida, glucosa y similares. Pueden utilizarse adyuvantes como ser alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones acuosas inyectables de sales hidro-solubles de compuestos de fórmula I, pero como regla general, no son necesarios. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, buffers,

agentes de enmascaramiento o antioxidantes. Asimismo, pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente importantes.

De acuerdo con lo mencionado con anterioridad, también los medicamentos con contenido de un compuesto de fórmula IA o IB o sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente terapéuticamente inerte son un objeto de la presente invención, ya que es un procedimiento para la producción de tales medicamentos que comprende el hecho de llevar uno o más compuestos de fórmula IA o IB o sus sales farmacéuticamente aceptables y, de resultar conveniente, una o más de otras sustancias terapéuticamente importantes, a una forma de dosis galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de límites amplios y, desde ya, será ajustada a los requerimientos individuales en cada caso en particular. Por lo general, la dosis efectiva para administración oral o parenteral está comprendida entre 0,01 y 20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descriptas. En consecuencia, una dosis diaria para un ser humano adulto que pesa 70 kg, se encuentra comprendida entre 0,7 y 1.400 mg por día, preferentemente, entre 7 y 700 mg por día.

Por último, de acuerdo con lo mencionado con anterioridad, el uso de compuestos de fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la producción de

38

medicamentos, especialmente para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5 del tipo anteriormente mencionado, también es un objeto de la invención.

Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar la invención. No deben considerarse limitativos del alcance de la invención, sino simplemente como representativos de la misma.

Ejemplo 13,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éstera) 2-Bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método descrito en la USP 4.711.962.

b) 3,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

Por analogía con el método descrito en *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35(2), 823-828, se disolvieron 17,5 mg (0,025 mmol) de bis-(trifenilfosfina)-paladio-II-cloruro, 2,9 mg (0,015 mmol) de yoduro cuproso, 60,5 mg (0,6 mmol) de trietilamina, 32,4 mg (0,3 mmol) de etinilbenzeno y 61,8 mg (0,25 mmol) de 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster en 1 ml de DMF y se agitó durante 3 horas a 90°C. Se aisló el compuesto del título (19,3 mg, 29%,

A21
117

MS:m/e=269,3; [M+H⁺]) de la mezcla de la reacción por cromatografía de HPLC (columna YMC CombiPrep C18 50x20mm, gradiente de solvente 10-95% CH₃CN en 0,1% TFA(aq) durante 6,0 min, λ=230 nm, velocidad de flujo 40 ml/min).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ (ppm) = 1.39 (3H, t, J = 7.22 Hz), 2.51 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.22 Hz), 7.34 - 7.40 (3H, m), 7.56 - 7.59 (2H, m).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ (ppm) = 14.26, 15.78, 34.31, 60.44, 77.83, 94.86, 119.77, 121.14, 128.46, 129.48, 131.82, 134.55, 147.76, 160.58.

Ejemplo 2

5-Metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

a) 2-Bromo-5-metil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto fue preparado de acuerdo con el método descrito en la USP 4.711.962.

b) 5-Metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 255.2 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-bromo-5-metil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster.

Ejemplo 3

2-(3-Metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

122
118

El compuesto del título, MS:m/e = 299.3 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico -etil-éster y 1-etinil-3-metoxi-benzeno.

Ejemplo 4

1-Metil-2-feniletinil-1 H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 183.0 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-yodo-1-metil-1H-imidazol.

Ejemplo 5

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

a) 2-(2-Yodo-5-nitro-imidazol-1-il)-etanol

Se obtuvo 2-(2-yodo-5-nitro-imidazol-1-il)-etanol de acuerdo con el método descrito en la USP 3.341.548.

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

El compuesto del título, MS:m/e = 258.0 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-(2-yodo-5-nitro-imidazol-1-il)-etanol.

Ejemplo 6

2-Feniletinil-1H-imidazol

a) 2-Yodoimidazol

Se preparó 2-yodoimidazol de acuerdo con el método descrito en Synth. Commun. 1989, 19, 2551-2566.

b) 2-Feniletinil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 169.4 (M+H⁺) fue

preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-yodoimidazol.

Ejemplo 7

2-(2,6-Dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 197.4 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 1,3-dicloro-2-etinil-benzeno y 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster.

Ejemplo 8

5-Metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

a) 5-Metil-2-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

Se obtuvo el compuesto del título a través del método descripto en la USP 3.303.199.

b) 5-Metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

Se agitó una mezcla de 492 mg (2 mmol) de 5-metil-2-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, 846 mg (3 mmol) de anhídrido de trifluorometan-sulfónico, 303 mg (3 mmol) de trietilamina y 10 ml de diclorometano durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporaron los componentes volátiles bajo presión reducida y se filtró el residuo obtenido sobre gel de sílice (etil

acetato/hexano = 1:4 como eluyente). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, se obtuvo un aceite amarillo (463 mg). Se disolvieron 378 mg de este aceite, 122 mg (1,2 mmol) de fenilacetileno, 70 mg (0,1 mmol) de bis-(trifenilfosfina)-paladio-II-cloruro, 303 mg (3 mmol) de trietilamina, y 10 mg (0,05 mmol) de yoduro cuproso en 5 ml de DMF y se agitó durante 1 hora y media a una temperatura de 100°C. Se enfrió la mezcla de la reacción a temperatura ambiente, se la diluyó con 30 ml de éter, se lavó con agua y solución salada y se secó sobre MgSO₄. La evaporación del solvente dio un aceite a partir del cual se aisló el compuesto del título (277 mg, 51%) por cromatografía de columna (gel de sílice, etil-acetato/hexano = 2:3 como eluyente).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ (ppm) = 1.44 (3H, t, J = 7 Hz), 2.47 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7Hz), 7.20 - 7.42 (5H, m), 7.34 - 7.38 (2H, m), 7.53 - 7.60 (3H, m).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ (ppm) = 11.53, 14.94, 60.90, 79.34, 92.92, 121.91, 127.79, 128.73, 129.47, 129.86, 130.00, 130.15, 131.90, 132.08, 135.42, 137.91, 163.75.

Ejemplo 9

3,5-Dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 283,6 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a

125
121

partir de 1-etinil-3-metil-benzeno y 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster.

Ejemplo 10

2-(3-Acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 326,8 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de N-(3-etinil-fenil)-acetamida y 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster.

Ejemplo 11

(2-[3-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 362,8 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster y 1-(3-etinil-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol.

Ejemplo 12

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

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

Se agitó una solución de 3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico (1,0 gr, 7,14 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,74 gr, 10,7 mmol) en DMF (35 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó N-hidroxi-acetamidina (0,68 gr, 9,18 mmol), se agitó la mezcla de la reacción a 16 h a 80°C,

se evaporó y disolvió en ácido acético (30 ml). Se agitó la solución a una temperatura de 100°C durante 2 horas, se evaporó, se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con diclorometano (7 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salada (70 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título (0,78 gr, 61%) como un sólido blanco, m.p. 95°C y MS:m/e = 178,2 (M').

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

A una solución agitada de 5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol (0,7 gr; 3,93 mmol) en cloroformo (7 ml), se agregó en forma de gota y a temperatura ambiente, una solución de bromo (0,94 gr; 0,30 ml; 5,89 mmol) en cloroformo (7 ml). Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 26 horas, se evaporó, se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salada (40 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el producto crudo como un aceite amarillo (0,84 gr). La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (etil-acetato/MeOH 98:2) dio el compuesto del título (0,52 gr; 51%) como un sólido blanco, m.p. 89°C y MS:m/e = 256, 258 (M').

c) 5-(3,5-Dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-

127
123

[1,2,4]oxadiazol

A una solución agitada de 5-(2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol (0,52 gr; 2,02 mmol) en TF (10 ml), se agregó a temperatura ambiente, bis-(trifenilfosfin)paladio(II)cloruro (71 mg; 0,1 mmol), fenil-acetileno (0,31 gr; 3,03 mmol), trifenilfosfina (27 mg; 0,1 mmol) y trietilamina (0,61 gr; 6,07 mmol). A través de la mezcla de la reacción, se hizo burbujear argón durante 10 minutos y se continuó con agitación a una temperatura de 55°C durante 16 horas. Se vertió la mezcla de la reacción en agua (50 ml) y se extrajo con etil-acetato (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salada (40 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el producto crudo como un aceite amarillo (0,81 gr). La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (etil-acetato/tolueno 5:1) dio el compuesto del título (0,31 gr; 55%) como un sólido amarillo claro, m.p. 137°C y MS:m/e = 278,1 (M⁺).

Ejemplo 13

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

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

El compuesto del título, un sólido blanquecino, con m.p. 88°C y MS:m/e = 204,3 (M⁺), fue preparado a partir de 3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico y N-hidroxi-ciclo-

123
124

propano-carboxamidina de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 12 A.

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

El compuesto del título, un sólido blanco, con m.p. 81°C y MS:m/e = 282, 284 (M'), fue preparado por brominación de 3-ciclopropil-5-(3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol de acuerdo con el método general del ejemplo 12 B.

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

El compuesto del título, un sólido blanco, con m.p. 120°C y MS:m/e = 305,2 (M+H'), fue preparado a partir de 5-(2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-il)-3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol y fenilacetileno de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 12 C.

Ejemplo 14

2-(4-Cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 303,0 (M+H') fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster y 1-cloro-4-etinilbenzeno.

Ejemplo 15

2-(4-Fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

A29
P25

El compuesto del título, MS:m/e = 286,8 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico etil-éster y 1-etinil-4-fluorobenceno.

Ejemplo 16

2-Bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 345,4 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico etil-éster y 4-etinilbifenilo.

Ejemplo 17

2-(2-Fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 287,4 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico etil-éster y 1-etinil-2-fluorobenceno.

Ejemplo 18

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

El compuesto del título, MS:m/e = 201,2 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-yodo-1-metil-1H-imidazol y 1-etinil-2-fluorobenceno.

Ejemplo 19

2-(4-Amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 284,4 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-bromo-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico etil-éster y 4-etinilanilina.

Ejemplo 20

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

Se obtuvo el compuesto del título, MS:m/e = 217,6 (M+H⁺) de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 2-yodo-1-metil-1H-imidazol y 1-cloro-2-etinilbenzeno.

Ejemplo 21

(4,5-Dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético-etil-éster

El compuesto del título, MS:m/e = 323,0 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de (2-bromo-4,5-dicloroimidazol-1-il)-acetato y etinilbenzeno.

Ejemplo 22

1-Metil-5-feniletinil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 183,4 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 5-yodo-1-metil-1H-imidazol.

Ejemplo 23

N-[2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida

AST
127

a) N-(2-(2-yodo-5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida

Se obtuvo el compuesto del título a partir de N-[2-(5-metoxi-indol-3-il)-etil]-acetamida de acuerdo con el método descrito en *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 1997, 39, 677-684.

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

El compuesto del título, MS:m/e = 333,3 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de N-[2-(2-yodo-5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida.

Ejemplo 24

3-Feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[alnaftaleno

a) 3-Yodo-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[alnaftaleno

Por analogía con el método descrito en la EP 0 059 390, se obtuvo el compuesto del título.

b) 3-Feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[alnaftaleno

El compuesto del título, MS:m/e = 290,3 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 3-yodo-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]-naftaleno.

Ejemplo 25

3-Feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[alnaftaleno

a) 3-Yodo-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[alnaftaleno

152
128

Se obtuvo 3-yodo-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]-naftaleno por analogía con el método descrito en la EP 0 059 390.

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

El compuesto del título, MS:m/e = 273,2 (M+H⁺), 545,1 (2M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 3-yodo-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta[a]-naftaleno.

Ejemplo 26

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

a) 1-Cloro-3-(4-yodo-2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-propan-2-ol

Se obtuvo 1-cloro-3-(4-yodo-2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-propan-2-ol a través del método descrito en *J. Med. Chem.* 1974, 17(9), 1019-20.

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

El compuesto del título, MS:m/e = 319,7, 321,9 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 1-cloro-3-(4-yodo-2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)-propan-2-ol.

Ejemplo 27

3-Metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-carbaldehído

a) 5-Bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído

129

Se obtuvo 5bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído de acuerdo con el método descrito en *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 1784-1790.

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

El compuesto del título, MS:m/e = 210,6 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 5-bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído.

Ejemplo 28

4-Feniletinil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 169,2 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 4-bromoimidazol y etinilbenzeno.

Ejemplo 29

1-Metil-4-feniletinil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 183,2 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 4-yodo-1-metil-1H-imidazol.

Ejemplo 30

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

a) 1,2-Dimetil-4-yodo-5-nitroimidazol

Se obtuvo 1,2-dimetil-4-yodo-5-nitroimidazol de acuerdo con el método descrito en *Aust. J. Chem.* 1987, 40(8), 1399-413

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

El compuesto del título, MS:m/e = 242,4 (M+H⁺) fue

preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 1,2-dimetil-4-yodo-5-nitroimidazol.

Ejemplo 31

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

a) 5-Yodo-1,3-dimetil-1H-pirazol

Se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el método descrito en *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* (Engl. Transl.) 1983; 626-628 y en *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* 1983; 688-690.

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

El compuesto del título, MS:m/e = 196.8 (M+H⁺) fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 1 B a partir de 5-yodo-1,3-dimetil-1H-pirazol.

Ejemplo 32

4,5-Diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol

a) 4,5-Diisopropil-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído

Se obtuvo 4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído análogamente con el método descrito en *Inorg. Chim. Acta* 1999, 296(1), 208-221.

b) 4,5-Diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol

Se agregaron 194 mg (0,5 mmol) de benziltrifenilfosfonio-cloruro y 97 mg (0,5 mmol) de 4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído a 1,3 ml de una solución 0,5 M de MeONa en MeOH. Se agitó la mezcla a 60°C durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente. Después del agregado

de 0,2 ml de ácido fórmico, se aisló el compuesto del título (59 mg; 44%; MS:m/e = 269,4 [M+H⁺]) de la mezcla de la reacción por cromatografía de HPLC (columna de YMC CombiPrep C18 50x20mm, gradiente de solvente 10-95% CH₃CN en 0,1% TFA(aq) durante 6,0 min., λ = 230 nm, velocidad de flujo 40 ml/min).

Ejemplo 33

2-[2-(4-Fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 286,8 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de 4-fluorobenzil-trifenilfosfonio-cloruro.

Ejemplo 34

2-[2-(4-Cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 302,9 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de 4-clorobenzil-trifenilfosfonio-cloruro.

Ejemplo 35

2-[2-(4-Butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 340,9 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de (4-butoxibenzil)trifenilfosfonio-bromuro.

Ejemplo 36

136
132

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

a) 2,3,6-Trimetil-4-metoxibenziltrifenil-fosfonio-cloruro

Se obtuvo 2,3,6-trimetil-4-metoxibenziltrifenil-fosfonio-cloruro de acuerdo con el método descrito en *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 10, 1740-5.

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

El compuesto del título, MS:m/e = 340,9 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de 2,3,6-trimetil-4-metoxibenziltrifenil-fosfonio-cloruro.

Ejemplo 37

5-Diisopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 298,9 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de (4-metoxibenzil)trifenilfosfonio-bromuro.

Ejemplo 38

2-[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol

a) 4-Cloro-3-fluorobenzil-trifenilfosfonio-bromuro

Se obtuvo 4-cloro-3-fluorobenzil-trifenilfosfonio-bromuro de acuerdo con el método descrito en la EP 0 692 485.

137
133

b) 2-[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 320,8 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de 4-cloro-3-fluorobenzil-trifenilfosfonio-bromuro.

Ejemplo 39

2-[2-(4-Etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 312,9 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de (4-etoxibenzil)trifenilfosfonio-bromuro.

Ejemplo 40

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

a) Trifenil-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-fosfonio-bromuro

Se obtuvo trifenil-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-fosfonio-bromuro de acuerdo con el método descrito en la DE 43 07 049.

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

El compuesto del título, MS:m/e = 359,0 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de trifenil-(2,3,4-trimetoxi-benzil)-fosfonio-bromuro.

Ejemplo 41

2-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-

imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 336,8 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de 2,4-diclorobenziltrifenilfosfonio-cloruro.

Ejemplo 42

4,5-Diisopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 282,9 (M+H⁺), fue preparado de acuerdo con el método general del ejemplo 32 B a partir de 4-metilbenziltrifenilfosfonio-bromuro.

Ejemplo 43

4-Bromo-1-metil-5-estiril-1 H-imidazol

a) 5-Bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído

Se obtuvo 5-bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído a través del método descrito en *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 1784-1790.

b) 4-Bromo-1-metil-5-estiril-1H-imidazol

El compuesto del título, MS:m/e = 263,0 (M+H⁺), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 21 B a partir de 5-bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído.

Ejemplo 44

1-Metil-5-estiril-1H-imidazol

Se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el método descrito en *Chem. Pharm. Bull.* 1987; 35, 823-828.

Ejemplo A

Se produjeron comprimidos con la siguiente composición

139
135

de una manera convencional:

	mg/Comprimido
Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Na-carboximetilalmidón	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	<u>250</u>

Ejemplo B

Se produjeron comprimidos con la siguiente composición de una manera convencional:

	mg/Comprimido
Ingrediente activo	200
Lactosa en polvo	100
Almidón de maíz blanco	64
Polivinilpirrolidona	12
Na-carboximetilalmidón	20
Estearato de magnesio	4
Peso del comprimido	<u>400</u>

Ejemplo C

Se produjeron cápsulas con la siguiente composición:

	mg/Cápsula
Ingrediente activo	50
Lactosa cristalina	60

140
136

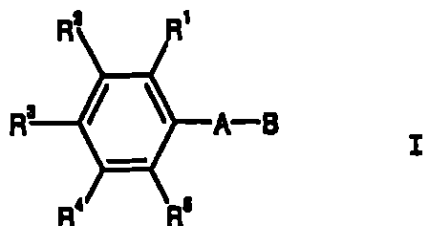
58

Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estearato de magnesio	1
Peso del relleno de la cápsula	<u>150</u>

El ingrediente activo, al tener un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina, son mezcladas homogéneamente entre sí y tamizadas, para luego combinar con talco y estearato de magnesio. La mezcla final es rellena en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula general:



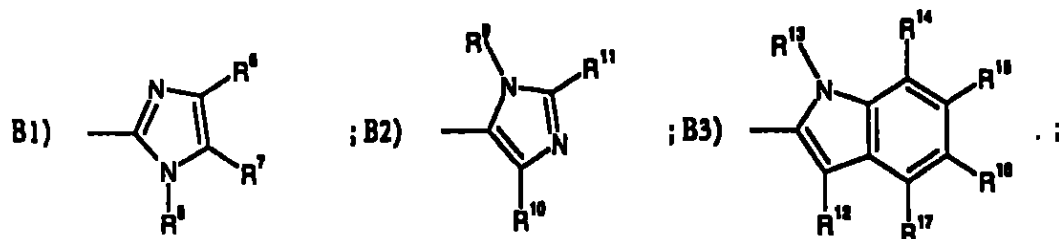
donde:

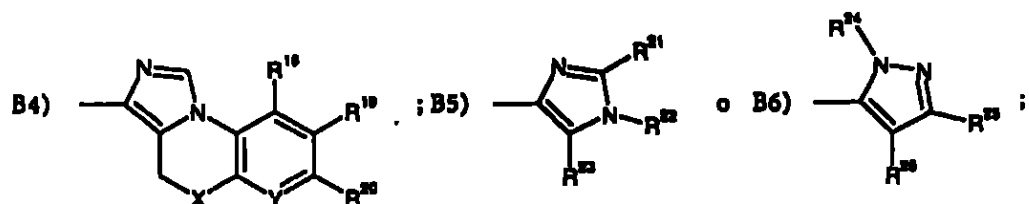
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo C_1-C_6 ;

R , R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

A significa $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$; y

B significa





donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} significa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{11} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{12} significa $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ alquilo C_1-C_6 ;

R^{13} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi C_1-C_6 ;

R^{18} , R^{19} y R^{20} significan, independientemente entre sí, C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi C_1-C_6 ;

R^{21} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{22} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 que lleva uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo o halógeno;

R^{23} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoilo C_1-C_6 o nitro;

R^{24} , R^{25} y R^{26} significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

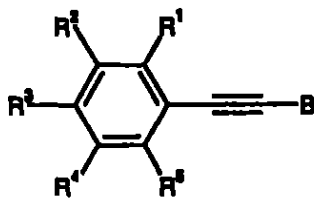
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$; e

Y es $-CH=$ o $-N=$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5.

2. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula:



I-A

donde de R^1 a R^5 y B tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

3. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B1 según

lo definido en la reivindicación 1.

4. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol,

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol,

2-feniletinil-1H-imidazol,

2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

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

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

2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol,

2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol o

(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético-etil-éster.

5. El uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B2 según lo definido en la reivindicación 1.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, compuesto que es 1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol.

7. El uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B3 según lo definido en la reivindicación 1.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, compuesto que es N-[2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B4 según lo definido en la reivindicación 1.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta(a)-naftaleno o

3-feniletinil-4H-5-oxa-2,9b-diaza-ciclopenta(a)-naftaleno.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B5 según lo definido en la reivindicación 1.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol,

3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-carbaldehído,

4-feniletinil-1H-imidazol,

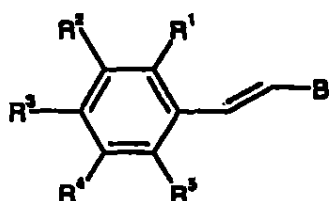
1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol o

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

13. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque B significa B6 según lo definido en la reivindicación 1.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, compuesto que es 1,3-dimetil-5-feniletinil-1H-pirazol.

15. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula:



I-B

caracterizado porque de R¹ a R⁵ y B, tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B1 según lo definido en la reivindicación 1.

17. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol,

2-{2-(4-fluoro-fenil)-vinil}-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1 H-imidazol,

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

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

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

2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

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

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

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol o

4,5-diisopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

18. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B2 según lo definido en la reivindicación 1.

19. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4-bromo-1-metil-5-estiril-1H-imidazol o

1-metil-5-estiril-1 H-imidazol.

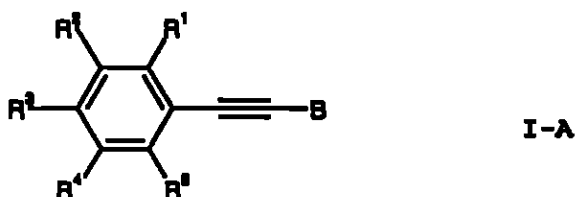
20. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B3 según lo definido en la reivindicación 1.

21. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B4 según lo definido en la reivindicación 1.

22. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B5 según lo definido en la reivindicación 1.

23. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque B significa B6 según lo definido en la reivindicación 1.

24. Compuestos de fórmula:



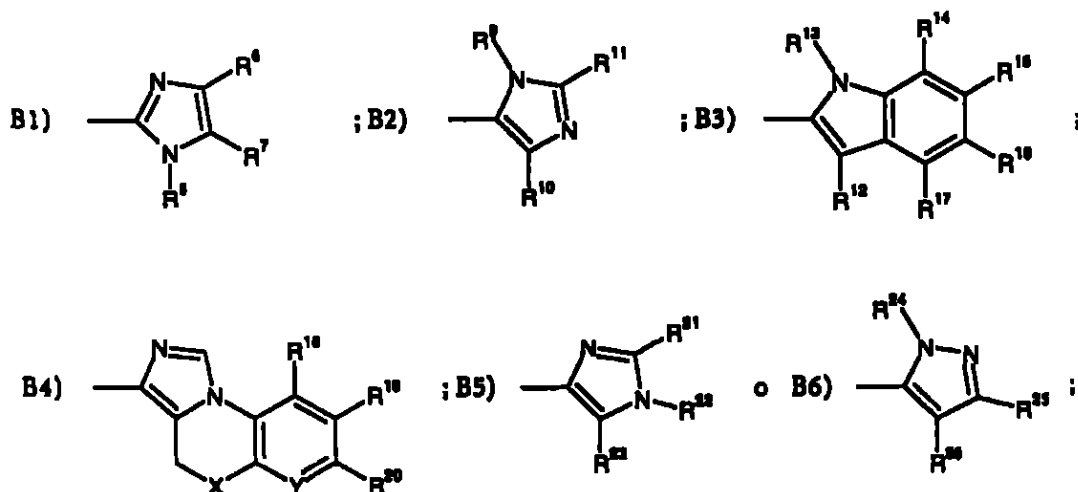
donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo C_1-C_6 ;

R , R' y R'' significan, independientemente entre sí,

hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

B significa



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} significa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{11} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{12} significa $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)-$ alquilo C_1-C_6 ;

R^{13} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi C_1-C_6 ;

R^{18} , R^{19} y R^{20} significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno o alcoxi C_1-C_6 ;

R^{21} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{22} significa hidrógeno, alquilo $\bar{C}_1-\bar{C}_6$ o alquilo C_1-C_6 que lleva uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo o halógeno;

R^{23} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 o nitro;

R^{24} , R^{25} y R^{26} significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es $-CH_2-$, $-O-$ o $-S-$; e

Y es $-CH=$ o $-N=$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con excepción de:

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol,

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

1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol, y

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

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B1 según lo definido en la

reivindicación 24.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado porque R' significa $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo C_1-C_6 .

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

3,5-dimetil-2-m-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

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

3-ciclopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-(1,2,4)oxadiazol,

2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, o

2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol,

2-feniletinil-1 H-imidazol,

2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol,

2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol o

(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético etil-éster.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B2 según lo definido en la reivindicación 24.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B3 según lo definido en la

154
150

reivindicación 24.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, compuesto que es N-(2-(5-metoxi-2-feniletinil-1H-indol-3-il)-etil)-acetamida.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B4 según lo definido en la reivindicación 24.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

3-feniletinil-4H-5-tia-2,6,9b-triaza-ciclopenta[a]-naftaleno o

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

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B5 según lo definido en la reivindicación 24.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-4-feniletinil-imidazol-1-il)-propan-2-ol,

3-metil-5-feniletinil-3H-imidazol-4-carbaldehído,

4-feniletinil-1H-imidazol, o

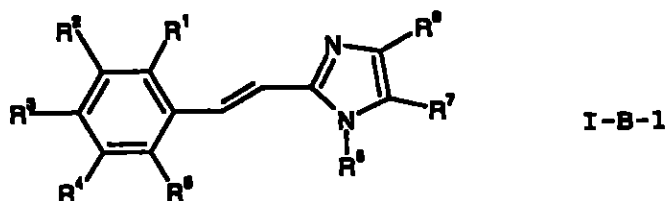
1,2-dimetil-5-nitro-4-feniletinil-1H-imidazol.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque B significa B6 según lo definido en la

155
151

reivindicación 24.

37. Compuestos de fórmula:



caracterizados porque:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo: C_1-C_6 ;

R , R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^6 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo C_1-C_6 ; y

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la excepción de

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-[2-(fenil)-vinil]-1H-imidazol, y

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

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37,

156
152

caracterizado porque R' significa alquilo : C_1-C_6 o $-(CH_2)_n-$
C(O)OR'.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38,
compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol,

2-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-
imidazol,

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-
imidazol,

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

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

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

2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-
metil-1H-imidazol,

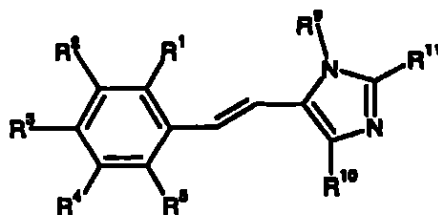
2-[2-(4-etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-
imidazol,

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

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-
1H-imidazol o

4,5-diisopropil-1-metil-2-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

40. Compuestos de fórmula:

157
153

I-B-2

caracterizados porque:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi

C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo C_1-C_6 ;

R y R' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^6 significa alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} significa halógeno; y

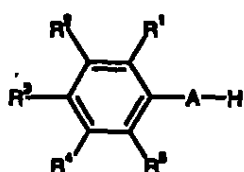
R^{11} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, compuesto que es 4-bromo-1-metil-5-estiril-1H-imidazol.

42. Un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmulas I-A y I-B de acuerdo con lo definido en las reivindicaciones 24 a 41, así como también, sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula:

158
154

II

con un compuesto de fórmula



III

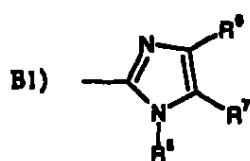
donde:

X significa halógeno o trifluorometansulfonilo,

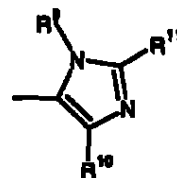
de R^1 a R^5 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

para obtener un compuesto de fórmula I-A en el caso que A signifique $-C\equiv C-$ y B tenga los significados definidos en la reivindicación 24;

o para obtener un compuesto de fórmula I-B en el caso que A signifique $-HC=CH-$ y B sea:



o B2)



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

159
155

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-$, $C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo C_1-C_6 ;

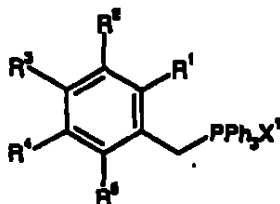
R^{10} significa halógeno; y

R^{11} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; γ es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6; y de resultar conveniente,

la conversión del compuesto de fórmula I-A o I-B en sales farmacéuticamente aceptables;

o

b) la reacción de un compuesto de fórmula:



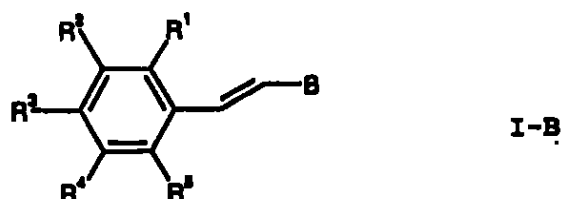
IV

donde X^1 significa halógeno, con un compuesto de fórmula:

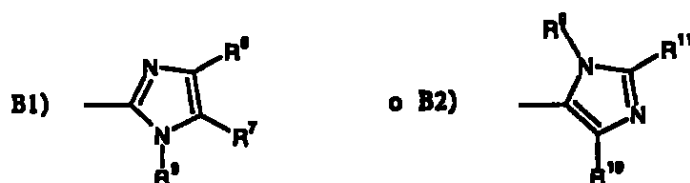


V

para obtener un compuesto de fórmula:



donde de R^1 a R^5 tienen los significados reivindicados en la reivindicación 1 y B es:



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o arilo;

R^9 significa alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} significa halógeno; y

R^{11} significa hidrógeno o alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

161
15X

y de resultar conveniente,

la conversión de un compuesto de fórmula I-B en una sal farmacéuticamente aceptable.

43. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, cuando es elaborado a través de un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 42.

44. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5.

45. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 24 a 41, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o en la prevención de enfermedades.

46. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 24 a 41, así como también, sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5.

162
158

TRADUCCION OFICIAL No. 9543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentra a continuación de una declaración expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2003/104, el 28-04-2003, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche.

APOSTILLA

(Convención de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 30 de abril 2003

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 3566/5701

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heide Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de mayo 2003

Luz Amriaga de Herber
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Amriaga de Herber
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

446926
hiz meya
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPES
LAS FUNCIONES INDI

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 MAY 27 A 11:35
1856
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

163
159

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-05-19-263
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Caso 20772

Yo/Nosotros, el/los suscrito/s

Vincent Mutel, bioquímico, ciudadano francés

15 Place des Maréchaux

F-68100 Mulhouse, Francia

Jens-Uwe Peters, químico, ciudadano alemán

14 Bertlingen

D-79639 Grenzach, Alemania

Jurgen Wichmann, químico, ciudadano alemán

32 Im Wolfischbuehl

D-79585 Steinen, Alemania

**CESIONISTA(S), por el presente declaro/amos que soy/somos el inventor
único/conjunto de la invención llamada**

160 164

Derivados de feniletenil y feniletinil como antagonistas de mG1uR5

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

País/países : Europa
Fecha(s) de registro : 4 de diciembre de 2000
Número de registro : 00126615.4

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino

165
161

Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU.,
Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y
obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines
y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los
países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de
prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente
mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza, este día 15 de diciembre de 2.000

Por

(firma: ilegible)

Vincent Mutel

(firma: ilegible)

Jens-Uwe Peters

(firma: ilegible)

Juergen Wichmann

166
162

Legalización

Por el presente certificamos que la firma del documento anterior

Vincent Mutel, bioquímico

Jens-Uwe Peters, químico

Juergen Wichmann, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es genuina.

Basilea, Suiza

5 enero de 2001

No. 178

Cancillería de Estado de la ciudad de Basilea.

(firma: ilegible)

Hay un sello.

Heidi Fischer

167
163

Colombia

Caso 20772

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza, este día 28-04-2003 (día veintiocho de abril de dos mil tres)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2003 No. 104

Hay un sello.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 19 de mayo de 2.003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
5

168
164

Assignment

I/WE, the undersigned

Vincent Mutel, biochemist, a French citizen
15 Place des Maréchaux
F-68100 Mulhouse, France

Jens-Uwe Peters, chemist, a German citizen
14 Bertlingen
D-79639 Grenzach, Germany

Juergen Wichmann, chemist, a German citizen
32 Im Wolfischbuehl
D-79585 Steinen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Phenylethenyl and phenylethynyl derivatives as mGluR5 antagonists

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : December 4, 2000
Filing number(s) : 00126615.4

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle, Switzerland, this 15th day of December, 2000
by



Vincent Mutel



Jens-Uwe Peters



Juergen Wichmann

Legalization required

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Vincent Mutel, biochemist
Jens-Uwe Peters, chemist
Juergen Wichmann, chemist

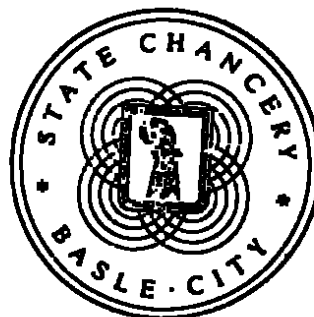
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

- 5. Jan. 2001

No. 178


Heidi Flecher



State Chancery of the
Canton of Basel-City

Colombia

Case 20772

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled
'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

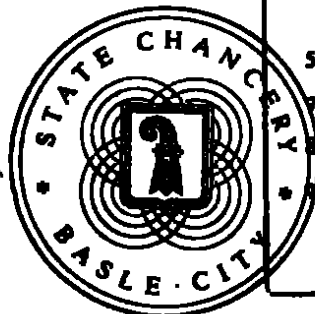
F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 28-04-2003 (twenty-eighth day of April two thousand and three)



Leg. Prot. 2003 No. 104


Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

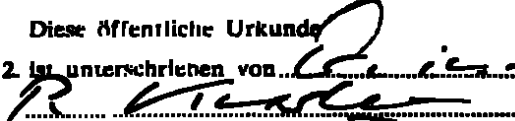


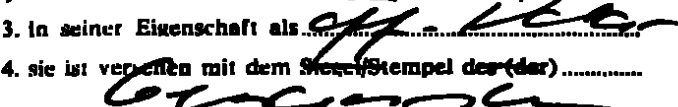
APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von 

3. in seiner Eigenschaft als 

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) 

Bestätigt 30. April 2003

5. in Basel (Bâle)

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

unter Nr. 3566/5701

8. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:


Heidi Flecher

LUZ ARRIAS DE HERBER
TRANSLUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
T. 973 7000
Resolución No 589 11/01/03

169
165

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 168
Radicación: 0.0045667 00000000
Fecha (AMB): 2003-05-29 16:14:52
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC.
Seccional: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT.

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 82
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2,3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edwin Navarino

Firma Responsable

Fecha. 24-05-2003

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co

ACCION: Consultar Siguiente Anterior Ir al detalle Primero ...

Seleccionar un(os) Registros

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SISTEMA DE REGISTRO

Fecha 28/08/2003

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 15256

Fecha : 22/06/1994

Conferido: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir: S Desistir: S

No. Radicacion : Clase: Secv: Seac:

Presencia Codigo Ctr

Nombre

1 231 A LLORED A CAMACHO JOSE

2 231 B LLORED A JOSE ANTONIO

3 5373 LLORED A CAMACHO ALFONSO

Encontrados (1/1) registro(s)

<#<Todos>



Folio 171

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	03-45667
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/13714
	Fecha inicio fase nacional	04/07/03
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1130
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 11 SET. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202060