



No. 11-164352- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 17:33:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO
ANTAGONISTAS DE MGLUR5".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/04**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **29 NOV 2011**

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-164352-00000-0000

Fecha: 2011-11-29 17:33:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Nombre: ALICIA LLOREDICA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: JAESCHKE, Georg; LINDEMANN, Lothar; VIEIRA, Eric y WICHMANN, Juergen. Dirección: Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel; Jungstrasse 44, CH-4056 Basel; Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf y Birkenweg 25, D-79585 Steinen. Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2010/060097</u> Fecha: <u>14/07/10</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2011/006910 A1</u> Fecha: <u>20/01/11</u>			
6 Título (54) "DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DE MGLUR5"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/04</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	17/07/09	09165780.9
9 Comprobante de Pago No. <u>11-111113</u> Fecha: <u>15-11-2011</u>			

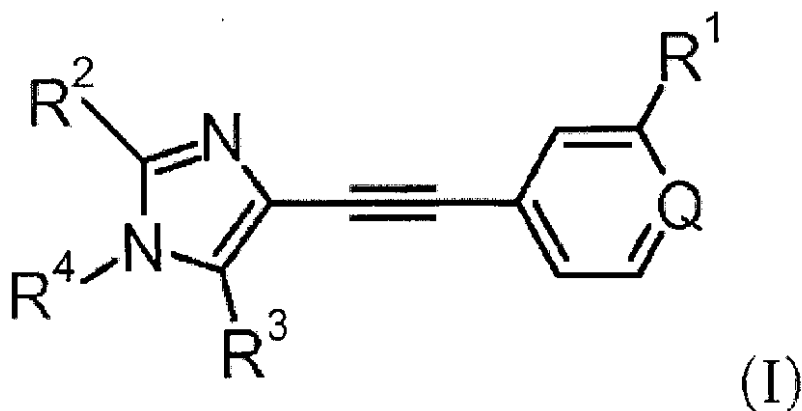
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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 reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción de los anexos al reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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, publicación, anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones presentadas en Fase Internacional (indicadas en el reporte preliminar internacional sobre patentabilidad) y traducción del capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111113

Bogotá D.C., Noviembre 15 de 2011 - 14:33:08

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004634	15/11/2011	20.124.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-164352- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 17:33:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

. Noviembre 15 de 2011 - 14:33:11

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye 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 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

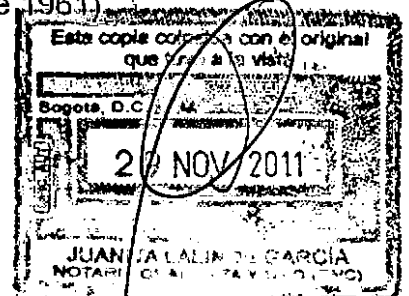
10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs



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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea
 Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Mano Uncochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ 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

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado



The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008
F. Hoffmann-La Roche AG
Fridolin Klausner
Holder of procuration
Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

En el día de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehle quienes conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario

de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está 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 este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland

Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strehle came both Swiss citizens and Swiss resident 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 he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; 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 Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

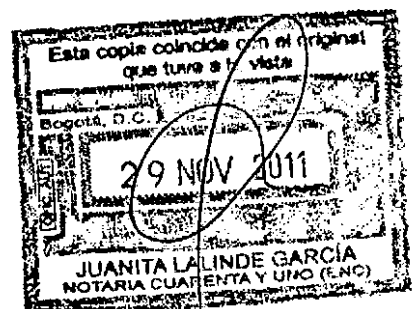
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. — No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Müller

3. in his/her function as St. Notar

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

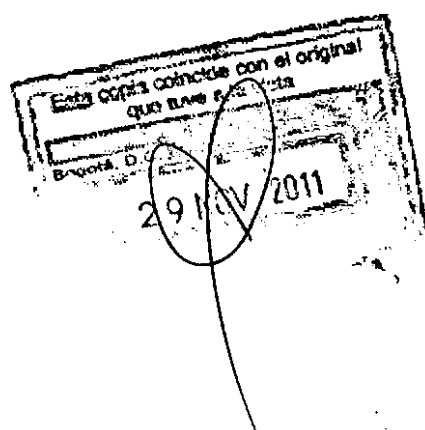
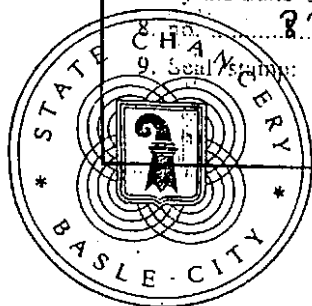
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 3335 / 13 376

9. Seal/Stamp:

10. Signature: [Signature]



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 PISO 5o.

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/EP2010/060097

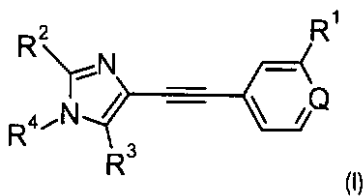
ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-11-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 09165780.9 (32) Fecha 17/07/09 (33) País EP		(51) Int Cl: C07D 401/04 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; LINDEMANN, Lothar; VIEIRA, Eric y WICHMANN, Juergen. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-02-12 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14-07-10 No. de solicitud: PCT/EP2010/060097		(87) Publicación internacional Fecha: 20-01-11 No. publicación: WO 2011/006910 A1	
(54) Título: "DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DE MGLUR5"			

Resumen - Reivindicación(es):

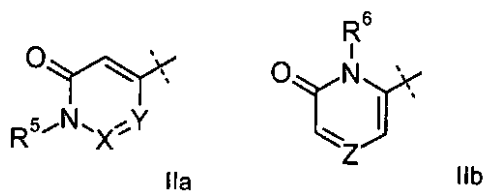
Resumen-

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



en donde

- R¹, significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;
- R², significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;
- R³, significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;
- Q, significa ó -N= ó -CH=;
- R⁴, es un grupo de la formula IIa ó IIb



en donde,

X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

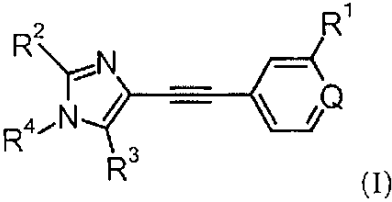
R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, -(CH₂)_m-(CO)O-alquilo inferior, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquilo inferior, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,

asi como a las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Se ha encontrado ahora, de una forma sorprendente, el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato. Éstos pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de trastornos mediatizados por el receptor mGluR5.

Sector: Compuestos orgánicos que comprenden un anillo de cinco miembros con nitrógeno como heteroátomo y que actúan como medicamentos para tratar desórdenes del sistema nervioso.

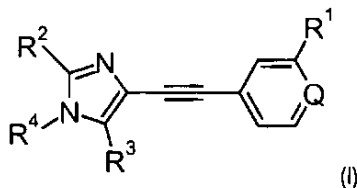
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-11-10			
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; LINDEMANN, Lothar; VIEIRA, Eric y WICHMANN, Juergen.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	09165780.9	17/07/09	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-02-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 20-01-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 14-07-10		No. publicación: WO 2011/006910 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/060097			
(54) Título: DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DE MGLUR5.			

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: 29-11-10		 (I)	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; LINDEMANN, Lothar; VIEIRA, Eric y WICHMANN, Juergen.			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 09165780.9	(32) Fecha 17/07/09	(33) País EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-02-12 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14-07-10 No. de solicitud: PCT/EP2010/060097		(87) Publicación internacional Fecha: 20-01-11 No. Publicación: WO 2011/006910 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DE MGLUR5.			
(57) Resumen - Reivindicación(es): _____			

Resumen-

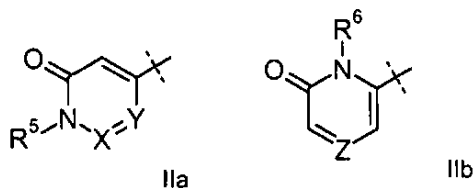
La presente invención, se refiere a derivados de imidazol de la fórmula general

10



en donde

- R¹, significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;
- R², significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcóxialquilo inferior;
- R³, significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcóxialquilo;
- Q, significa ó -N= ó -CH=;
- R⁴, es un grupo de la formula IIa ó IIb



en donde,

X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcóxialquilo inferior, -(CH₂)_m-(CO)O-alquilo inferior, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquilo inferior, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Se ha encontrado ahora, de una forma sorprendente, el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato. Éstos pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de trastornos mediatizados por el receptor mGluR5.

Sector: Compuestos orgánicos que comprenden un anillo de cinco miembros con nitrógeno como heteroátomo y que actúan como medicamentos para tratar desórdenes del sistema nervioso.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 25404 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/060097	International filing date (day/month/year) 14/07/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/07/2009
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

IMIDAZOLE DERIVATIVES AS MGLUR5 ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/060097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 A61K31/4439 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/080998 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELMAHN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 23 September 2004 (2004-09-23) page 1, line 6 - page 2, line 12	1-28
Y	WO 2005/118568 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELMAHN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 15 December 2005 (2005-12-15) page 1, line 1 - page 2, line 4	1-28
Y	US 2005/054686 A1 (BUETTELMAHN BERND [DE] ET AL) 10 March 2005 (2005-03-10) paragraph [0011] - paragraph [0027]	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

4 August 2010

Date of mailing of the International search report

12/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uselli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/060097

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080998 A1	23-09-2004	AT 395345 T	15-05-2008
		AU 2004220382 A1	23-09-2004
		BR PI0408093 A	14-02-2006
		CA 2516682 A1	23-09-2004
		CL 4492004 A1	07-01-2005
		CN 1759111 A	12-04-2006
		CO 5601027 A1	31-01-2006
		DK 1606277 T3	18-08-2008
		EP 1606277 A1	21-12-2005
		ES 2305739 T3	01-11-2008
		HK 1089443 A1	06-06-2008
		HR 20050774 A2	30-09-2006
		JP 4404896 B2	27-01-2010
		JP 2006519802 T	31-08-2006
		KR 20050109074 A	17-11-2005
		MX PA05009524 A	18-10-2005
		NZ 541643 A	28-03-2008
		PA 8597301 A1	16-09-2004
		PT 1606277 E	08-07-2008
		RU 2342383 C2	27-12-2008
		SI 1606277 T1	31-08-2008
		US 2004229917 A1	18-11-2004
		ZA 200506834 A	31-05-2006
WO 2005118568 A1	15-12-2005	AT 397601 T	15-06-2008
		AU 2005250101 A1	15-12-2005
		CA 2568725 A1	15-12-2005
		CN 1960984 A	09-05-2007
		EP 1756086 A1	28-02-2007
		JP 2008500979 T	17-01-2008
US 2005054686 A1	10-03-2005	AT 427945 T	15-04-2009
		AU 2004270352 A1	17-03-2005
		BR PI0414148 A	31-10-2006
		CA 2537826 A1	17-03-2005
		CN 1875016 A	06-12-2006
		CO 5650235 A1	30-06-2006
		EP 1831193 A1	12-09-2007
		WO 2005023795 A1	17-03-2005
		ES 2321408 T3	05-06-2009
		JP 4490423 B2	23-06-2010
		JP 2007504188 T	01-03-2007
		KR 20060037460 A	03-05-2006
		KR 20070113325 A	28-11-2007
		MX PA06002453 A	20-06-2006
		RU 2345074 C2	27-01-2009
US 2005054686 A1		SG 146627 A1	30-10-2008
		TW 290138 B	21-11-2007
		US 2009018171 A1	15-01-2009
		ZA 200601865 A	26-09-2007



(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/060097

(22) International Filing Date:

14 July 2010 (14.07.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09165780.9 17 July 2009 (17.07.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JAE SCHKE, Georg [DE/CH]; Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel (CH). LINDEMANN, Lothar [DE/CH]; Jungstrasse 44, CH-4056 Basel (CH). VIEIRA, Eric [CH/CH]; Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf (CH). WICHMANN, Juergen [DE/DE]; Birkenweg 25, 79585 Steinen (DE).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

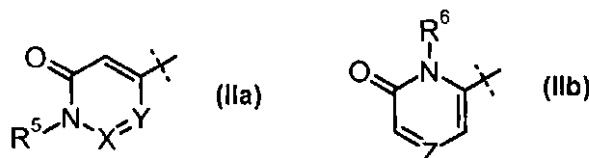
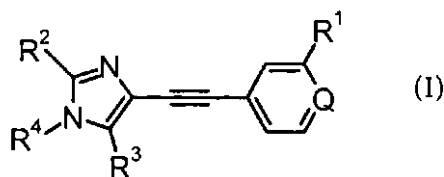
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AS MGLUR5 ANTAGONISTS



(57) Abstract: The present invention relates to imidazole derivatives of the general formula (I) wherein R¹ signifies halogen, lower alkyl or lower alkoxy; R² signifies lower alkyl, lower hydroxyalkyl or lower alkoxyalkyl; R³ signifies hydrogen, lower alkyl, lower hydroxyalkyl or alkoxyalkyl; Q signifies either -N= or -CH=; R⁴ is a group of formula IIa or IIb (formula IIa and IIb) wherein X, Y and Z independently are -CH= or -N=, and whereby only one of X or Y can be a nitrogen atom; R⁵ and R⁶ independently are hydrogen, lower alkyl, lower hydroxyalkyl, lower alkoxyalkyl, -(CH₂)_m-(CO)O-lower alkyl, -(CH₂)_m-S(O)₂-lower alkyl, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'' and where m = 0-3 and R' and R'' are independently hydrogen or lower alkyl; as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof. It has now surprisingly been found that the compounds of general formula (I) are metabotropic glutamate receptor antagonists. They can be used in the treatment or prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 25404		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2010/060097		International filing date (day/month/year) 14.07.2010	Priority date (day/month/year) 17.07.2009	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/04				
Applicant F.Hoffmann-La Roche AG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>9</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 07.03.2011		Date of completion of this report 22.06.2011		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399-4465		Authorized officer Uselli, Ambrogio Telephone No. +49 89 2399-7366 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/060097

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(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):*

Description, Pages

1-40 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/060097

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 28

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 28 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/060097

Box No. 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	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 28 refers in vague terms to the invention as described in the rest of the application. The subject-matter covered by this claim cannot be determined and the claim is therefore unclear.

No opinion will be given in the present report with regard to this claim.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1- Reference is made to the following documents:

- d1: WO 2004/080998 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELMMANN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 23 September 2004 (2004-09-23)
- d2: WO 2005/118568 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELMMANN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 15 December 2005 (2005-12-15)
- d3: US 2005/054686 A1 (BUETTELMMANN BERND [DE] ET AL) 10 March 2005 (2005-03-10)

2- Novelty

Present compounds of formula (I) differ from the compounds disclosed in d1 to d3 mainly on account of the moiety R⁴.

3- Inventive Step

3.1- The cited documents disclose imidazole derivatives acting as metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists.

Starting from d1 which is considered to represent the closest state of the art and taking into account of the available experimental data the technical problem underlying the invention can be defined as the provision of MGLuR5 antagonists having an enhanced receptor occupancy.

3.2- As indicated above, present compounds differ from the molecules disclosed in the prior art documents on account of the heterocyclic moiety IIa and IIb attached to the imidazole ring. These heterocyclic moieties are characterised by the presence of an oxo group directly bound to the ring.

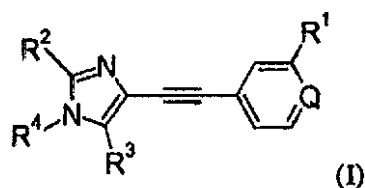
D1 and d2 suggest that the imidazole ring can be substituted by an heteroaryl group (see definition of R3 in both documents). However, none of the cited documents suggests the presence of an oxo-substituted heterocycle. Furthermore, there is no indication in the prior art documents that the introduction of the oxo group results in an enhancement of the receptor occupancy.

Accordingly, present compounds of formula (I) are considered inventive.

- 44 -

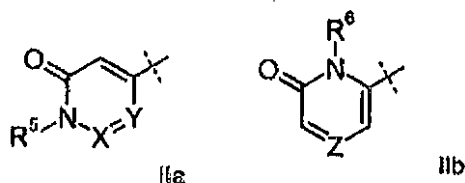
Claims

1. A compound of the general formula



wherein

- R¹ signifies halogen, C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy;
 R² signifies C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl or C₁₋₆-alkoxyalkyl;
 R³ signifies hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;
 Q signifies either -N= or -CH=;
 R⁴ is a group of formula IIa or IIb



wherein

X, Y and Z independently are -CH= or -N=, and whereby only one of X or Y can be a nitrogen atom;

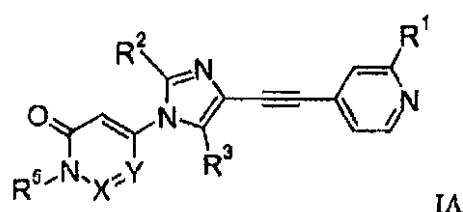
R⁵ and R⁶ independently are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl, C₁₋₆-alkoxyalkyl,

-(CH₂)_m-(CO)O-C₁₋₆-alkyl, -(CH₂)_m-S(O)₂-C₁₋₆-alkyl, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'' and where m = 0-3 and R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound of formula IA encompassed by formula I according to claim 1

-42-



wherein

R¹ signifies halogen, C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy;

R² signifies C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl or C₁₋₆-alkoxyalkyl;

R³ signifies hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;

X, Y and Z independently are -CH= or -N=, and whereby only one of X or Y can be a nitrogen atom;

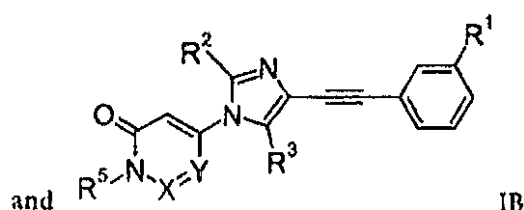
R⁵ and R⁶ independently are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl, C₁₋₆-alkoxyalkyl, -(CH₂)_m-(CO)O-C₁₋₆-alkyl, -(CH₂)_m-S(O)₂-C₁₋₆-alkyl, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'' and where m = 0-3 and R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A compound of formula IA according to claim 2, wherein X and Y are -CH= and R¹ is halogen.

4. A compound of formula IA according to claim 3, which compounds are
4-[4-(2-chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-1H-pyridin-2-one
4-[4-(2-chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-1-methyl-1H-pyridin-2-one or
4-[4-(2-chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-imidazol-1-yl]-1-methyl-1H-pyridin-2-one.

5. A compound of formula IB encompassed by formula I according to claim 1



-43-

wherein

R¹ signifies halogen, C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy;

R² signifies C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl or C₁₋₆-alkoxyalkyl;

R³ signifies hydrogen, C₁₋₆-alkyl, lower hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;

X, Y and Z independently are -CH= or -N=, and whereby only one of X or Y can be a nitrogen atom;

R⁵ and R⁶ independently are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl, C₁₋₆-alkoxyalkyl, -(CH₂)_m-(CO)O-C₁₋₆-alkyl, -(CH₂)_m-S(O)₂-C₁₋₆-alkyl, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'' and where m = 0-3 and R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A compound of formula IB according to claim 5, wherein X and Y are -CH= and R¹ is halogen.

7. A compound of formula IB according to claim 6, which compounds are

4-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-1H-pyridin-2-one

4-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-1-methyl-1H-pyridin-2-one

4-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-1-ethyl-1H-pyridin-2-one

4-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyridin-2-one

4-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2,5-dimethyl-imidazol-1-yl]-1H-pyridin-2-one

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

4-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2,5-dimethyl-imidazol-1-yl]-1-ethyl-1H-pyridin-2-one

4-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2,5-dimethyl-imidazol-1-yl]-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyridin-2-one or

4-[4-(3-fluoro-phenylethynyl)-2,5-dimethyl-imidazol-1-yl]-1-methyl-1H-pyridin-2-one.

- 44 -

8. A compound of formula IB according to claim 5, wherein X and Y are $-\text{CH}=\text{}$ and R^1 is C_{1-6} -alkyl.

9. A compound of formula IB according to claim 8, which compounds are
 4-(2-methyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-1H-pyridin-2-one
 1-methyl-4-(2-methyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-1H-pyridin-2-one
 1-ethyl-4-(2-methyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-1H-pyridin-2-one
 1-(2-methoxy-ethyl)-4-(2-methyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-1H-pyridin-2-one
 [4-(2-methyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-2-oxo-2H-pyridin-1-yl]-acetic acid ethyl ester
 4-[2,5-dimethyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl]-1-methyl-1H-pyridin-2-one
 4-[2,5-dimethyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl]-1-ethyl-1H-pyridin-2-one or
 4-[2,5-dimethyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl]-1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyridin-2-one.

10. A compound of formula IB according to claim 5, wherein X is $-\text{N}=\text{}$ and Y is $-\text{CH}=\text{}$ and R^1 is halogen.

11. A compound of formula IB according to claim 10, which compounds are
 5-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-2-methyl-2H-pyridazin-3-one
 5-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2,5-dimethyl-imidazol-1-yl]-2-methyl-2H-pyridazin-3-one
 5-[4-(3-Chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-2-ethyl-2H-pyridazin-3-one or
 5-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-2-(2-methoxy-ethyl)-2H-pyridazin-3-one.

12. A compound of formula IB according to claim 5, wherein X is $-\text{N}=\text{}$ and Y is $-\text{CH}=\text{}$ and R^1 is C_{1-6} -alkyl.

13. A compound of formula IB according to claim 12, which compounds are
 2-Methyl-5-(2-methyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-2H-pyridazin-3-one
 5-(2,5-dimethyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-2-methyl-2H-pyridazin-3-one

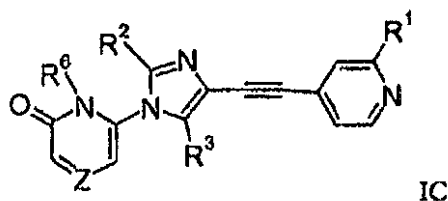
-45-

2-ethyl-5-(2-methyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-2H-pyridazin-3-one or
2-(2-methoxy-ethyl)-5-(2-methyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-2H-pyridazin-3-one.

14. A compound of formula IB according to claim 5, wherein X is $-\text{CH}=\text{}$ and Y is $-\text{N}=\text{}$ and R^1 is C_{1-6} -alkyl.

15. A compound of formula IB according to claim 14, which compound is 6-(2,5-dimethyl-4-m-tolyethynyl-imidazol-1-yl)-3-methyl-3H-pyrimidin-4-one.

16. A compound of formula IC encompassed by formula I according to claim 1



wherein

R^1 signifies halogen, C_{1-6} -alkyl or C_{1-6} -alkoxy;

R^2 signifies C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -hydroxyalkyl or C_{1-6} -alkoxyalkyl;

R^3 signifies hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;

X, Y and Z independently are $-\text{CH}=\text{}$ or $-\text{N}=\text{}$, and whereby only one of X or Y can be a nitrogen atom;

R^5 and R^6 independently are hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -hydroxyalkyl, C_{1-6} -alkoxyalkyl, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$ and where $m = 0-3$ and R' and R'' are independently hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

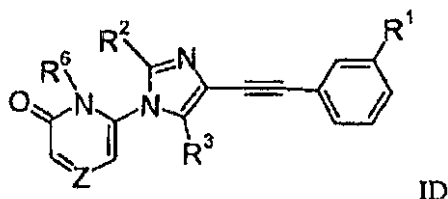
as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

17. A compound of formula IC according to claim 16, wherein Z is $-\text{CH}=\text{}$ and R^1 is halogen.

-46-

18. A compound of formula IC according to claim 17, which compound is 6-[4-(2-chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-pyridin-2-ol.

19. A compound of formula ID encompassed by formula I according to claim 1



wherein

R¹ signifies halogen, C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy;

R² signifies C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl or C₁₋₆-alkoxyalkyl;

R³ signifies hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl or alkoxyalkyl;

X, Y and Z independently are -CH= or -N=, and whereby only one of X or Y can be a nitrogen atom;

R⁵ and R⁶ independently are hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl, C₁₋₆-alkoxyalkyl, -(CH₂)_m-(CO)O-C₁₋₆-alkyl, -(CH₂)_m-S(O)₂-C₁₋₆-alkyl, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'' and where m = 0-3 and R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

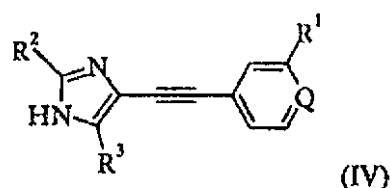
20. A compound of formula ID according to claim 19, wherein, wherein Z is -CH= and R¹ is halogen.

21. A compound of formula ID according to claim 20, which compounds are 6-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-pyridin-2-ol or 6-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-1-methyl-1H-pyridin-2-one.

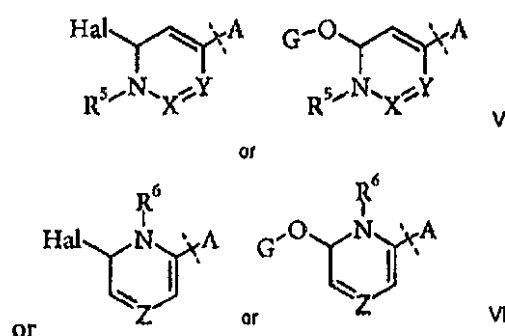
-47-

22. A process for preparing a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 21, which process comprises

(a) reacting a compound of formula IV

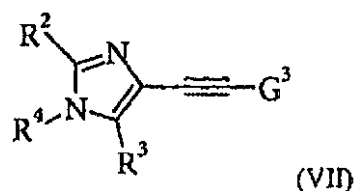


wherein R^1 , R^2 , R^3 and Q have the meanings as defined in claim 1, with a protected compound of formulas



wherein A is halogen, trifluoromethanesulfonyloxy (OSO_2CF_3), trimethylstannyl, tributylstannyl, or $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$ and where R^a can either be hydrogen, C_{1-6} -alkyl or both R^a groups can be linked together to form a 5-6 membered (dioxolane or dioxane) ring, G is hydrogen or a suitable O-protecting group comprising trimethylsilyloxymethyl (SEM), methoxymethyl (MOM) or allyl, Hal is chlorine or fluorine which can be transformed to a GO- group by known procedures, G is hydrogen or a suitable N-protecting group comprising tert-Butyloxycarbonyl (Boc), 2,5-dimethylpyrrole, benzyl, benzoyl, acetyl or phthalimido, and deprotecting the obtained compounds or

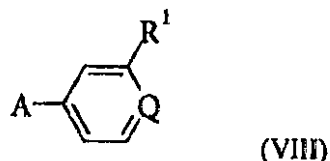
(b) reacting a compound of formula VII



-48-

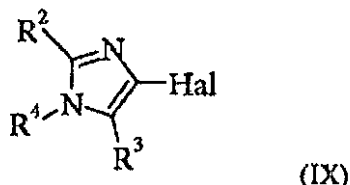
wherein R^2 , R^3 and R^4 have the meanings as defined in claim 1, and G^3 is hydrogen or trialkylsilyl

with a compound of formula VIII

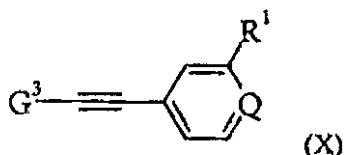


wherein R^1 and Q have the meanings as defined in claim 1 and A has the meaning as defined in process variant a), or

(c) reacting a compound of formula IX



wherein R^2 , R^3 and R^4 have the meanings as defined in claim 1 and Hal is halogen, comprising bromine or iodine with a compound of formula X



wherein R^1 and Q have the meanings as defined in claim 1 and G^3 is hydrogen or trialkylsilyl, and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

23. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 21 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

24. A medicament according to claim 23 for the treatment and prevention of acute and/or chronic neurological disorders, selected from Alzheimer's disease, senile dementia, Parkinson's disease, L-dopa induced dyskinesia, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis and

- 49 -

multiple sclerosis, schizophrenia, anxiety, depression, pain, drug dependency, fragile-X syndrome, autism, addiction (drugs, opioids, nicotine and alcohol), gastro-esophageal acid reflux disease (GERD), cancer and overactive bladder.

25. A compound in accordance with any one of claims 1 to 21 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

26. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 21 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of Alzheimer's disease, senile dementia, Parkinson's disease, L-dopa induced dyskinesia, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis, schizophrenia, anxiety, depression, pain, drug dependency, fragile-X syndrome, autism, addiction (drugs, opioids, nicotine and alcohol), gastro-esophageal acid reflux disease (GERD), cancer and overactive bladder.

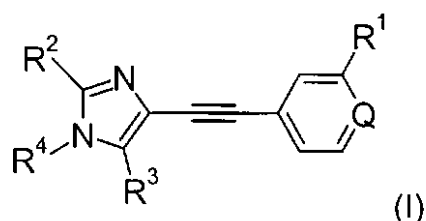
27. The use according to claim 26 for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of fragile-X, depression, Parkinson and L-dopa induced dyskinesia.

28. The invention as hereinbefore described.

**TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS
AL REPORTE PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general



en donde

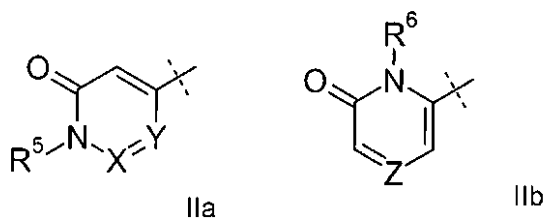
R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , o alcoxialquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo;

Q significa $-N=$ ó $-CH=$;

R^4 es un grupo de la formula IIa ó IIb



en donde,

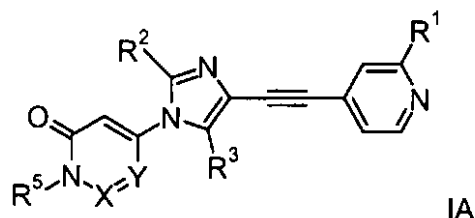
X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde, solamente una de X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

HOJA MODIFICADA

2.- Un compuesto de la fórmula IA, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , o alcoxialquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo;

X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde, solamente una de X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 0-3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3.- Un compuesto de la fórmula IA, según la reivindicación 2, en donde X e Y son $-CH=$ y R^1 es halógeno.

4.- Un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 3, cuyos compuestos son:

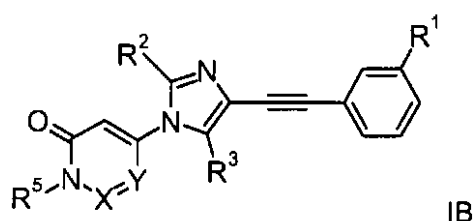
4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona, ó

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

HOJA MODIFICADA

5.- Un compuesto de la fórmula IB, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , o alcoxialquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

X, Y y Z son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde solamente una de X ó Y puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

6.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X e Y, son $-CH=$ y R^1 es halógeno.

7.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 6, cuyos compuestos son:

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona

HOJA MODIFICADA

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

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

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona ó

4-[4-(3-fluoro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

8.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X e Y son $-\text{CH}=\text{}$ y R^1 es alquilo C_{1-6} .

9.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 8, cuyos compuestos son

4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-metil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-etil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-(2-metoxi-etil)-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

etil éster del ácido [4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona, ó

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona.

10.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es $-\text{N}=\text{}$, Y es $-\text{CH}=\text{}$ y R^1 es halógeno.

HOJA MODIFICADA

11.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 10, cuyos compuestos son

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

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

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona ó

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-(2-metoxi-etil-2H-piridazin-3-ona

12.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es -N=, Y es -CH= y R¹ es alquiloC₁₋₆.

13.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 12, cuyos compuestos son

2-metil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona

5-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

2-etil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona, ó

2-(2-metoxi-etil)-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona

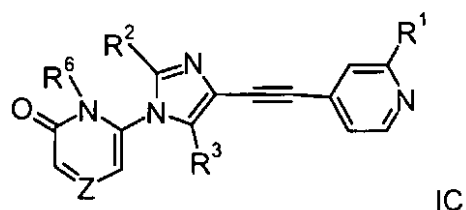
14.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es -CH=, Y es -N= y R¹ es alquiloC₁₋₆.

15.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 14, cuyo compuesto es

6-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona.

HOJA MODIFICADA

16.- Un compuesto de la fórmula IC abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo;

X, Y y Z son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde, solamente una de X ó Y puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$ y en donde $m = 0-3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

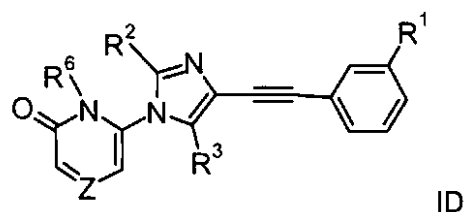
17.- Un compuesto de la fórmula IC según la reivindicación 16, en donde Z es $-CH=$ y R^1 es halógeno.

18. Un compuesto de la fórmula IC según la reivindicación 17, cuyo compuesto es

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol.

HOJA MODIFICADA

19.- Un compuesto de la fórmula ID abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo;

X, Y y Z son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde solamente una de X ó Y puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 0-3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

20.- Un compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 19, en donde Z es $-CH=$ y R^1 es halógeno.

21.- Un compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 20, cuyos compuestos son

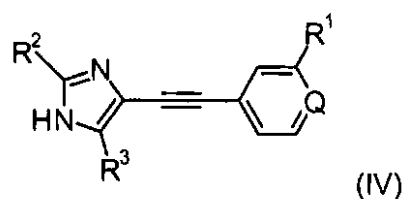
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol ó

6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

HOJA MODIFICADA

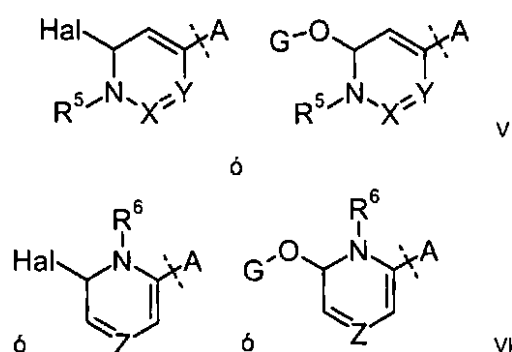
22. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, procedimiento que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde R^1 , R^2 , R^3 y Q tienen los significados proporcionados en la reivindicación 1,

con un compuesto protegido de las fórmulas



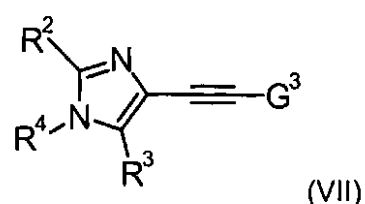
en donde A es halógeno, trifluorometanosulfoniloxi (OSO_2CF_3), trimetilestannilo, tributilestannilo, ó $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$, en donde R^a puede ser tanto hidrógeno como alquilo C_{1-6} , o bien ambos grupos R^a pueden encontrarse unidos conjuntamente para formar un anillo de 5 – 6 miembros (dioxolano ó dioxano), G es hidrógeno ó un grupo O-protector apropiado que comprende trimetilsilioximetilo (SEM), metoximetilo (MOM) ó alilo, Hal es cloro ó flúor, el cual puede transformarse en un grupo GO mediante procedimientos conocidos, G es hidrógeno o un grupo N-protector adecuado que comprende al

HOJA MODIFICADA

tert-butiloxycarbonilo (Boc), 2,5-dimetilpirrol, bencilo, benzoilo, acetilo ó ftalimidilo,

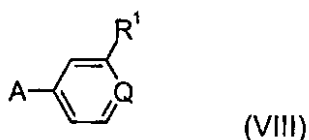
y desprotegiendo los compuestos obtenidos, ó

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



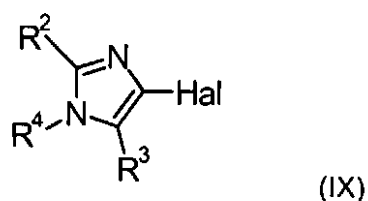
en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y G³ es hidrógeno ó trialquilsililo,

con un compuesto de la fórmula VIII



en donde R¹ y Q tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1 y A tiene el significado como está definido en la variante del procedimiento a), ó

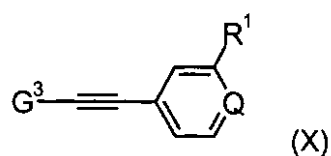
(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX



en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1 y Hal es halógeno, comprendiendo bromo ó yodo,

HOJA MODIFICADA

con un compuesto de la fórmula X



en donde R^1 y Q tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1 y G^3 es hidrógeno ó trialkilsililo, y, en caso deseado

convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

23.- Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y la prevención de trastornos mediatizados por los receptores mGluR5.

24.- Un medicamento según la reivindicación 23 para el tratamiento y la prevención de trastornos neurológicos agudos y / o crónicos, seleccionados de entre la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, el dolor, la dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adicción (drogas, opioides, nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y la vejiga hiperactiva.

25.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

HOJA MODIFICADA

26.- El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, el dolor, la dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adicción (drogas, opioides, nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y la vejiga hiperactiva.

27.- El uso según la reivindicación 26, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención del síndrome X frágil, la depresión, la enfermedad de Parkinson y la discinesia inducida por L—dopa.

28.- La invención tal y como se ha descrito anteriormente.

HOJA MODIFICADA

**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE
PATENTABILIDAD)**

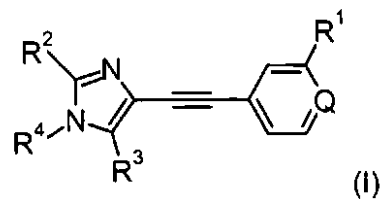
Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DE MGLUR5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



en donde

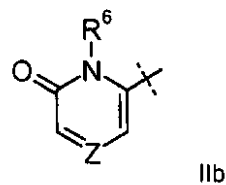
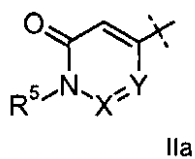
R¹, significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

R², significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;

R³, significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

Q, significa ó -N= ó -CH=;

R⁴, es un grupo de la formula IIa ó IIb



en donde,

X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-\text{CH}=\text{}$ ó $-\text{N}=\text{}$; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

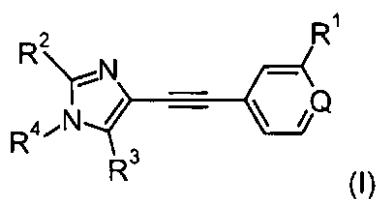
Se ha encontrado ahora, de una forma sorprendente, el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato. Éstos pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de trastornos mediatizados por el receptor mGluR5.

SECTOR: Compuestos orgánicos que comprenden un anillo de cinco miembros con nitrógeno como heteroátomo y que actúan como medicamentos para tratar desórdenes del sistema nervioso.

DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DE MGLUR5

Descripción

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



en donde

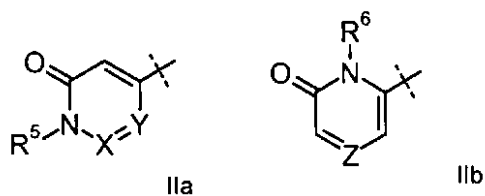
R^1 , significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

R^2 , significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;

R^3 , significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

Q, significa ó $-N=$ ó $-CH=$;

R^4 , es un grupo de la formula IIa ó IIb



en donde,

X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_m-$

Pop/09,04,2010

S(O)₂-alquilo inferior, $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Se ha encontrado ahora, de una forma sorprendente, el hecho de que, los
5 compuestos de la fórmula general I, son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato. Los compuestos de la fórmula I, se distinguen por el hecho de tener unas propiedades terapéuticas valiosas. Éstos pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de trastornos mediatizados por el receptor mGluR5.

En el sistema nervioso central (CNS, - de sus iniciales en inglés-)(ó SNC, -de
10 sus iniciales en español-), la transmisión de estímulos, tiene lugar mediante la interacción de un neurotransmisor, el cual se envía mediante una neurona, con un neurotransmisor.

El glutamato, es el neurotransmisor excitatorio principal en el cerebro, y juega un rol interpretativo único, en una variedad de funciones del sistema nervioso central
15 (CNS). Los receptores de estímulos dependientes del glutamato, se dividen en dos grupos principales. El primer grupo, a saber, los receptores ionotrópicos, forma canales de iones controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), pertenecen al segundo grupo principal y, adicionalmente, además, pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G.

20 En el momento presente, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y, de éstos, algunos de ellos tienen sub-tipos. En concordancia con su homología de secuencia, mecanismo de transducción de señal y selectividad agonística, estos ocho receptores, pueden sub-dividirse en tres sub-grupos.

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

Los ligandos de los receptores metabotrópicos de glutamato que pertenecen al primer grupo, pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos

neurológicos agudos y /o crónicos, tales como la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de la memoria, así como el dolor crónico y agudo.

Otros trastornos tratables, en este contexto, son la función cerebral restringida,
5 provocada por operaciones de derivaciones del tipo "bypass" o trasplantes, suministro reducido de sangre al cerebro, médula espinal, heridas o lesiones de la médula espinal, heridas o lesiones en la cabeza, hipoxia provocada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones adicionales, susceptibles de poder ser tratadas, son la isquemia, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia
10 provocada por SIDA, heridas o lesiones en los ojos, retinopatía, parkinsonismo idiomático, o parkinsonismo provocado por medicamentos, así como condiciones que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, tales como, por ejemplo, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción al opiáceo, ansiedad, discinesia y depresiones.

15 Los trastornos mediatizados totalmente o en parte, mediante mGluR5 son, por ejemplo, los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos, los procesos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas,
20 tales como la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia a las drogas (*Expert Opin. Ther. Patents* (2002), 12, (12)). Adicionalmente, además, *Expert Opin. Ther. Patents* (2008), 18(2), describe el tratamiento de antagonistas de mGluR5, en situaciones en donde, la actividad mGluR5, se encuentra exacerbada, debido a un trasfondo específico, tal como el síndrome X frágil. Los pacientes aquejados del
25 síndrome X frágil, sufren de deterioro cognitivo, trastorno del espectro del autismo, agresión, crisis convulsiva, ansiedad, trastorno compulsivo obsesivo, sensibilidad táctil excesiva, intestino suelto e hiper-excitabilidad sensorial. En este documento, se encuentra también descrito el beneficio en el tratamiento de la adicción (drogas, opioides,

nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD – de sus iniciales en inglés), cáncer y vejiga hiperactiva.

Los antagonistas mGluR5, juegan también un rol interpretativo, en situaciones en donde se encuentra presente un elevado tono de glutamato, como por ejemplo, en el autismo (Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 32, 2008, 911 y WO2008/066750).

Los antagonistas selectivos de mGluR5, son especialmente útiles para el tratamiento de síndrome X frágil, la depresión, la enfermedad de Parkinson y la discinesia inducida por L-dopa.

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

La invención, se refiere, también, a medicamentos que contienen uno o más compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y la prevención de trastornos mediatizados por los receptores mGluR5, tales como los trastornos neurológicos agudos y / o crónicos, de una forma particular, la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, el dolor, la dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adicción (drogas, opioides, nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y la vejiga hiperactiva.

La invención, se refiere, también, al uso de un compuesto en concordancia con la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de trastornos mediatizados por el receptor mGluR5, tal y como se ha explicado, en términos generales, anteriormente, arriba.

Las definiciones que se facilitan a continuación, de los términos generales utilizados en la presente descripción, se aplican de una forma indistinta, en cuanto a lo referente al hecho de si, los términos en cuestión, aparecen solos o en combinación.

El término "alquilo inferior", utilizado en la presente descripción, significa
5 residuos saturados, de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, de una forma preferible, con 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert.-butilo y por el estilo.

El término "alcoxi inferior", significa un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en donde, alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-
10 propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, tert.-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros.

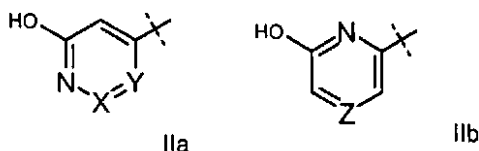
El término "alcoxialquilo inferior", significa un grupo alcoxi inferior, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, el átomo de O, se encuentra adicionalmente enlazado a un grupo alquilo inferior.

El término "hidroxialquilo inferior", significa un grupo alquilo inferior, tal y como
15 se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por un grupo hidroxilo.

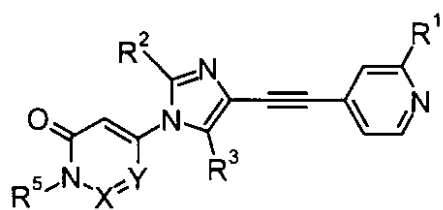
El término "halógeno", significa flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a cualquier sal derivada de un ácido o base orgánicos o inorgánicos.

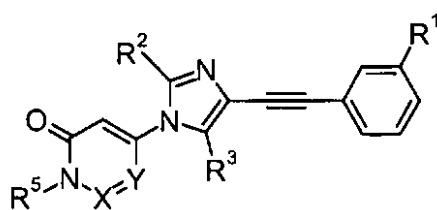
20 Mediante la presente invención, se abarcan, también, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, para R⁴, si R⁵ y R⁶, son hidrógeno:



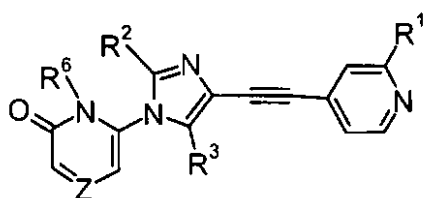
25 Los compuestos de la fórmula I, comprenden las siguientes sub-estructuras:



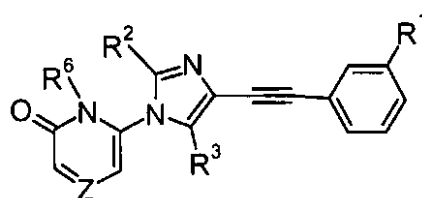
IA y



IB



IC y



ID

5

en donde

R¹, significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

R², significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;

R³, significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

10 X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, -(CH₂)ₘ-(CO)O-alquilo inferior, -(CH₂)ₘ-S(O)₂-alquilo inferior, -(CH₂)ₘ-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de

15 una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Una forma de presentación de la presente invención, son compuestos de la fórmula IA, en donde, X e Y, son -CH=, y R¹, es halógeno, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

20

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona ó

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X e Y, son $-\text{CH}=\text{}$, y R^1 , es halógeno, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

- 5 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona
10 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona ó
4-[4-(3-fluoro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

15 Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X e Y, son $-\text{CH}=\text{}$, y R^1 , es alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

- 4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona
1-metil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona
1-etil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona
20 1-(2-metoxi-etil)-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona
Éster etílico del ácido [4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona ó
25 4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona.

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X, es $-\text{N}=\text{}$, e Y es $-\text{CH}=\text{}$, y R^1 , es halógeno, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona, ó
5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-(2-metoxi-etil-2H-piridazin-3-ona.

5

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X, es $-N=$, e Y es $-CH=$, y R^1 , es alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

2-Metil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona
10 5-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
2-etil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona, ó
2-(2-metoxi-etil)-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona.

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X, es $-CH=$, e Y es $-N=$, y R^1 , es alquilo inferior, como por ejemplo, el siguiente
15 compuesto:

6-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona.

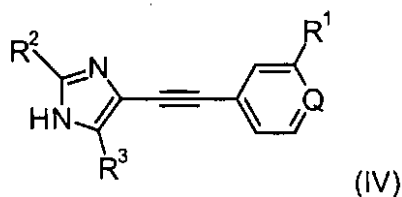
Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IC, en donde, Z, es $-CH=$, y R^1 , es halógeno, como por ejemplo, el siguiente compuesto:

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol.
20 Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula ID, en donde, Z, es $-CH=$, y R^1 , es halógeno, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

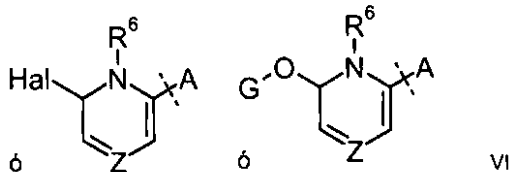
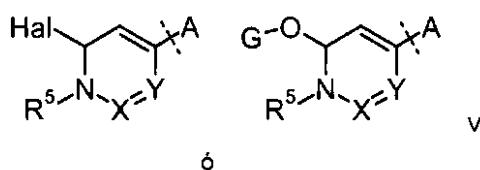
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol, ó
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

Los compuestos de la fórmula I de la invención, pueden prepararse en
25 concordancia con un procedimiento, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde, R^1 , R^2 , R^3 y Q, tienen los significados que se han dado anteriormente, arriba, con un compuesto protegido de las fórmulas



5

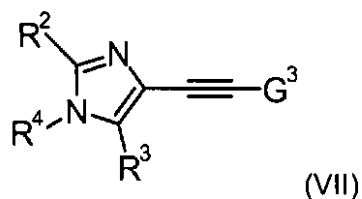
en donde, A, es halógeno ó trifluorometanosulfonilo (OSO₂CF₃), trimetilestannilo, tributilestannilo, ó -B(OR^a)₂, en donde, R^a, puede ser tanto hidrógeno, como alquilo inferior, o bien ambos grupos R^a, pueden encontrarse unidos, conjuntamente, par formar un anillo de 5 – 6 miembros (dioxolano ó dioxano), G, es hidrógeno ó un grupo

10 O-protector, apropiado, tal como el trimetilsilioximetilo (SEM) ó metoximetilo (MOM) ó alilo, o por el estilo, Hal, de una forma preferible, es cloro ó flúor, el cual puede transformarse en un grupo GO, mediante procedimientos conocidos (como por ejemplo, hidrólisis, alcoholisis y por el estilo), G, es hidrógeno o un grupo N-protector, tal como el tert.-butiloxicarbonilo (Boc), un anillo de pirrolo, (como por ejemplo, 2,5-

15 dimetilpirrolo), bencilo, benzoilo, acetilo, ftalimidilo ó por el estilo,

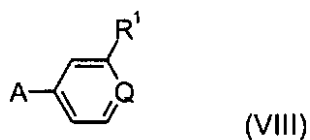
y desprotegiendo un compuesto de la fórmula VII

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



en donde, R^2 , R^3 y R^4 , tienen los significados definidos anteriormente, arriba, y G^3 , es hidrógeno ó trialquilsililo,

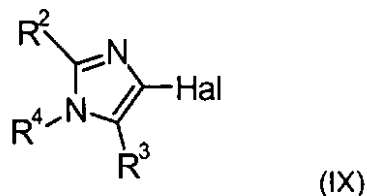
5 con un compuesto de la fórmula VIII



en donde, R^1 , A y Q, tienen los significados que se han definido anteriormente, arriba, ó

(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX

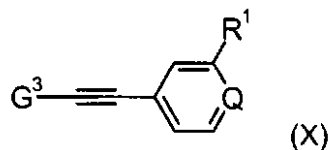
10



en donde, R^2 , R^3 y R^4 , tienen los significados que se han definido anteriormente, arriba, y Hal, es halógeno, de una forma preferible, bromo ó yodo,

con un compuesto de la fórmula X

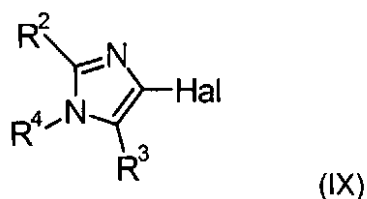
15



en donde, R^1 , G^3 y Q, tienen los significados que se han definido anteriormente, arriba, y, en caso deseado, y

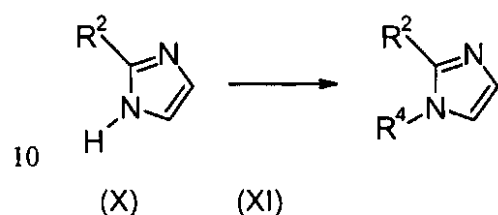
20 convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula IX

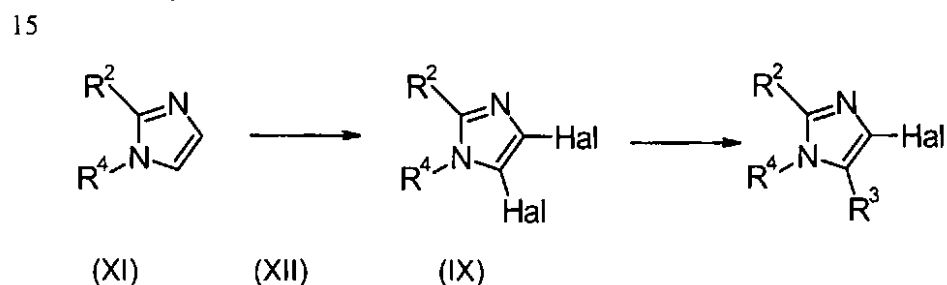


en donde, R^2 , R^3 y R^4 , tienen los significados que se han definido anteriormente, arriba,
5 y Hal, es halógeno, pueden sintetizarse mediante los siguientes procedimientos:

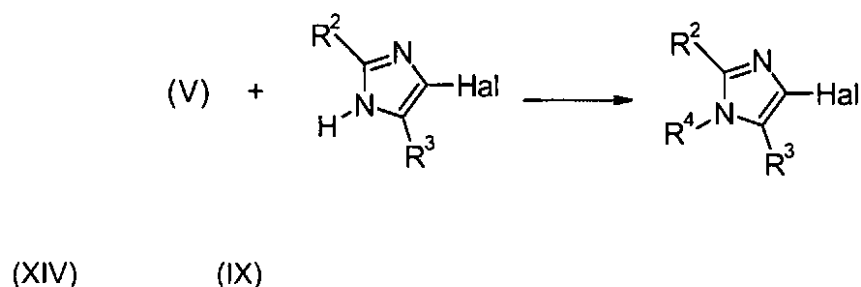
i) mediante la reacción de un compuesto de la fórmula V ó VI, con un
compuesto de la fórmula X, para formar un compuesto de la fórmula XI



El compuesto XI, se transforma, a continuación, vía halogenación, en un
compuesto de la fórmula XII; el cual puede transformarse, de una forma selectiva, en
un compuesto de la fórmula IX:



ii) utilizando otro procedimiento, un compuesto de la fórmula V, puede
transformarse directamente en un compuesto de la fórmula IX, mediante la reacción
20 con un compuesto de la fórmula XIV, en donde, A, es halógeno, de una forma
preferible, flúor ó cloro.



iii) Finalmente, los compuestos de la fórmula I, pueden también obtenerse mediante la alquilación de cualquiera de los intermediarios anteriores, de arriba, en donde, R^5 , R^6 ó R^7 , es hidrógeno, con agentes alquilantes (haluros de alquilo, triflatos de alquilo, dialquilsulfatos y por el estilo), para obtener compuestos de la fórmula I, en donde, R^5 , R^6 ó R^7 , no son hidrógeno.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse rápida y fácilmente, en concordancia con compuestos en sí mismo conocidos, tomando en consideración la naturaleza de los compuestos a ser convertidos en sales. Los ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, o el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo, son apropiados para la formulación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal y como se ha mencionado ya anteriormente, arriba, son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato, y pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos mediatizados por el receptor mGluR5, tales como los trastornos neurológicos agudos y / o crónicos, trastornos cognitivos y déficits de la memoria, así como el dolor agudo y crónico. Los trastornos neurológicos tratables son, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, el dolor, la

dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adicción (drogas, opioides, nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y vejiga hiperactiva.

Los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son especialmente de utilidad para el tratamiento del síndrome X-frágil, la depresión, la enfermedad de Parkinson y la discinesia inducida por L-dopa.

La actividad farmacológica de los compuestos, se sometió a test de ensayo, utilizando el siguiente procedimiento:

Para los experimentos de enlace, se procedió a transfectar cDNA que codifica al receptor mGlu5a humano, de forma transitoria, en células EBNA, utilizando un procedimiento descrito por E.-J. Schlaeger y K. Christensen (*Citotechnology*, **1998**, 14, 1-13). Para los ensayos funcionales, se realizaron extensamente mediciones de $[Ca^{2+}]_i$, de la forma descrita anteriormente (Porter et al., *Br J. Pharmacol* 1999, 128, 13-20), en receptores mGlu5a, humanos, recombinantes, establemente expresados, en células HEK-293. Las células, se cargaron con colorante de tinción, utilizando un marcador del tipo Fluo-4-AM (comprado en el mercado, de procedencia de la firma Molecular Probes, con una concentración final de 2 μ M), se realizaron mediciones de $[Ca^{2+}]_i$, utilizando un lector de placa fluorométrica, de formación de imágenes (de la firma FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). La evaluación de antagonistas, se realizó a continuación de una pre-incubación de 5 minutos, con los compuestos de ensayo, seguido de la adición submáxima de agonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas), se realizaron con una ecuación logística de cuatro parámetros, proporcionando los valores de IC_{50} y el coeficiente de Hill, utilizando el software de realización y ajuste de curvas no lineales, interactivo, del tipo "Xcel fit".

Se proporcionan los valores de K_i de los compuestos sometidos a test de ensayo. El valor K_i , se define mediante la siguiente fórmula:

$$K_i = IC_{50} / 1 + L/K_d$$

en la cual, los valores de IC_{50} , son aquellas concentraciones de los compuestos sometidos a test de ensayo, en los cuales se provoca una inhibición del 50% de radioligando competente ($[^3H]MPEP$). $[L]$, es la concentración de radioligando utilizada en el experimento de enlace o unión, y el valor K_d del radioligando, se determina, empíricamente, para cada lote de membranas preparado.

Los compuestos de la presente invención, son antagonistas de receptores mGluR5a. Las actividades de los compuestos de la fórmula I, tal y como se miden en el ensayo descrito anteriormente, arriba, se encuentran dentro de unos márgenes de $K_i < 1000$ nM.

15

20

25

5

10

Nº del ejemplo / Formula	Ki (nM)	Nº del ejemplo / Formula	Ki (nM)
1/IB	40	29/IB	58
2/IB	69	30/IB	211
3/IB	39	31/IB	61
4/IB	345	32/IB	46
5/IB	44	33/IB	446
6/IA	146	34/IB	87
7/IA	180	35/IA	347
8/IB	113	36/IA	173
9/IB	42	37/IA	238
10/IB	75	39/IA	285
11/IB	265	41/IB	52
12/IB	40	42/IB	38
13/IB	94	43/IA	306
14/ID	42	44/IB	71
15/ID	154	45/IB	74
16/ID	659	46/IA	569
17/IC	144	48/IB	788
18/IC	559	50/IB	559

19/IC	504	51/IB	53
20/IC	817	52/IB	37
21/IB	40	53/IA	204
22/IA	384	54/IB	131
23/IB	52	55/IB	93
24/IA	277	56/IA	597
25/IB	148	57/IA	808
26/IB	33		
27/IB	40		
28/IB	222		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, de tabletas recubiertas, de grageas, de cápsulas de gelatina dura y blanda, de soluciones, de emulsiones o de suspensiones. No obstante, la administración, puede también efectuarse rectalmente, como por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, como por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, pueden procesarse con portadores o vehículos farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse la lactosa, el almidón o los derivados de éste, el ácido esteárico o sus sales, y por el estilo, como por ejemplo, como tales portadores o vehículos, para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores o soportes para las cápsulas de gelatina blanda, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-líquidos y líquidos y por el estilo; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no obstante, usualmente, no se requieren soportes o portadores, en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o vehículos apropiados para producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido,

glucosa y por el estilo. Pueden utilizarse adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, y por el estilo, para soluciones de inyección de sales de los compuestos de la fórmula I, pero, como regla general, éstos no son necesarios. Los portadores o soportes apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales
5 o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y por el estilo.

Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y por el estilo. Éstos pueden también
10 contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

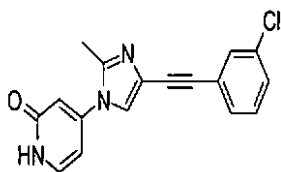
La dosificación, puede variar dentro de unos amplios límites y, por supuestos, ésta se ajustará a los requerimientos individuales, en cada caso particular. De una forma general, la dosificación efectiva, para la administración oral o parenteral, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,01 – 20
15 mg/kg/día, prefiriéndose una dosificación correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,1 – 10 mg/kg/día, para la totalidad de las indicaciones descritas. La dosificación diaria, para un adulto de un peso de 70 kg, correspondientemente en concordancia, se sitúa en un valor comprendido dentro de unos márgenes de 0,7 – 1400 mg por día, de una forma preferible, entre 7 y 700 mg
20 por día.

Los ejemplos que facilitan a continuación, son para aclarar adicionalmente la invención:

25

Ejemplo 1

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona:



a) Se procedió a disolver 2-cloro-4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina (120 mg, 0,366 mmol), en 6 ml tert-butanol. Se añadió una solución de KOH al
5 50% (2 ml, 26,7 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 72 horas. La mezcla de reacción, se concentró bajo la acción del vacío, el pH, se ajustó a un valor de 7, mediante la adición de una solución de HCl al 37%, y la fase acuosa, se extrajo dos veces, con 40 ml de acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó una vez con 10 de salmuera, se secó con sulfato amnésico, se filtró y se
10 evaporó. Se obtuvo el compuesto del epígrafe 104 mg, 0,336 mmol, 92%), como un sólido cristalino de color amarillo claro MS: m/e = 310,1, 312,2 (M+H⁺).

b) 2-cloro-4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina:

A una solución de 400 mg (1,85 mmol) de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 1,12 ml (1,46 g, 11,1 mmol) de 2-cloro-4-fluoropiridina in 5 ml de DMF, se le
15 añadieron 1,2 g (3,69 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla, se calentó a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, se dejó que se enfriara, y se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se recogió en 30 ml de acetato de etilo y, la fase orgánica, se lavó dos veces con 20 ml de agua y se secó sobre sulfato magnésico. Después de un tratamiento con carbón, vegetal, la solución,
20 se filtró y se concentró, para proporcionar 531 mg (1,62 mmol, 88%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de aspecto blanquecino, MS: m/e = 328,1, 330,1 (M+H⁺).

c) 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol:

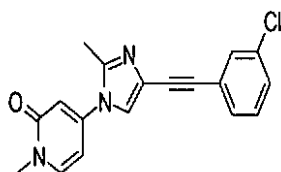
A una solución de 500 mg (2,40 mmol) de 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (CAS:
25 [73746-45-9]) en 7 ml de DMF, se le añadieron, bajo atmósfera de argón, 118 mg (0,17 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio y 0,67 ml (4,81 mmol) de trietilamina. La

mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 0,52 ml (575 mg, 4,09 mmol) de 3-cloro-1-etinilbenceno y 13,7 mg (0,072 mmol) yoduro de cobre(I) y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 1,5 h, a una temperatura de 60°C. La mezcla, se concentró
5 bajo la acción del vacío, se disolvió en un volumen mínimo de cloruro de metileno, y se purificó mediante cromatografía sobre 20 g de gel de sílice (gradiente: Heptano/EtOAc 85:15 -> EtOAc), para proporcionar 430 mg (83%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color naranja, MS: m/e = 217,2, 219,2 (M+H⁺).

10

Ejemplo 2

15 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:

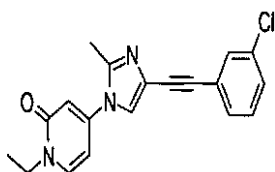


A una solución de 85 mg (0,274 mmol) de 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metilimidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona en 6 ml de DME, se le añadieron 76 mg (0,55 mmol) de carbonato potásico y 0,034 ml (0,55 mol) de yoduro de metilo. La suspensión, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 horas. La mezcla, se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se filtró, y se concentró al vacío. Después de la purificación mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), se obtuvieron
20 53 mg (0,163 mmol, 60%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color amarillo, MS: m/e = 324,2, 326,2(M+H⁺).

25

Ejemplo 3

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona:



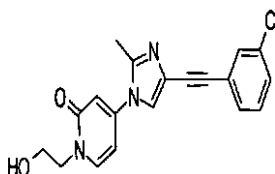
5

El compuesto del epígrafe, una goma de tonalidad naranja, MS: m/e = 338,3, 340,2 ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 2, a partir de la 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de etilo, en acetona, en lugar de DME.

10

Ejemplo 4

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



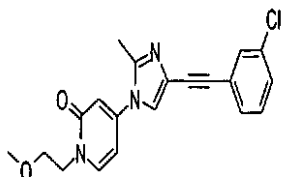
15

El compuesto del epígrafe, una goma de color naranja, MS: m/e = 354,2, 356,2 ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general 3, a partir de la 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y 2-yodoetanol.

Ejemplo 5

20

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona:

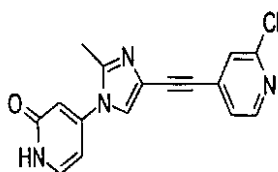


El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón claro, MS: m/e = 368,1, 370,0 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y 2-bromoetil-metiléter.

Ejemplo 6

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona:

10



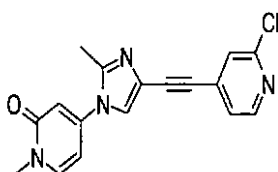
a) El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 311,2, 313,2 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, mediante tratamiento de la 2-cloro-4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina con KOH al 50% en tert.-butanol.

b) 2-cloro-4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina:

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 329,2, 331,1 (M+H⁺) se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, a partir de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina (CAS: [802905-83-5]) y 2-cloro-4-fluoropiridina.

Ejemplo 7

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



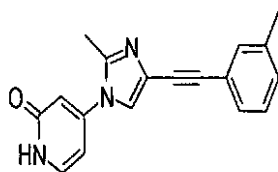
5

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 325,2,327,1 ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 2, a partir de la 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de metilo.

10

Ejemplo 8

4-(2-Metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:



15

a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = 290,1 ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, a partir de la 2-cloro-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-piridina y KOH en tert.-butanol.

b) 2-cloro-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-piridina:

20

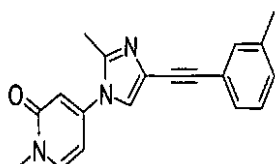
El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: m/e = 308,2, 310,1 ($M+H^+$) se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, a partir del 2-metil-4-m-toliletinil-1H-imidazol y la 2-cloro-4-fluoropiridina

c) 2-Metil-4-m-toliletinil-1H-imidazol:

El compuesto del epígrafe, un sólido de color naranja, MS: $m/e = 197,2$ ($M+H^+$) se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1c, a partir del 5-yodo-2-metil-1H-imidazol y el 1-etinil-3-metil-benceno.

Ejemplo 9

5 **1-Metil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:**

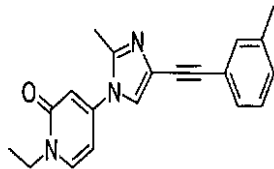


El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: $m/e = 304,2$ ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la
10 4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y yoduro de metilo.

15

Ejemplo 10

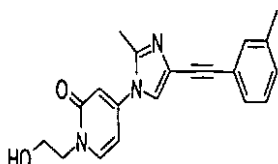
1-Etil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:



20 El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: $m/e = 318,2$ ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y yoduro de etilo.

Ejemplo 11

1-(2-Hidroxi-etil)-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:

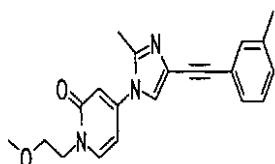


El compuesto del epígrafe, un sólido de color amarillo claro, MS: m/e = 334,2
5 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a
partir de la 4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y yodoetanol.

10

Ejemplo 12

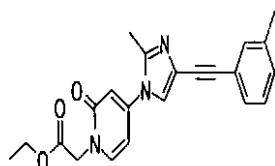
1-(2-Metoxi-etil)-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:



15 El compuesto del epígrafe, una resina incolora, MS: m/e = 348,3 (M+H⁺), se
preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-(2-
metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y 2-bromoetil-metiléter.

Ejemplo 13

Éster etílico del ácido [4-(2-Metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-
20 piridin-1-il]-acético:



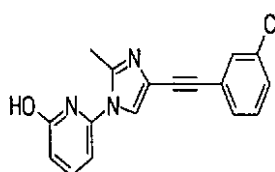
El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: m/e = 376,3 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y bromo-acetato de etilo.

5

Ejemplo 14

6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol:

10



a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color amarillo claro, MS: m/e = 310,1, 312,0 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, a partir de la 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-fluoro-piridina y KOH en tert.-butanol.

15

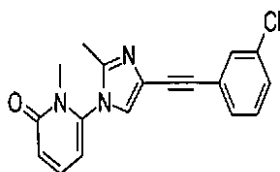
b) 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-fluoro-piridina:

El compuesto del epígrafe, un sólido de tonalidad blanquecina, MS: m/e = 312,1, 314,1 (M+H⁺) se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, a partir de la 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2,6-difluoropiridina.

20

Ejemplo 15

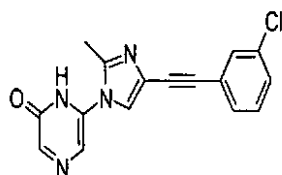
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido de tonalidad blanquecina, MS: m/e = 324,2, 326,1(M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir del 6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol y yoduro de metilo, conjuntamente con el producto de O-alkilación, a partir del cual se separó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(gradiente: EtOAc a EtOAc/MeOH 95:5).

Ejemplo 16

10 **6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-pirazin-2-ona:**



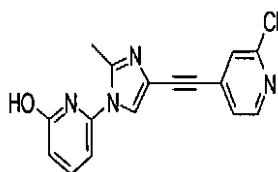
a) Se procedió a desgasificar, con argón, una solución de 75 mg (0,214 mmol) de 2-aliloxi-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina en 5 ml de cloruro de metileno. A continuación, se añadieron 0,052 ml (0,428 mmol) de fenilsilano y 2,5 mg (0,002 mmol) de tetrakis(trifenil-fosfine)paladio y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Después, se añadió agua (1 ml) y, la mezcla, se agitó vigorosamente, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, se diluyó con 10 ml de cloruro de metileno y, la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El sólido obtenido, se trituró con benceno, para eliminar las impurezas (óxido de trifenilfosfina), se filtró, y se secó, para proporcionar 30 mg (0,097 mmol, 45%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 311,1, 313,1 (M+H⁺).

b) 2-Aliloxi-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina:

El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = 351,2, 353,2 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, a partir del 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-Aliloxi-6-cloro-pirazina
5 (CAS:[107466-49-9].

Ejemplo 17

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol:



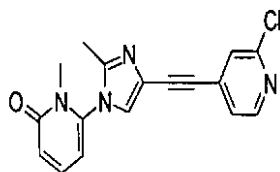
10 a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = 311,2, 313,2 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, a partir de la 2-fluoro-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina y KOH in tert.-butanol.

b) 2-fluoro-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina:

15 El compuesto del epígrafe, un sólido de tonalidad blanquecina, MS: m/e = 313,2, 315,1 (M+H⁺) se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, a partir de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y 2,6-difluoropiridina.

Ejemplo 18

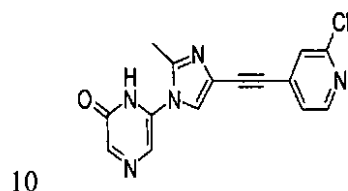
20 **6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:**



El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo, MS: m/e = 325,2, 327,1 ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 2, a partir del 6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol y yoduro de metilo, conjuntamente con el producto de O-alkilación, a partir del cual se
5 separó éste, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (gradiente: EtOAc a EtOAc/MeOH 95:5).

Ejemplo 19

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-pirazin-2-ona:



a) El compuesto del epígrafe, un sólido de tonalidad blanquecina, MS: m/e = 312,0, 314,0 ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del
15 ejemplo 1a, a partir de la 2-Aliloxi-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina.

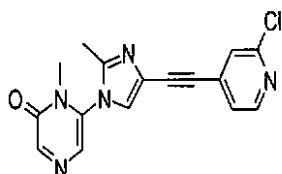
b) 2-Aliloxi-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina:

El compuesto del epígrafe, un aceite viscoso de color amarillo claro, MS: m/e = 352,2, 354,2 ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del
20 ejemplo 1b, a partir de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina (CAS:[802905-83-5]) y 2-aliloxi-6-cloro-pirazina (CAS:[107466-49-9]).

Ejemplo 20

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-pirazin-2-ona:

25

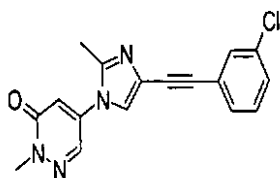


El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo, MS: m/e = 326,1, 328,2 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-pirazin-2-ona y yoduro de metilo, conjuntamente con el producto de O-alkilación, a partir del cual se separó éste, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(gradiente: EtOAc a EtOAc/MeOH 95:5).

10

Ejemplo 21

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona:



a) Se procedió desgasificar, con argón, una solución de 8 mg de dicloruro de bis(trifenil-fosfin)paladio en 3 ml de DMF. A continuación, se procedió a añadir 52 mg (0,165 mmol) 5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona, 1 mg (0,03 mmol) de trifenilfosfina, 0,046 ml (0,33 mmol) de trietilamina y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, a la temperatura ambiente. A continuación, se añadió 1 mg (0,005 mmol) de yoduro de cobre (I) y 0,042 ml (0,33 mmol) de 1-cloro-3-etinil-benceno, y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 50°C. La mezcla, se evaporó hasta secado, bajo la acción del vacío, y se recogió en 5 ml de acetato de etilo. A continuación, se añadió aproximadamente 1 g de gel de sílice y, la suspensión, se evaporó hasta

secado. El gel de sílice que contenía el producto absorbido, se cargó en 20 g de una columna de cromatografía flash (de evaporación instantánea). El producto, se eluyó con acetato de etilo. Se procedió a concentrar las fracciones puras, para proporcionar 36 mg (0,111 mmol, 67%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e = 325,2,327,2 (M+H+).

b) 5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

Se procedió a enfriar una solución de 240 mg (0,543 mmol) 5-(4,5-diyodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona en 17 ml de THF seco, a una temperatura de -78°C, y se añadieron 0,41 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio (0,65 mmol) en hexano. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y la reacción, se extinguió mediante la adición de 0,5 ml de metanol, y se agitó, durante un transcurso de tiempo adicional de 10 minutos, a una temperatura de -78°C. a continuación, se añadieron 2 ml de una solución saturada de cloruro amónico y, la mezcla, se dejó calentar, a la temperatura ambiente. Después de un procesado standard con acetato de etilo / agua, el material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de 90:10 de acetato de etilo / heptano, como eluyente, para proporcionar 53 mg (0,168 mmol, 31%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro, MS: m/e = 316,9 (M+H+).

c) 5-(4,5-diyodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

A una solución de 400 mg (2,10 mmol) de 2-metil-5-(2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona en 15 ml de DMF, se le añadieron 2,37 g (10,5 mmol) de N-yodosuccinimida, en porciones. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a una temperatura de 75°C. Después de la evaporación del disolvente, mediante la acción del vacío, el residuo, se recogió en 100 ml de acetato de etilo. Después de un procesado estándar con acetato de etilo / bicarbonato sódico / bisulfito sódico / salmuera, y secado sobre sulfato magnésico, el material crudo, se purificó mediante cristalización en acetato de etilo / heptano, para proporcionar 702 mg (1,588

mmol, 76%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e = 443,0 (M+H+).

d) 2-Metil-5-(2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona:

A una solución de 3,30 g (14,7 mmol) de 4-cloro-2-metil-5-(2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona en 60 ml de etanol, a una temperatura de 50°C, se le añadieron 2,44 ml (1,78 g, 17,6 mmol) de trietilamina y 0,312 g de Pd 10%/C. La suspensión, se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, a una temperatura de 50°C. El catalizador, se separó mediante filtrado y se lavó dos veces con 10 ml de etanol. El filtrado, se concentró bajo la acción del vacío, y se recogió en 50 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica, se lavó cuatro veces con agua, se secó, y se concentró, para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,30 g, 12,09 mmol, 82%) como un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 191,2 (M+H+).

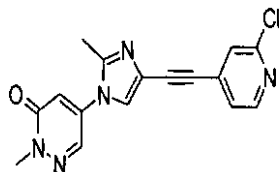
e) 4-cloro-2-metil-5-(2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona:

Se procedió a agitar una solución de 10,0 g (54,2 mmol) de 4,5-dicloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona (CAS: [933-76-6]) y 8,90 g (108,4 mmol) de 2-metilimidazol en 50 ml de dioxano, durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a una temperatura de 100°C. La solución, se concentró bajo la acción del vacío y, el residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de 95:5 de cloruro de metileno y metanol, como eluyente, para proporcionar 3,33 g (14,82 mmol, 27%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 225,1, 227,1 (M+H+).

Ejemplo 22

5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

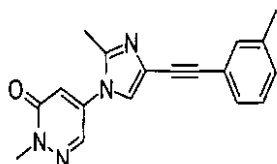
25



a) El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color marrón claro, MS: $m/e = 326,2, 328,3 (M+H^+)$, se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a, a partir de la 5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 2-cloro-4-trimetilsilanil-etinil-piridina (CAS: [499193-57-6]).

5 **Ejemplo 23**

2-Metil-5-(2-metil-4-m-toliletilinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona:



a) El compuesto del epígrafe, una resina incolora, MS: $m/e = 305,2 (M+H^+)$, se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a, a partir de la 5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 1-etinil-3-metil-benceno.

b) 5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

A una solución de 160 mg (1,11 mmol) de 5-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona (CAS: [14628-34-3]), 230 mg (1,11 mmol) de 4-yodo-2-metil-1H-imidazol (CAS:[73746-45-9]), en 3,5 ml DMF anhidro, se le añadieron 721 mg (2,21 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 45°C, y, después, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 65°C, y se dejó enfriar. El producto cristalizado, se separó mediante filtrado, se lavó con acetato de etilo, y se secó, mediante la acción del vacío, para proporcionar 250 mg (0,791 mmol, 71%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: $m/e = 316,9 (M+H^+)$.

c) 5-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

Se procedió a calentar, una mezcla de 1,50 g (10,70 mmol) de 5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 7,8 ml (13,1 g, 85,6 mmol) de oxiclورو de fósforo, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de dejar que se enfriase a la temperatura ambiente, la mezcla, se vertió en 100 ml de hielo / agua, mediante una vigorosa agitación. Después de la neutralización, mediante la

adición de una solución saturada de carbonato sódico, se procedió a procesar el compuesto, con cloruro de metileno / agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró, bajo la acción del vacío. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, utilizando una
5 mezcla 80:20 mixture de acetato de etilo y heptano, como eluyente, para proporcionar 904 mg (6,25 mmol, 58%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color blanco, MS: 141,2(M+H+).

d) 5-Metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

Se procedió a hidrogenar, a la presión atmosférica y sobre 950 mg (0,894
10 mmol) de paladio sobre carbón vegetal, una solución de 3,90 g (22,34 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 3,74 ml (2,71 g, 26,8 mmol) de trietilamina en 60 ml de etanol, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, a una temperatura de 55°C. La suspensión se filtró en caliente, y, el catalizador, se lavó tres veces, con 10 ml de etanol. El filtrado se concentró bajo la acción del vacío y, el residuo, se recogió en
15 70 ml de cloruro de metileno, el cual se lavó cuatro veces con 20 ml de agua, se secó, sobre sulfato magnésico, y se concentró, para proporcionar 2,79 g (19,9 mmol, 89%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color blanco, MS: 141,2 (M+H+).

e) 4-cloro-5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

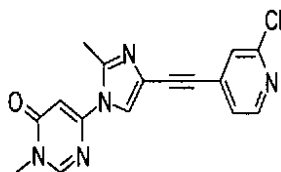
20 Se procedió a disolver metal sodio (613 mg, 26,7 at-g) en 35 ml de metanol. A esta solución se le añadieron 4,15 g (23,18 mmol) de 4,5-dicloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona, en cuatro porciones, en un transcurso de tiempo de 5 minutos. Después de haber procedido a agitar la suspensión, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, la temperatura ambiente, la solución, se neutralizó mediante la adición de 1 ml de
25 solución saturada de cloruro amónico, y se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se recogió en 100 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró al vacío, para proporcionar 3,94 g (22,6 mmol,

97%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color blanco, MS: 175,2, 177,0 (M+H+).

Ejemplo 24

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-

ona:



- a) A una solución de 50,0 mg (0,160 mmol) de 6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3H-pirimidin-4-ona y 0,020 ml (45,5 mg, 0,321 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona, se le añadieron 44 mg (0,321 mmol) de carbonato potásico. La suspensión se agitó durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a la temperatura ambiente. La suspensión se filtró y, las sales, se lavaron con acetona. El filtrado se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en acetato de etilo/metanol, se añadió 1 g de gel de sílice y, la suspensión, se concentró bajo la acción del vacío. El gel de sílice que contenía el producto absorbido, se cargó en una columna de cromatografía flash (de evaporación instantánea), y se eluyó con una mezcla 90:10 de acetato de etilo y metanol. Se obtuvieron 6 mg (0,018 mmol, 11,5%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: 326,2, 328,2(M+H+), separado del producto de no deseado de O-alkilación.

20

b) 6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3H-pirimidin-4-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = MS: 312,0, 314,0 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 16a, mediante la desprotección de la 4-aliloxi-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina.

25

c) 4-aliloxi-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina:

El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = MS: 312,0, 314,0 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, mediante la reacción de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina CAS: [802905-83-5] y 4-aliloxi-6-cloro-pirimidina.

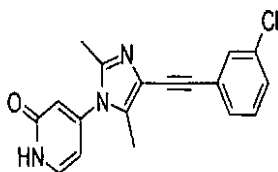
5 d) 4-aliloxi-6-cloro-pirimidina:

A una solución de 7,5 g (50,3 mmol) de 4,6-dicloropirimidina y 3,61 ml (3,07 g, 52,9 mmol) de alil-alcohol en 40 ml de dioxano, se le añadieron 19,6 g (60,4 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión, se agitó durante un transcurso de tiempo de 14 horas, a una temperatura de 85°C y, a continuación, se dejó que ésta se enfriara a la temperatura ambiente. La solución, se filtró, y las sales, se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo la acción del vacío y se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, utilizando acetato de etilo como eluyente, para proporcionar 4,42 g (25,9 mmol, 51%) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

15

Ejemplo 25

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona:



20 a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón claro, MS: m/e = 324,2, 326,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a, a partir de la 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y 1-cloro-3-etinil-benceno.

b) 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:

25 El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 315,9 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo

1a, a partir de la 2-cloro-4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-piridina y KOH en tert.-butanol.

c) 2-cloro-4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-piridina:

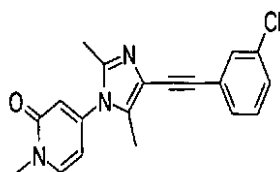
El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e =
5 329,2, 331,1 ($M+H^+$) se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, a partir del 4-yodo-2,5-dimetil-1H-imidazol (CAS:[631897-38-6]) y 2-cloro-4-fluoropiridina.

10

Ejemplo 26

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:

15

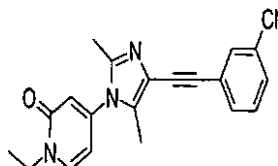


El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e =
338,1, 340,0 ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de metilo.

20

Ejemplo 27

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona:

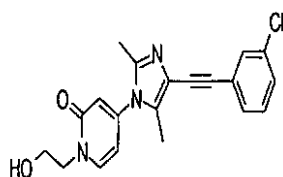


El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 352,2, 354,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de etilo.

5

Ejemplo 28

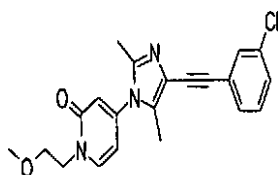
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 368,1, 370,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y 2-yodoetanol.

Ejemplo 29
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona:

20



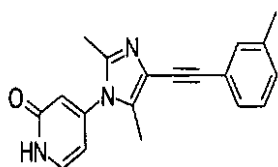
El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 382,3, 384,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del

ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y 2-bromoetil-metiléter.

5

Ejemplo 30

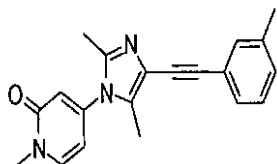
4-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: m/e = 304,1 (M+H+),
se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a, a partir de la
4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y 1-Etinil-3-metil-benceno.

Ejemplo 31

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:

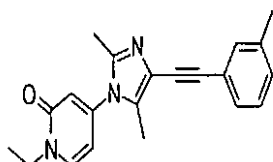


El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: m/e = 318,2 (M+H+),
se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de metilo.

20

Ejemplo 32

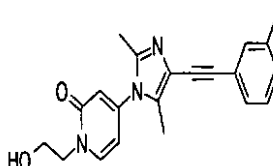
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: $m/e = 332,2$ ($M+H^+$),
se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de etilo.

Ejemplo 33

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona:

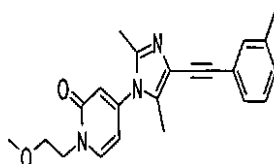


El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: $m/e = 348,2$ ($M+H^+$),
se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y 2-yodoetanol.

15

Ejemplo 34

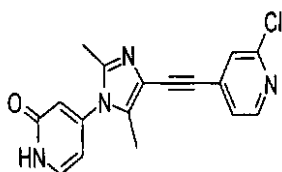
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: m/e = 362,3 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[2,5-dimetil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y 2-bromoetil-metiléter.

Ejemplo 35

5 **4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona:**



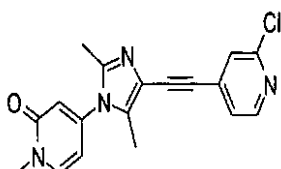
Se procedió a desgasificar, con argón, una solución de 47mg (0,067 mmol) dicloruro de bis(trifenil-posfin)paladio en 4 ml de DMF. A continuación, se procedió a
10 añadir 300 mg (0,952 mmol) de 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona, 5 mg (0,019 mmol) de trifenilfosfina, y 0,265 ml (193 mg, 1,90 mmol) de trietilamina y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a la temperatura ambiente. Después, se añadieron 399 mg (1,904 mmol) de 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina CAS: [499193-57-6] y 5,4 mg (0,029 mmol) de yoduro de cobre (I) y, las
15 solución de tonalidad amarilla, se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 10 minutos. La mezcla, se calentó a una temperatura de 60°C, y se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, 1,43 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (1,43 mmol), en un transcurso de tiempo de 50 minutos. La mezcla de color marrón oscuro, se agitó durante un transcurso de tiempo de 48 horas,, a una temperatura de
20 50°C, se dejó enfriar, y se evaporó hasta secado, bajo la acción del vacío. El residuo, se recogió en 5 ml de acetato de etilo, se añadieron 3 g de gel de sílice y, la suspensión, se evaporó hasta secado. El gel de sílice que contenía el producto absorbido, se cargó en una columna de 50 g de cromatografía flash (de evaporación instantánea). El producto, se eluyó con un gradiente de heptano: acetato de etilo 80:20
25 hasta acetato de etilo : metanol 90:10. Se procedió a concentrar las fracciones puras,

para proporcionar 94 mg (0,289 mmol, 30%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón, MS: m/e = 325,2, 327,1 (M+H+).

Ejemplo 36

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-

5 **ona:**



a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color gris, MS: m/e = 339,2, 341,1 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 35, a partir de la 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y 2-cloro-4-trimetilsilanil-etinil-piridina.

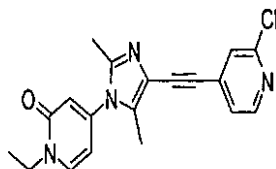
b) 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = 330,1 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y yoduro de metilo.

Ejemplo 37

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-

ona:



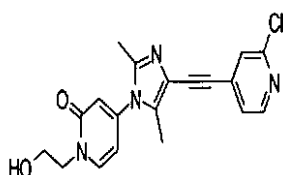
20

El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: m/e = 353,3, 355,2 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a

partir de la 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de etilo.

Ejemplo 38

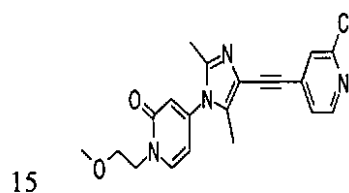
4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido de color naranja, MS: m/e = 369,0, 371,2 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y 2-yodoetanol.

Ejemplo 39

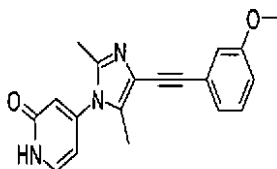
4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: m/e = 382,3, 384,1 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y 2-bromoetil-metiléter.

Ejemplo 40

4-[4-(3-Metoxi-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona:

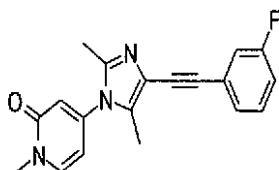


El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: $m/e = 320,1$ ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1c, a partir de la 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y 1-etinil-3-metoxi-benceno.

5

Ejemplo 41

4-[4-(3-fluoro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



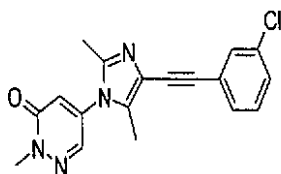
El compuesto del epígrafe, un sólido ceroso de color marrón, MS: $m/e = 322,1$ ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1c, a partir de la 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y 1-etinil-3-fluoro-benceno.

10

Ejemplo 42

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

15



a) El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color marrón claro, MS: $m/e = 339,2, 341,1$ ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1c, a partir de la 5-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 1-cloro-3-etinil-benceno.

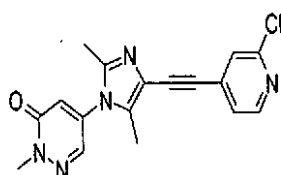
20

b) 5-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e = 331,0 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23b, a partir de la 5-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 4-yodo-2,5-dimetil-1H-imidazol.

5 **Ejemplo 43**

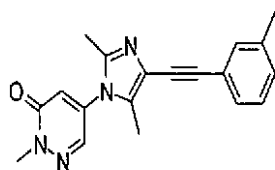
5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona:



10 a) El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color marrón claro, MS: m/e = 340,2, 342,0 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 35, a partir de la 5-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 2-cloro-4-trimetilsilanil-etinil-piridina.

Ejemplo 44

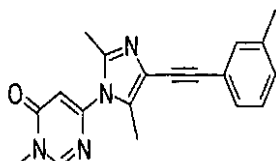
15 **5-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona:**



20 El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e = 319,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1c, a partir de la 5-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 1-etinil-3-metil-benceno.

Ejemplo 45

6-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona:



a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color amarillo, MS: m/e = 319,2
5 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1c, a partir de la 6-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona y 1-etinil-3-metil-benceno.

b) 6-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimi-din-4-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e
10 = 331,0 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 6-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-3H-pirimidin-4-ona y yoduro de metilo.

c) 6-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-3H-pirimidin-4-ona:

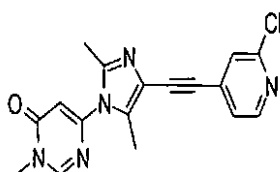
El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo, MS: m/e =
15 316,9 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, mediante tratamiento de la 4-fluoro-6-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidina con KOH en tert-butanol al 50%.

d) 4-fluoro-6-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-pirimi-dina:

El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = 340,2, 342,1
20 (M+H⁺) se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, a partir de 4-yodo-2,5-dimetil-1H-imidazol y 4,6-difluoropirimidina.

Ejemplo 46

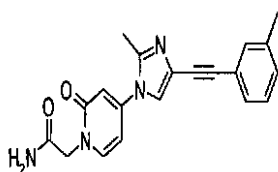
6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color marrón claro, MS: m/e = 340,2, 342,1(M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 35, a partir de la 6-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona y 2-cloro-4-trimetilsilanil-etinil-piridina.

Ejemplo 47

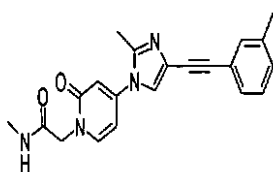
2-[4-(2-metil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetamida:



A 2 ml de una solución 7 M de amoníaco en metanol se le añadieron 60 mg (0,16 mmol) de éster acético del ácido [4-(2-metil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético (Ejemplo 13). El recipiente de reacción, se cerró y, la solución de color amarillo, se agitó durante un transcurso de tiempo de 16 horas a la temperatura ambiente. La solución, se evaporó, entonces, hasta secado, proporcionando 45 mg del compuesto del epígrafe como un sólido de color marrón, MS: m/e = 347,1 (M+H+).

Ejemplo 48

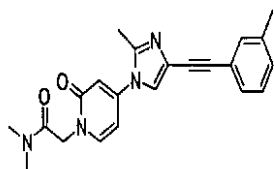
N-metil-2-[4-(2-metil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetamida:



A 2 ml de una solución 8 M de metilamina in etanol, se le añadieron 67 mg (0,18 mmol) de éster etílico del ácido [4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético (Ejemplo 13). El recipiente de reacción, se cerró y, la solución de color amarillo, se agitó durante un transcurso de tiempo de 16 horas a la temperatura ambiente. La solución, se evaporó entonces hasta secado, para proporcionar 63 mg del compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón, MS: m/e = 361,2 (M+H+).

10 **Ejemplo 49**

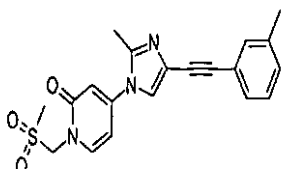
N,N-dimetil-2-[4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetamida:



15 A 2 ml de una solución 5,6 M solución de dimetilamina en etanol se le añadieron 70 mg (0,19 mmol) de éster etílico del ácido [4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético (Ejemplo 13). El recipiente de reacción, se cerró y, la solución de color amarillo, se agitó durante un transcurso de tiempo de 2 días a la temperatura ambiente. La solución, se evaporó, entonces, hasta secado y, el residuo, se trituró con una pequeña cantidad de acetato de etilo y, el producto, se filtró, proporcionando 59 mg del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, MS: m/e = 375,3 (M+H+).

Ejemplo 50

25 **N,N-dimetil-2-[4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetamida:**

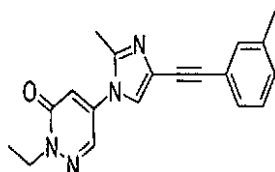


a) A una solución de 15 mg (0,042 mmol) de 1-metilsulfanilmetil-4-(2-metil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona en 0,6 ml de metanol, se le añadieron 53 mg (0,09 mmol) de peroximonosulfato potásico (Oxone). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 40°C. La solución, se evaporó hasta secado con cloruro de metileno / agua. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(SiO₂, gradiente acetato de etilo a acetato de etilo:metanol 90:10 peso/peso) para proporcionar 12 mg del compuesto del epígrafe como un sólido de color blanco, MS: 382,2 (M+H⁺).

10 b) 1-metilsulfanilmetil-4-(2-metil-4-m-toliletilnil-imida-zol-1-il)-1H-piridin-2-ona:

A una solución de 100 mg (0,35 mmol) de 4-(2-Metil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona en 0,5 ml de dimetilformamida, se le añadieron 17 mg (0,42 mmol, 1,2 equivalentes) de una suspensión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral. Después de agitar durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, se añadieron 40 µl (50 mg, 0,52 mmol, 1,5 equiv.) de sulfuro de clorometilmetilo y, la suspensión, se agitó durante un transcurso tiempo adicional de 16 horas, a la temperatura ambiente. Después de un procesado con cloruro de metileno / agua, el material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(SiO₂, gradiente acetato de etilo a acetato de etilo:metanol 90:10 peso/peso), para proporcionar 32 mg del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro, MS: 350,2 (M+H⁺).

2-etil-5-(2-metil-4-m-toliletilinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona:



a) El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color marrón, MS: m/e =
5 319,1 (M⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a,
a partir de la 2-etil-5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona y 1-etinil-3-metil-
benceno.

b) 2-etil-5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e =
10 331,0 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo
23b, a partir de la 5-cloro-2-etil-2H-piridazin-3-ona y 4-yodo-2-metil-1H-imidazol.

c) 5-cloro-2-etil-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e =
159,1, 161,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del
15 ejemplo 23c, mediante tratamiento de la 2-etil-5-metoxi-2H-piridazin-3-ona con
oxicloruro de fósforo.

d) 2-etil-5-metoxi-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, se preparó en
concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23d, mediante hidrogenación
20 de la 4-cloro-2-etil-5-metoxi-2H-piridazin-3-ona.

e) 4-cloro-2-etil-5-metoxi-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, se preparó en
concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23e, mediante tratamiento de la
4,5-dicloro-2-etil-2H-piridazin-3-ona con metóxido sódico en metanol.

25 f) 4,5-dicloro-2-etil-2H-piridazin-3-ona:

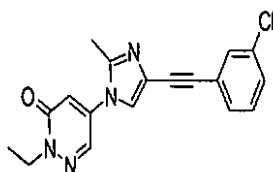
A una suspensión de 4,00 g (24,2 mmol) de 4,5-dicloro-2H-piridazin-3-ona (CAS: [932-22-9]) y 6,70 g (48,5 mmol) de carbonato potásico en 40 ml de acetona, se le añadieron 3,92 ml (7,56 g, 48,5 mmol, 2 eq.) de yoduro de etilo. La suspensión, se agitó durante un transcurso de tiempo de 8 horas, a una temperatura de 55°C, y se dejó enfriar a la temperatura ambiente. La reacción, se filtró, y los sólidos, se lavaron dos veces con acetona. El filtrado se concentró bajo la acción del vacío, se recogió en acetato de etilo, y las sales precipitadas, se filtraron. El filtrado se concentró bajo la acción del vacío, se recogió en cloruro de metileno, y se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(SiO₂, heptano:acetato de etilo 80:20 `peso/peso), para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color amarillo claro.

15

Ejemplo 52

5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona:

20

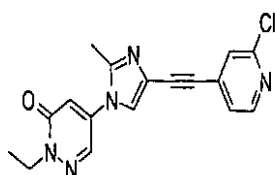


El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e = 339,1,340,6 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a, a partir de la 2-etil-5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona y 1-cloro-3-etinil-benceno.

25

Ejemplo 53

5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona:

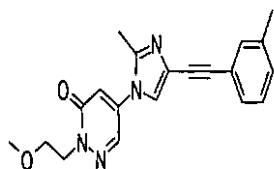


5 El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e = 339,1, 340,6 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 35, a partir de la 2-etil-5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona y 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina.

10

Ejemplo 54

2-(2-metoxi-etil)-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona:



15

a) El compuesto del epígrafe, un aceite viscoso de color amarillo, MS: m/e = 349,4 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a, a partir de la 2-(2-metoxi-etil)-5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona y 1-etinil-3-metil-benceno.

20 b) 2-(2-metoxi-etil)-5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un aceite de color amarillo claro, MS: m/e = 361,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23b, a partir de la 5-cloro-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona y 4-yodo-2-metil-1H-imidazol.

c) 5-cloro-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un aceite de color amarillo claro, se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23c, mediante tratamiento de la 2-(2-metoxi-etil)-5-metoxi-2H-piridazin-3-ona con oxicloruro de fósforo.

5 d) 2-(2-metoxi-etil)-5-metoxi-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23d, mediante hidrogenación de la 4-cloro-2-(2-metoxi-etil)-5-metoxi-2H-piridazin-3-ona.

e) 4-cloro-2-(2-metoxi-etil)-5-metoxi-2H-piridazin-3-ona:

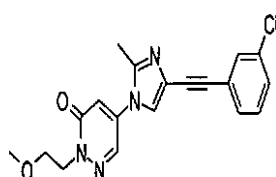
10 El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 219,1, 221,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23e, mediante tratamiento de la 4,5-dicloro-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona con metóxido sódico en metanol.

f) 4,5-dicloro-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona:

15 A una suspensión de 4,00 g (24,2 mmol) de 4,5-dicloro-2H-piridazin-3-ona y 6,70 g (48,5 mmol) de carbonato potásico en 40 ml de acetona, se le añadieron 4,55 ml (6,74 g, 48,5 mmol, 2 equivalentes) de 2-bromoetilmetiléter. La suspensión, se agitó durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a una temperatura de 55°C. A continuación, se añadió 1 ml (1,48 g, 10,6 mmol) de 2-bromoetilmetiléter y, la mezcla,
20 se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 24 horas. La reacción, se dejó entonces enfriar a la temperatura ambiente, se filtraron los sólidos y, éstos, se lavaron dos veces con acetato de etilo. El filtrado, se concentró bajo la acción del vacío, se recogió en cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(SiO₂, heptano:acetato de etilo 85:15 peso/peso), para
25 proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color blanco.

Ejemplo 55

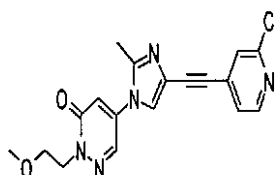
5 5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo, MS: m/e =
10 369,2,370,9 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a, a partir de la 5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona y 1-cloro-3-etinil-benceno.

Ejemplo 56

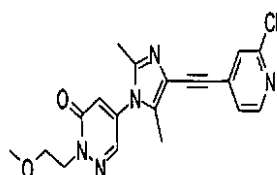
15 5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e =
370,1, 372,1 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del
20 ejemplo 35, a partir de la 5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona y 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina.

Ejemplo 57

5-[4-(2-Cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona:



a) El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color marrón claro, MS: $m/e = 384,2, 386,2 (M+H^+)$, se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 35, a partir de la 5-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona y 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina.

b) 5-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona:

El compuesto del epígrafe, un sólido ceroso de color amarillo claro, MS: $m/e = 375,2 (M+H^+)$, se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23b, a partir de la 5-cloro-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona y 4-yodo-2,5-dimetil-1H-imidazol.

Preparación de las composiciones farmacéuticas:

Ejemplo A

Las tabletas de la composición que se facilita a continuación, se producen de una forma convencional:

	<u>mg/tableta</u>
	Ingrediente activo..... 100
5	Lactosa en polvo..... 95
	Almidón de maíz blanco..... 35
	Polivinilpirrolidona..... 8
	Almidón carboximetilsódico..... 10
	Estearato magnésico..... 2
10	Peso total <u>250</u>

Ejemplo B

Las tabletas de la composición que se facilita a continuación, se producen de una forma convencional:

	<u>mg/tableta</u>
	Ingrediente activo..... 200
	Lactosa en polvo..... 100
	Almidón de maíz blanco..... 64
	Polivinilpirrolidona..... 12
20	Almidón carboximetilsódico..... 20
	Estearato magnésico..... 4
	Peso total <u>400</u>

25

Ejemplo C

Se producen cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/tableta</u>
Ingrediente activo.....	50
Lactosa cristalina.....	60
Celulosa microcristalina.....	34
5 Talco.....	5
Estearato magnésico.....	1
Peso total de la carga de la cápsula	<u>150</u>

El ingrediente activo, provisto de un tamaño de partícula apropiado, la lactosa
10 cristalina, y la celulosa microcristalina, se mezclan de una forma homogénea, entre
ellos, se tamizan y, a continuación de ello, se añaden, mezclándolos, talco y estearato
magnésico. La mezcla final, se carga en cápsulas de gelatina dura del tamaño
apropiado.

15

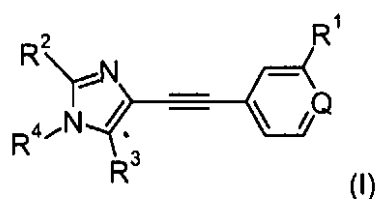
20

25

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general



en donde

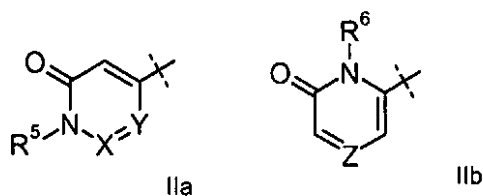
R¹ significa halógeno, alquiloC₁₋₆ ó alcoxiC₁₋₆;

R² significa alquiloC₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o alcoxialquiloC₁₋₆;

R³ significa hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ o alcoxialquilo;

Q significa -N= ó -CH=;

R⁴ es un grupo de la formula IIa ó IIb



en donde,

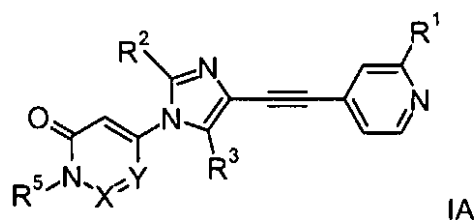
X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-(CO)O-alquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquiloC₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

HOJA MODIFICADA

2.- Un compuesto de la fórmula IA, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R¹ significa halógeno, alquiloC₁₋₆ ó alcoxiC₁₋₆;

R² significa alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, o alcoxialquiloC₁₋₆;

R³ significa hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ o alcoxialquilo;

X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-(CO)O-alquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0-3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquiloC₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3.- Un compuesto de la fórmula IA, según la reivindicación 2, en donde X e Y son -CH= y R¹ es halógeno.

4.- Un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 3, cuyos compuestos son:

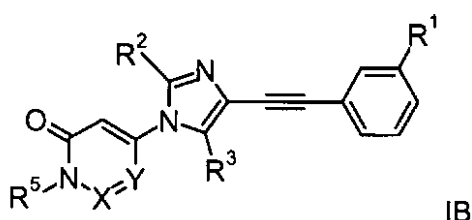
4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona, ó

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

HOJA MODIFICADA

5.- Un compuesto de la fórmula IB, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , o alcoxialquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

X, Y y Z son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde solamente una de X ó Y puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;
así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

6.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X e Y, son $-CH=$ y R^1 es halógeno.

7.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 6, cuyos compuestos son:

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona

HOJA MODIFICADA

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

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

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona ó

4-[4-(3-fluoro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

8.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X e Y son $-\text{CH}=\text{}$ y R^1 es alquilo C_{1-6} .

9.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 8, cuyos compuestos son

4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-metil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-etil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-(2-metoxi-etil)-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

etil éster del ácido [4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona, ó

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona.

10.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es $-\text{N}=\text{}$, Y es $-\text{CH}=\text{}$ y R^1 es halógeno.

HOJA MODIFICADA

11.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 10, cuyos compuestos son

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

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

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona ó

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona

12.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es -N=, Y es -CH= y R¹ es alquiloC₁₋₆.

13.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 12, cuyos compuestos son

2-metil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona

5-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

2-etil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona, ó

2-(2-metoxi-etil)-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona

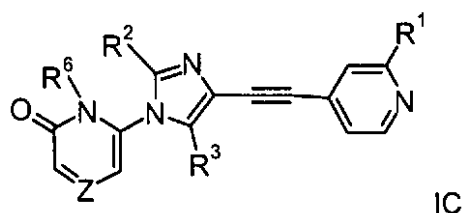
14.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es -CH=, Y es -N= y R¹ es alquiloC₁₋₆.

15.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 14, cuyo compuesto es

6-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona.

HOJA MODIFICADA

16.- Un compuesto de la fórmula IC abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R¹ significa halógeno, alquiloC₁₋₆ ó alcoxiC₁₋₆;

R² significa alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ o alcoxialquiloC₁₋₆;

R³ significa hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆ o alcoxialquilo;

X, Y y Z son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de X ó Y puede ser un átomo de nitrógeno;

R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-(CO)O-alquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'' y en donde m = 0-3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquiloC₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

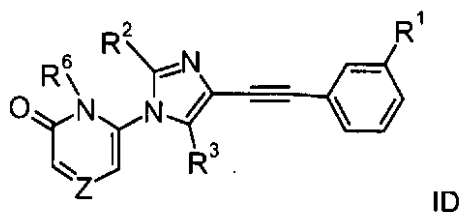
17.- Un compuesto de la fórmula IC según la reivindicación 16, en donde Z es -CH= y R¹ es halógeno.

18. Un compuesto de la fórmula IC según la reivindicación 17, cuyo compuesto es

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol.

HOJA MODIFICADA

19.- Un compuesto de la fórmula ID abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo;

X, Y y Z son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde solamente una de X ó Y puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 0-3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

20.- Un compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 19, en donde Z es $-CH=$ y R^1 es halógeno.

21.- Un compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 20, cuyos compuestos son

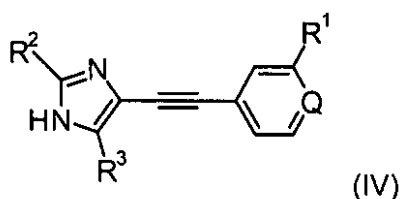
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol ó

6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

HOJA MODIFICADA

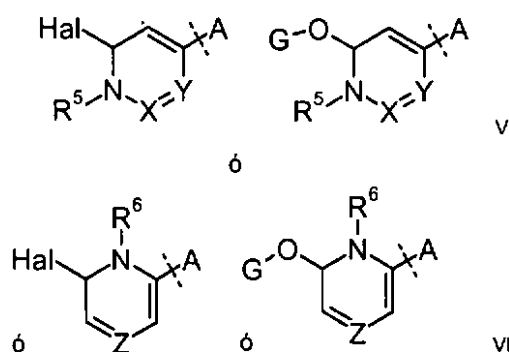
22. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, procedimiento que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde R^1 , R^2 , R^3 y Q tienen los significados proporcionados en la reivindicación 1,

con un compuesto protegido de las fórmulas



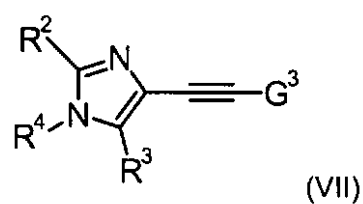
en donde A es halógeno, trifluorometanosulfoniloxi (OSO_2CF_3), trimetilestannilo, tributilestannilo, ó $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$, en donde R^a puede ser tanto hidrógeno como alquilo C_{1-6} , o bien ambos grupos R^a pueden encontrarse unidos conjuntamente para formar un anillo de 5 – 6 miembros (dioxolano ó dioxano), G es hidrógeno ó un grupo O-protector apropiado que comprende trimetilsilioximetilo (SEM), metoximetilo (MOM) ó alilo, Hal es cloro ó flúor, el cual puede transformarse en un grupo GO mediante procedimientos conocidos, G es hidrógeno o un grupo N-protector adecuado que comprende al

HOJA MODIFICADA

tert-butiloxycarbonilo (Boc), 2,5-dimetilpirrol, bencilo, benzoilo, acetilo ó ftalimidilo,

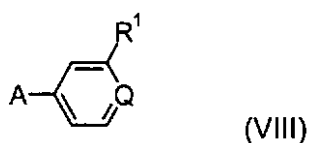
y desprotegiendo los compuestos obtenidos, ó

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



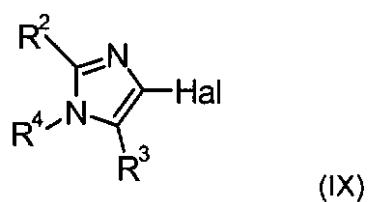
en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y G³ es hidrógeno ó trialquilsililo,

con un compuesto de la fórmula VIII



en donde R¹ y Q tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1 y A tiene el significado como está definido en la variante del procedimiento a), ó

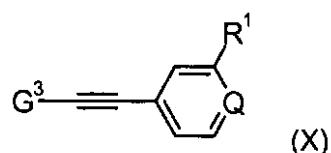
(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX



en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1 y Hal es halógeno, comprendiendo bromo ó yodo,

HOJA MODIFICADA

con un compuesto de la fórmula X



en donde R^1 y Q tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1 y G^3 es hidrógeno ó trialquilsililo, y, en caso deseado

convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

23.- Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y la prevención de trastornos mediatizados por los receptores mGluR5.

24.- Un medicamento según la reivindicación 23 para el tratamiento y la prevención de trastornos neurológicos agudos y / o crónicos, seleccionados de entre la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, el dolor, la dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adicción (drogas, opioides, nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y la vejiga hiperactiva.

25.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

HOJA MODIFICADA

26.- El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, el dolor, la dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adicción (drogas, opioides, nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y la vejiga hiperactiva.

27.- El uso según la reivindicación 26, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención del síndrome X frágil, la depresión, la enfermedad de Parkinson y la discinesia inducida por L—dopa.

28.- La invención tal y como se ha descrito anteriormente.

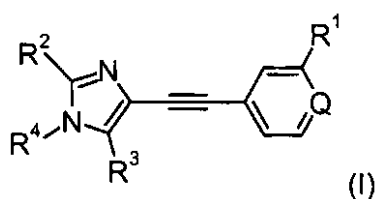
HOJA MODIFICADA

**TRADUCCIÓN CAPÍTULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general

5



en donde

R¹, significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

10

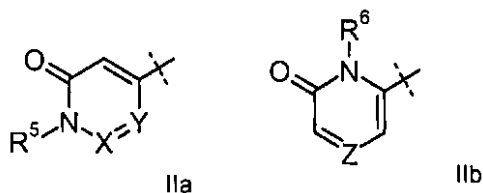
R², significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;

R³, significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

Q, significa ó -N= ó -CH=;

R⁴, es un grupo de la formula IIa ó IIb

15



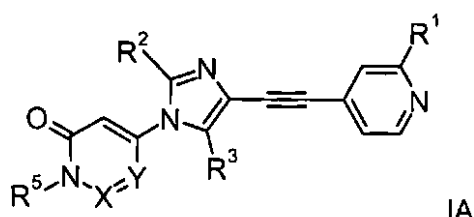
en donde,

X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

20 R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, -(CH₂)_m-(CO)O-alquilo inferior, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquilo inferior, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

2.- Un compuesto de la fórmula IA, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



5 en donde

R¹, significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

R², significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;

R³, significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

10 X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, -(CH₂)ₘ-(CO)O-alquilo inferior, -(CH₂)ₘ-S(O)₂-alquilo inferior, -(CH₂)ₘ-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,

15 así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3.- Un compuesto de la fórmula IA, según la reivindicación 2, en donde, X e Y, son -CH=, y R¹, es halógeno.

4.- Un compuesto de la fórmula IA, según la reivindicación 3, cuyos compuestos son:

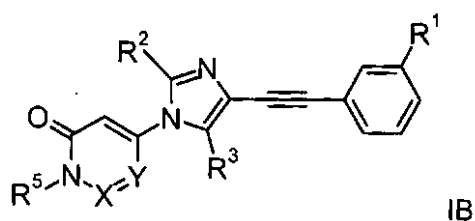
20 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona, ó

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

5.- Un compuesto de la fórmula IB, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1

25



en donde

R^1 , significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

5 R^2 , significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;

R^3 , significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, 10 hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior, así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

6.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 2, en donde, X e Y, 15 son $-CH=$, y R^1 , es halógeno.

7.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 6, cuyos compuestos son

- 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona
- 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona
- 20 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona
- 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona
- 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona
- 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona
- 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-
ona ó

4-[4-(3-fluoro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

8.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 5, en donde, X e Y,
5 son $-CH=$, y R^1 , es alquilo inferior.

9.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 8, cuyos
compuestos son

4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-metil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

10 1-etil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-(2-metoxi-etil)-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

éster acético del ácido [4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-
1-il]-acético

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona

15 4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona, ó

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona.

10.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 5, en donde, X
es $-N=$, e Y es $-CH=$, y R^1 es halógeno.

11.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 10, cuyos
20 compuestos son

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

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

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona ó

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona

25 12.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 5, en donde, X
es $-N=$, e Y es $-CH=$, y R^1 es alquilo inferior.

13.- Un compuesto se la fórmula IB, según la reivindicación 12, cuyos
compuestos son

2-metil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona

5-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

2-etil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona, ó

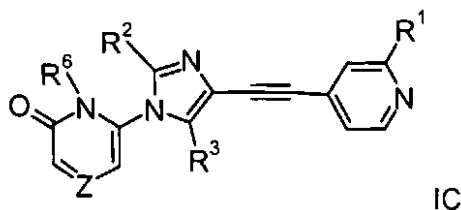
2-(2-metoxi-etil)-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona

5 14.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 5, en donde, X es $-\text{CH}=\text{}$, e Y es $-\text{N}=\text{}$, y R^1 es alquilo inferior.

15.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 14, cuyo compuesto es

6-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona.

10 16.- Un compuesto de la fórmula IC, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1,



15 en donde

R^1 , significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

R^2 , significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;

R^3 , significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

20 X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-\text{CH}=\text{}$ ó $-\text{N}=\text{}$; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,

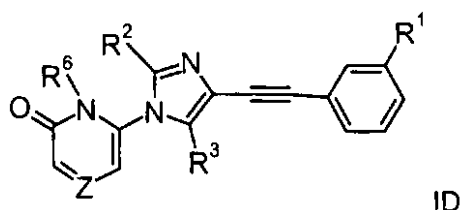
25 así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

17.- Un compuesto de la fórmula IC, según la reivindicación 16, en donde, X e Y, son $-\text{CH}=\text{}$, y R^1 , es halógeno.

18. Un compuesto de la fórmula IC, según la reivindicación 17, cuyo compuesto es

5 6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol.

19.- Un compuesto de la fórmula ID, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



10

en donde

R^1 , significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

R^2 , significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;

R^3 , significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

15 X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-\text{CH}=\text{}$ ó $-\text{N}=\text{}$; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de
20 una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior,
así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

20.- Un compuesto de la fórmula ID, según la reivindicación 19, en donde, X e Y, son $-\text{CH}=\text{}$, y R^1 , es halógeno.

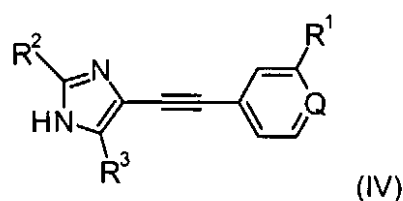
21.- Un compuesto de la fórmula ID, según la reivindicación 20, cuyos
25 compuestos son

6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol ó

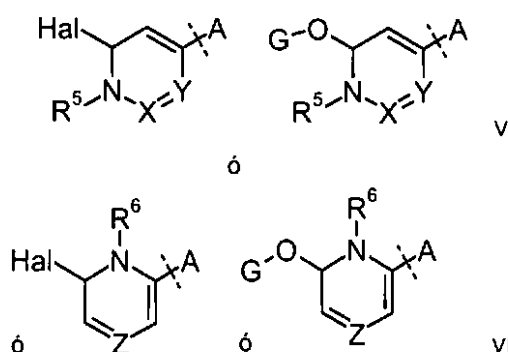
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

22. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, procedimiento éste, el cual comprende

(d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



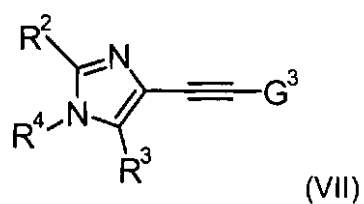
en donde, R^1 , R^2 , R^3 y Q, tienen los significados proporcionados en la reivindicación 1, con un compuesto protegido de las fórmulas



en donde, A, es halógeno ó trifluorometanosulfonilo (OSO₂CF₃), trimetilestannilo, tributilestannilo, ó -B(OR^a)₂, en donde, R^a, puede ser tanto hidrógeno, como alquilo inferior, o bien ambos grupos R^a, pueden encontrarse unidos, conjuntamente, para formar un anillo de 5 – 6 miembros (dioxolano ó dioxano), G, es hidrógeno ó un grupo O-protector, apropiado, que comprende al trimetilsilioximetilo (SEM) ó al metoximetilo (MOM) ó alilo, o por el estilo, Hal, de una forma preferible, es cloro ó flúor, el cual puede transformarse en un grupo GO, mediante procedimientos conocidos, G, es hidrógeno o un grupo N-protector, que comprende al tert.-butiloxicarbonilo (Boc), 2,5-dimetilpirrolo), bencilo, benzoílo, acetilo ó ftalimidilo,

y desprotegiendo un compuesto de la fórmula VII

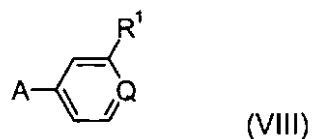
(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



5

en donde, R², R³ y R⁴, tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y G³, es hidrógeno ó trialquilsililo,

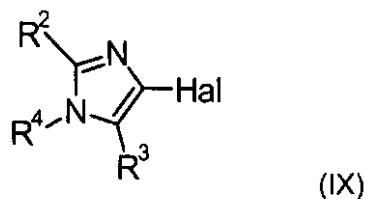
con un compuesto de la fórmula VIII



10

en donde, R¹, A y Q, tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1, ó

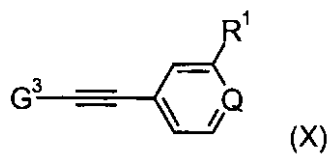
(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX



15

en donde, R², R³ y R⁴, tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1, y Hal, es halógeno, de una forma preferible, bromo ó yodo,

con un compuesto de la fórmula X



20

en donde, R^1 , y Q, tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1, y G^3 , es hidrógeno ó trialquilsililo, y, en caso deseado

convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 23.- Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y la prevención de trastornos mediatizados por los receptores mGluR5.

24.- Un medicamento, según la reivindicación 23, para el tratamiento y la
10 prevención de trastornos neurológicos agudos y / o crónicos, seleccionados de entre la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, el dolor, la dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adición (drogas, opioides,
15 nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y la vejiga hiperactiva.

25.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos mediatizados por el receptor mGluR5.

20 26.- El uso de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia,
25 la ansiedad, la depresión, el dolor, la dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adición (drogas, opioides, nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y la vejiga hiperactiva.

27.- El uso, según la reivindicación 26, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y la prevención del síndrome X frágil, la depresión, la enfermedad de Parkinson y la discinesia inducida por L—dopa.

28.- La invención, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba.



No. 11-164352- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 17:33:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

1

☒ Indicación que se solicita una PCT

43

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes.

2

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita 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 TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐