



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N° 05-123374

54 TÍTULO DERIVADOS DE IMIDAZOL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR DE GLUTAMATO'

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 403/04

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 10124474 **URGENTE** Folios: 129
 Fecha (Envío): 2005-12-05 17:52:167
 Formato: 011 PCT-PATENT 379 ASE NACI 411 PRESEMIAC
 Dependencia: 1020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 19 - Enero - 06

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 jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º
Bogotá Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre Buettelmann Bernd Ceccarelli Simona Maria Jaeschke Georg
Kolczewski Sabine Porter Richard Hugh Philip y Vieira Enc

Dirección Amseiweg 10 79650 Schopfheim Unterer Rheinweg 82 CH 4057
Basel Eulerstrasse 82 CH-4051 Basel Schillerstrasse 35 79618 Rheinfelden
Herrenweg 34 CH-4153 Reinach y Lindenstrasse 9 CH-4402 Frenkendorf

Nacionalidad o Domicilio Alemania y Suiza

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2004/006111

Fecha 07/06/04

Publicación Internacional No WO 2004/111040 A1

Fecha 23/12/04

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE IMIDAZOL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 403/04 ; A61K 31/44393³¹/496 A61P 27/08

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

12/06/03

03012290 7

⑨

Comprobante de Pago No 05 88.692

Fecha 17.11.05

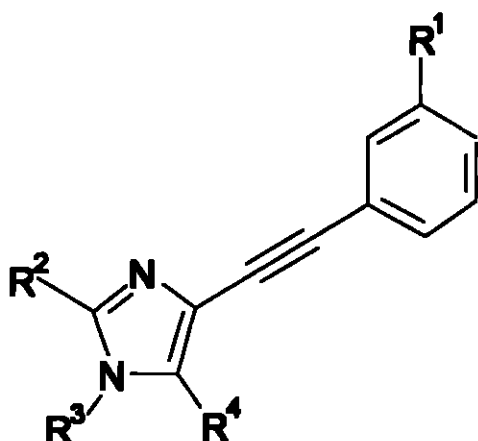
10

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)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones)
- ☒ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del 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 con su traducción Publicación con su traducción Capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de las modificaciones a las reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE ALICIA LLORENA RICAURTE

FIRMA

CC 39 690 713

TP 53.215

ANEXO

Los documentos que acreditan 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 las sociedades peticionarias, que facultan a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se están 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

TP 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, confiendo 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 publico

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario publico

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

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

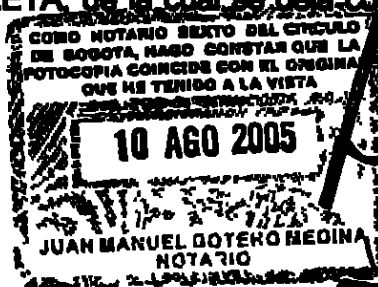
10 Firma

Fdo firma ilegible

Ruedi Eggs

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

Bogotá 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Unicoechea
Maria Mercedes Unicoechea T
 Traductora Juramentada
 Resolucion 10607/81 Minjusticia

7

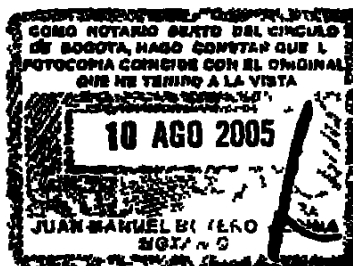
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

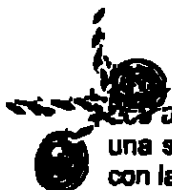
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
2004 SET -3 P 12 12

Henry Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





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
designare 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 creyeren 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 Bogotá 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 11th day of August 2005
F Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

5

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

Sulza
Basilea

{ss

Ho 17 de Agosto de 2004 compareció
Fridolin Klausner y Denise Strebel
quien conozco y de quien consta que firmó el anterior documento
y quien rápidamente juramentado declaró y dijo que
él es titular del poder/mandatario
de F H FIMANN LA ROCHE AG la compañía
nombrada en el documento que antecede una
sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Sulza domiciliada en la
ciudad de Basilea Sulza legalmente constituida
para un período de duración que aún no ha
terminado que ejerce su objeto social conforme a
las leyes de Sulza que el declarante está autorizado
por dicha Compañía para conferir este poder que el
sello estampado por él al fin 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 Sulza 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

On this 17th day of August 2004
personally Fridolin Klausner and Denise Strebel
came both Swiss citizens and Swiss residents,
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
Sulza 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

Notary Public (Notario Publico)

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

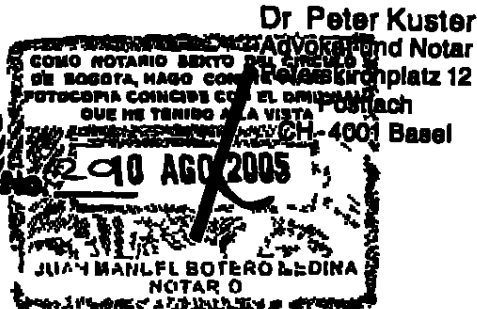
[Signature]
Notar

17 08 2004

2 Fr

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot.



1 0 0 1 1 4 1 5 1 A 77 UNSSC)

Document (official) 777

2 is signed by

3 in his/hc 107

4 mid cut held by the seal of the

Classified 18. Aug 2004

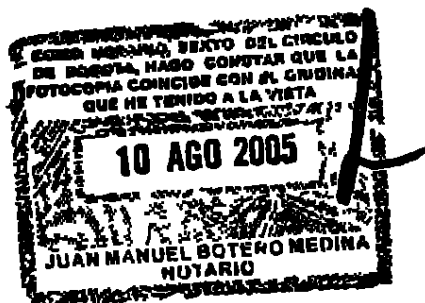
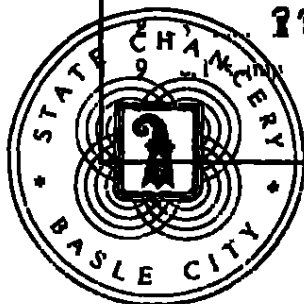
5. **ה'תש"ח (1947) - פתח תקוה**

67

7 JUL 68 09 51 AM Canton of Basel Stadt

1135 / 11376

10 Signature



FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Rayni
Technologies S.A.
Calle 10 No. 100, Zona Industrial, San José, Costa Rica

7

Expediente No		05123374	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		
Observaciones Sobre con Arte Gráfica			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006111
A CLASIFICACION DE MATERIA		
IPC 7 C07D403/04 C07D401/04 C07D405/04 C07D417/14 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/497 A61P25/28		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 C07D A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, Dato BEILSTEIN, Dato WPI, Dato CHEM ABS,		
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 02/46166 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 de Junio de 2002 (2002 06-13) reivindicaciones 1, 24, 34, 44	1-21
Y	WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J, VERNIER JEAN MICHEL (US), CUBE ROWENA V (US), VARN) 8 de Marzo de 2001 (2001 03-08) reivindicaciones 1 55 60	1-21
Y	WO 99/02497 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH HECKENDRORN ROLAND (CH) AUBERSON YVES () 21 de Enero de 1999 (1999-01-21) reivindicaciones 1, 3, 7, 12	1-21
----- -/-		
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.		☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
Categorías especiales de documentos citados A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O* documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios P* documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		T* documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X* documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y* documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica Z* documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
7 de Septiembre de 2004		16/09/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel No (+31 70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax No (+31 70) 340-3016		Funcionario autorizado Wörth C

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)
Folios 8 expuestos
Folios 9 y 10 torcidos
C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006111
C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	GASPARINI F y sus col "2 METIL-6 (FENILETINIL) PIRIDINA (MPEP) UN ANTAGONISTA POTENTE, SELECTIVO Y SISTEMICAMENTE ACTIVO DEL RECEPTOR MGLU5" NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS OXFORD GB vol 38, No 10 Octubre 1999 (1999-10, páginas 1493 1503, XP001032948 ISSN 0028-3908 Figura 1	1 21
A	SPOOREN W P J M y sus col "Novedosos antagonistas alostéricos arrojan luz sobre los receptores mglu5 y enfermedades desordenes SNC TRENDS IN PHARMACOLOGY SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE GB vol 22, No 7, 1 de Julio de 2001 (2001 07-01), páginas 331-337, XP004247865 ISSN 0165-6147 figura 2	1-21
A	— WO 02/08205 A (KRENITSKY PHARMACEUTICALS INC BEAUCHAMP LILIA (US), KELLEY JAMES L () 31 de Enero de 2002 (2002 01-31) reivindicación 1	1 21

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006111

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0246166	A 13-06-2002	AU 2950702 A 13-06-2002 BE 107277 A 27-02-2004 BR 0115871 A 23-10-2003 CA 2430698 A1 13-06-2002 CN 1473060 T 23-02-2004 CZ 20031795 A3 14-01-2004 WO 0246166 A1 13-06-2002 EP 1349839 A1 08-10-2003 HU 0400570 A2 29-06-2004 JP 2004520292 T 03-07-2004 NO 20032503 A 03-06-2003 SK 8402003 A3 03-04-2004 US 2003208982 A1 06-11-2003 US 2003725070 A1 04-12-2003 US 2002128263 A1 12-09-2002	
WO 0116121	A 02-03-2001	AU 6948200 A 20-03-2001 CA 2363524 A1 08-03-2001 EP 1214303 A1 19-06-2002 JP 2003508990 T 04-03-2003 WO 0116121 A1 08-03-2001 US 2003055247 A1 20-03-2003	
WO 9002407	A 21-01-1999	AU 732973 B2 04-10-2001 AU 8974308 A 08-02-1999 BR 9511685 A 19-09-2000 CA 2295678 A1 21-01-1999 CN 1262676 T 09-08-2000 WO 9902407 A2 21-01-1999 EP 0098459 A2 10-05-2000 HU 0004225 A2 28-05-2001 ID 23859 A 25-05-2000 JP 3481208 B2 22-12-2003 JP 200 500504 T 24-07-2001 NO 20000124 A 02-03-2000 NZ 502210 A 26-07-2002 PL 343865 A1 10-04-2001 RJ 2203889 C2 10-05-2003 SK 232000 A3 12-06-2000 TR 200000050 T2 21-06-2000 TW 544448 B 01-08-2003 US 6056957 B1 02-12-2003 ZA 9806137 A 22-01-1999	
WO 0208205	A 31-01-2002	AU 7357401 A 05-02-2002 CA 2416442 A1 31-01-2002 EP 1303495 A1 23-04-2003 JP 200404386 T 12-02-2004 WO 0208205 A1 31-01-2002 US 2004087739 A1 06-05-2004	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/04 C07D401/04 C07D405/04 C07D417/14 A61K31/4439
A61K31/496 A61K31/497 A61P25/28

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)

IPC 7 C07D A61K

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 BEILSTEIN Data WPI Data CHEM ABS 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 02/46166 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 June 2002 (2002-06-13) claims 1 24 34 44	1-21
Y	WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J VERNIER JEAN MICHEL (US) CUBE ROWENA V (US) VARN) 8 March 2001 (2001-03-08) claims 1 55 60	1-21
Y	WO 99/02497 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH HECKENDORN ROLAND (CH) AUBERSON YVES () 21 January 1999 (1999-01-21) claims 1 3 7 12	1-21
	— / —	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 relating 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
- Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 2004

Date of mailing of the international search report

16/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5816 Patenplein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wörth C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006111

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GASPARINI F ET AL 2-METHYL-6-(PHENYLETHYNYL)-PYRIDINE (MPEP) A POTENT SELECTIVE AND SYSTEMICALLY ACTIVE MGLU5 RECEPTOR ANTAGONIST NEUROPHARMACOLOGY PERGAMON PRESS OXFORD GB vol 38 no 10 October 1999 (1999-10) pages 1493-1503 XP001032948 ISSN 0028-3908 figure 1	1-21
A	SPOOREN W P J M ET AL "Novel allosteric antagonists shed light on mglu5 receptors and CNS disorders TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES ELSEVIER TRENDS JOURNAL CAMBRIDGE GB vol 22 no 7 1 July 2001 (2001-07-01) pages 331-337, XP004247865 ISSN 0165-6147 figure 2	1-21
A	WO 02/08205 A (KRENITSKY PHARMACEUTICALS INC BEAUCHAMP LILIA (US) KELLEY JAMES L () 31 January 2002 (2002-01-31) claim 1	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/006111

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0246166	A	13-06-2002	AU 2956702 A	18-06-2002
			BE 107877 A	27-02-2004
			BR 0115871 A	28-10-2003
			CA 2430696 A1	13-06-2002
			CN 1478080 T	25-02-2004
			CZ 20031795 A3	14-01-2004
			WO 0246166 A1	13-06-2002
			EP 1349839 A1	08-10-2003
			HU 0400570 A2	28-06-2004
			JP 2004520292 T	08-07-2004
			NO 20032503 A	03-06-2003
			SK 8402003 A3	06-04-2004
			US 2003208082 A1	06-11-2003
			US 2003225070 A1	04-12-2003
			US 2002128263 A1	12-09-2002
WO 0116121	A	08-03-2001	AU 6948200 A	26-03-2001
			CA 2383524 A1	08-03-2001
			EP 1214303 A1	19-06-2002
			JP 2003508390 T	04-03-2003
			WO 0116121 A1	08-03-2001
			US 2003055247 A1	20-03-2003
WO 9902497	A	21-01-1999	AU 738973 B2	04-10-2001
			AU 8974398 A	08-02-1999
			BR 9811685 A	19-09-2000
			CA 2295678 A1	21-01-1999
			CN 1262676 T	09-08-2000
			WO 9902497 A2	21-01-1999
			EP 0998459 A2	10-05-2000
			HU 0004225 A2	28-05-2001
			ID 23889 A	25-05-2000
			JP 3481208 B2	22-12-2003
			JP 2001509504 T	24-07-2001
			NO 20000124 A	02-03-2000
			NZ 502210 A	26-07-2002
			PL 343865 A1	10-09-2001
			RU 2203889 C2	10-05-2003
			SK 232000 A3	12-06-2000
			TR 200000059 T2	21-06-2000
			TW 544448 B	01-08-2003
			US 6656957 B1	02-12-2003
			ZA 9806137 A	22-01-1999
WO 0208205	A	31-01-2002	AU 7357401 A	05-02-2002
			CA 2416442 A1	31-01-2002
			EP 1303495 A1	23-04-2003
			JP 2004504386 T	12-02-2004
			WO 0208205 A1	31-01-2002
			US 2004087789 A1	06-05-2004

13

16

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

23 de Diciembre de 2004 (23 12 2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/111040 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 403/04,
401/04, 405/04 417/14 A61K 31/4439 31/496, 31/497
A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP2004/006111

(22) Fecha de Registro Internacional 7 de Junio de 2004
(07 06.2004)

(25) Idioma de registro INGLES

(26) Idioma de Publicación INGLES

(30) Información de Prioridad
03012290 7 12 de Junio 2003 (12 06.2003) EP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto
Estado Unidos) F HOFFMANN LA ROCHE AG
[CH/CH] Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores e

(75) Inventores/solicitantes (para los Estados Unidos
únicamente) BUETTELMAHN Bernd [DE/DE]
Amsehweg 10 79650 Schopfheim (DE). CECCARELLI,
Simona, Maria [IT/CH] Offenburgstrasse 29 Ch-4057
Basel (CH). JAESCHKE, Georg [DE/CH] Eulerstrasse 82
CH-4051 Basel (CH) KOLCZEWSKI, Sabine [DE/DE]
Schillerstrasse 35 79618 Rheinfelden (CH). Porter
Richard Hugh Phillip [GB/CH] Herrenweg 34, CH-4153
Reinach (CH). Vielra Eric [CH/CH] Lindenstrasse 9 CH
4402 Frenkendorf (CH).

(74) Agente BRAUN Axel Grenzacherstrasse 124, CH
4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible) AE,
AG AL, AM AT AU AZ, BA BB BG BR, BW BY
BZ, CA, CH CN CO CR CU CZ, DE, DK, DM DZ, EC,
EE, EG ES FI GB GD GE, GH GM HR, HU ID IL,
IN IS, JP KE, KG KP KR KZ, LC, LK, LR, LS LT LU
LV MA MD MG MK MN MW MX MZ, NA NI NO
NZ, OM PG PH PL, PT RO RU SC, SD SE, SG SK,
SL, SY TJ TM TN TR TT TZ, UA, UG US UZ, VC,
VN YU ZA ZM ZW

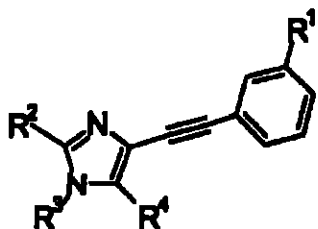
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible)
ARIPO (BW GH GM KE, LS MW MZ, SD SL, SZ,
TZ, UG ZM ZW), euroasiática (AM AZ BY KG KZ,
MD RU TJ TM) europea (AT BE, BG CH CY CZ DE,
DK EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU IE, IT LU MC, NL,
PL, PT RO, SE, SI, SK TR) OAPI (BF BJ CF CG CI
CM GA GN GQ, GW ML, MR, NE, SN TD TG).

Publicado

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título "DERIVADOS DE IMIDAZOL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR DE GLUTAMATO"



(57) Resumen La presente invención se refiere a derivados de imidazol de
la fórmula general(1) en la que R¹ R² R³ Y R⁴ tienen los significados
definidos en la descripción así como a sales farmacéuticamente aceptables
de los mismos y a procesos de obtención de los mismos. La invención se
refiere además al uso de dichos derivados de imidazol para la fabricación de
medicamentos y a medicamentos que los contienen para la prevención o el
tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR5 por ejemplo
los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o
para el tratamiento del dolor agudo y crónico

2
15

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
358, RUE DE LA FÉDÉRATION
CH-1067 GENEVE 26
SUISSE

(43) International Publication Date
23 December 2004 (23 12 2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/111040 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 403/04
401/04, 405/04 417/14, A61K 31/4439 31/496 31/497
A61P 25/28

VIEIRA Eric [CH/CH] Lindenstrasse 9 CH-4402
Frenkendorf (CH).

(21) International Application Number

PCT/BP2004/006111

(74) Agent BRAUN Axel Grenzacherstrasse 124 CH-4070
Basel (CH)

(22) International Filing Date 7 June 2004 (07 06 2004)

(81) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of national protection available) AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data 03012290 7 12 June 2003 (12 06 2003) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

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

(72) Inventors and

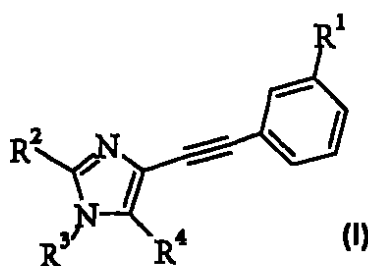
(75) Inventors/Applicants (for US only) BUEFTING MANN
Bernd [DE/DE] Amselweg 10 79650 Schopfheim
(DE) CHCLARETII Simona Maria [IT/CH] Offen-
burgerstrasse 29 CH-4057 Basel (CH) JAKSCHKE,
Georg [DE/CH] Eulerstrasse 82 CH-4051 Basel (CH)
KOCLEWSKI Sabine [DE/DE] Schillerstrasse 35
79618 Rheinfelden (DE) PORTER Richard, Hugh
Philip [GB/CH] Herrenweg 34, CH-4153 Reinach (CH)

Published

— with international search report

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

(54) Title HETEROARYL-SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AS GLUCAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract The present invention relates to imidazole derivatives of the general formula (I) wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in the specification as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof and to processes for the preparation thereof. The invention also relates to the use of said imidazole derivatives for the preparation of medicaments and to medicaments containing them for the prevention or the treatment of mGluR5 receptor mediated disorders such as acute and/or chronic neurological disorders in particular anxiety or for the treatment of chronic and acute pain.

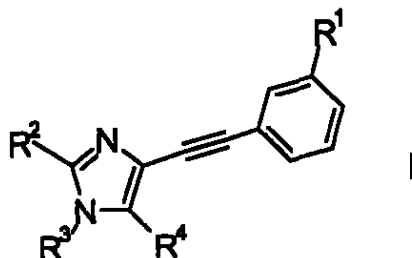
WO 2004/111040 A1

18

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

1 Un compuesto de la fórmula general



5

en la que

R¹ significa halogeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃, CF₂H, OCF₃, OCF₂H o ciano

R² significa alquilo inferior,

10 R³ significa heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, (alquilo inferior)-halógeno, ciano, alcoxi inferior, NR R' ' o por

15 1-morfolinilo o por

1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido por (CH₂)₀₋₁OR o por piperidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)₀₋₁OR o por

20 tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por

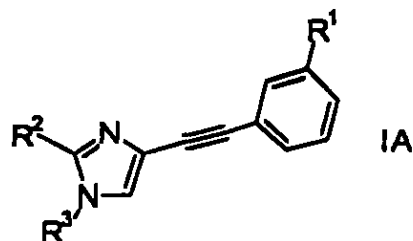
piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo

R es hidrogeno, alquilo inferior o (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo

25 R', R' ' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo o (CH₂)₁₋₂-OR,

R¹ es hidrógeno, C(O)H o CH₂R en el que R es hidrógeno, OH alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂ así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

5 2 Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula general



en la que

10 R¹ significa halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃ o ciano

R² significa alquilo inferior

R³ significa heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, (alquilo inferior)-halógeno, ciano, NR'R'' o por 1-morfolinilo o por

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)₀₋₁OR o por piperidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)₀₋₁OR o por 1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por

20 piperazinilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior o (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo

R es hidrógeno alquilo inferior o (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo

R', R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo

interior, $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo o $(CH_2)_{1,2}OR$
asi como las sales farmaceuticamente aceptables de los
mismos

3 Un compuesto de la fórmula I segun la reivindicación
5 1, en la que R^1 es cloro o ciano

4 Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación
3, en la que R^3 es pirimidin-2-ilo sin sustituir o susti-
tuido

5 Un compuesto de la fórmula I segun la reivindicacion
10 4 en la que el compuesto es

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluor-
metil-pirimidina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-
15 rimidina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-
rimidina o

3-[1-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-
benzonitrilo

20 6 Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación
3, en la que R^3 es piridin-2-ilo sin sustituir o sustituido

7 Un compuesto de la fórmula I segun la reivindicación
6 en la que los compuestos son

3-[2-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
25 benzonitrilo,

3-[2-metil-1-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-
iletinil]-benzonitrilo,

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

- benzonitrilo,
- 3-[2-metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
benzonitrilo,
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-pi-
5 ridina,
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluor-
metil-piridina,
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-pi-
ridina,
- 10 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-
ridina,
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-pi-
ridina,
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-
15 ridina
- 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-
ridina o
- 4-[6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-
2-il]-tiomorfolina
- 20 8 Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación
3, en la que R³ es piridin-3-ilo sin sustituir o sustituido
- 9 Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación
8, en la que los compuestos son
- 2- cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-
25 il]-piridina o
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-
ridina

22

22

- 51 -

10 Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R³ es piridazinilo o pirazinilo que pueden estar sustituidos o sin sustituir

11 Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 10, en la que los compuestos son

5- [4- (3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-piridazina,

3- [4- (3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina o

10 2- [4- (3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina

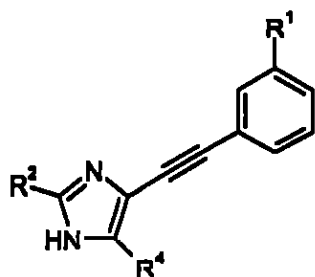
12 Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3 en la que R³ es furan-3-ilo

13 Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 12 en la que el compuesto es

15 5- (3-cloro-feniletinil)-1-furan-3-il-2-metil-1H-imidazol

14 Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I ya definido en las reivindicaciones de 1 a 13, dicho proceso consiste en

20 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



(II)

en la que R¹, R² y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

25 con un compuesto de la fórmula III

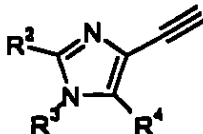
24



en la que R^3 tiene los significados definidos en la reivindicación 1 y Z es halogeno o $B(OH)_2$, o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV

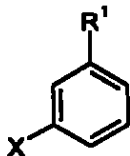
5



(IV)

en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

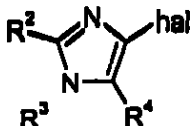
10 con un compuesto de la fórmula V



(V)

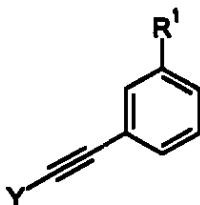
en la que R^1 tiene los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno o

15 (c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI



(VI)

en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y hal es halógeno,
20 con un compuesto de la formula VII

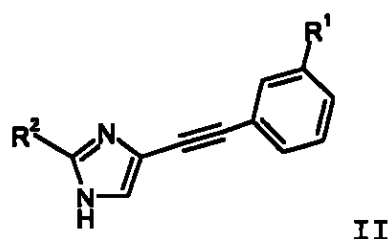


(VII)

en la que R¹ tiene el significado definido en la reivindicación 1 e Y es trimetilsililo o hidrógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

5 15 Un proceso de obtención de un compuesto de la
fórmula I ya definido en las reivindicaciones de 1 a 13,
dicho proceso consiste en

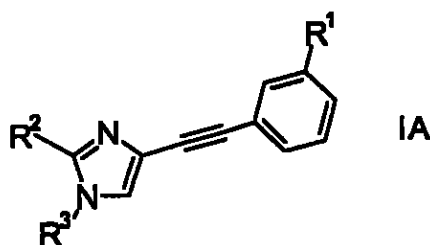
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



en la que R^3 tiene los significados definidos antes y Z es
15 halógeno o $B(OH)_2$
para obtener un compuesto de la fórmula

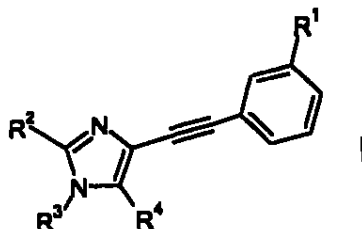


en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la
20 reivindicación 1 y Hal es cloro o flúor y,
si se desea, cuando R^4 es distinto de hidrógeno,

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IA con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



5

en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y, si se desea,

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

10 16 Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5

15 17 Un medicamento según la reivindicación 16 para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad o para el tratamiento del dolor agudo y crónico

20 18 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 así como su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades

19 El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 así como su sal farmacéuticamente

- 55 -

aceptable para la fabricación de medicamentos destinados al
tratamiento y prevención de trastornos mediados por el
receptor de mGluR5

20 El uso según la reivindicación 19 para la
5 fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y
prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en
particular la ansiedad y al tratamiento del dolor agudo y
crónico

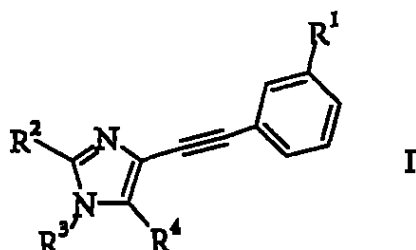
10 21 La invención descrita anteriormente

26

26

Claims

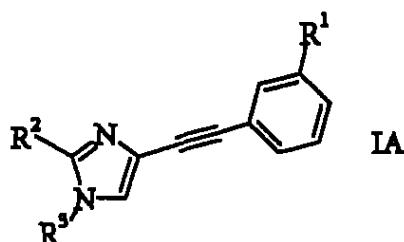
1 A compound of the general formula



wherein

- 5 R^1 signifies halogen, lower alkyl, lower alkoxy, CF_3 , CF_2H , OCF_3 , OCF_2H , or cyano,
 R^2 signifies lower alkyl,
 R^3 signifies heteroaryl which is optionally substituted by one two or three
substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl,
cycloalkyl, lower alkyl-halogen, cyano, lower alkoxy, $NR'R''$ or by
10 1-morpholinyl, or by
1-pyrrolidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_{0,1}OR$, or by
piperidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_{0,1}OR$, or by
thiomorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl or 1,1-dioxo-thiomorpholinyl or by
piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl or $(CH_2)_{0,1}$ -cycloalkyl,
15 R is hydrogen, lower alkyl or $(CH_2)_{0,1}$ -cycloalkyl,
 R', R'' are independently from each other hydrogen, lower alkyl, $(CH_2)_{0,1}$ -cycloalkyl or
 $(CH_2)_{1,2}OR$,
 R^4 is hydrogen, $C(O)H$, or CH_2R^5 wherein R^5 is hydrogen, OH , C_1-C_8 -alkyl, C_3-C_{12} -
cycloalkyl,
20 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof

2 A compound according to claim 1 of the general formula



wherein

- R^1 signifies halogen, lower alkyl, lower alkoxy, CF_3 or cyano,

- R² signifies lower alkyl,
 R³ signifies heteroaryl, which is optionally substituted by one, two or three substituents, selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, lower alkyl-halogen, cyano, NR'R' or by
 5 1 morpholinyl or by
 1-pyrrolidinyl, optionally substituted by (CH₂)_{0,1}OR, or by
 piperidinyl optionally substituted by (CH₂)_{0,1}OR, or by
 1,1-dioxo-thiomorpholinyl or by
 piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl or (CH₂)_{0,1}-cycloalkyl,
 10 R is hydrogen, lower alkyl or (CH₂)_{0,1}-cycloalkyl,
 R', R' are independently from each other hydrogen, lower alkyl, (CH₂)_{0,1}-cycloalkyl or (CH₂)_{1,2}OR
 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof

- 3 A compound of formula I in accordance with claim 1 wherein R¹ is chloro or
 15 cyano

- 4 A compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is unsubstituted or substituted pyrimidin-2-yl

- 5 A compound of formula I in accordance with claim 4, wherein the compound is

- 2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-pyrimidine,
 20 2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-4-trifluoromethyl-pyrimidine,
 2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-4-methyl-pyrimidine,
 2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-5-fluoro-pyrimidine or
 3-[1-(4-methoxy-pyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-benzonitrile

- 25 6 A compound of formula I in accordance with claim 3, wherein R³ is unsubstituted or substituted pyridin-2-yl

- 7 A compound of formula I in accordance with claim 6, wherein the compounds are

- 30 3-[2-methyl-1-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-benzonitrile,
 3-[2-methyl-1-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-benzonitrile,
 3-[2-methyl-1-(5-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-benzonitrile,
 3-[2-methyl-1-(4-methyl-pyridin-2-yl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-benzonitrile,
 2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-6-methyl-pyridine,

2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-6-trifluoromethyl-pyridine,
 2-[4-(3-chloro phenylethynyl) 2 methyl-imidazol-1-yl]-5 methyl-pyridine,
 3-[4-(3-chloro phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-5-fluoro-pyridine,
 2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-5-methyl-pyridine,
 5 2-[4-(3-chloro phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-4 methyl-pyridine,
 3-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl]-5-fluoro-pyridine or
 4-[6-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2 methyl-imidazol 1-yl]-pyridin-2-yl]-
 thiomorpholine

10 8 A compound of formula I in accordance with claim 3, wherein R³ is
 unsubstituted or substituted pyridin-3-yl

9 A compound of formula I in accordance with claim 8 wherein the compounds
 are

15 2-chloro-5-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2 methyl imidazol-1-yl]-pyridine or
 2-[4-(3-chloro-phenylethynyl) 2-methyl-imidazol-1-yl] 4-methyl-pyridine

10 A compound of formula I in accordance with claim 3, wherein R³ is pyridaziny
 or pyraziny which may be substituted or unsubstituted.

20

11 A compound of formula I in accordance with claim 10, wherein the compounds
 are

5-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1 yl]-3-methyl-pyridazine,
 3-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2 methyl-imidazol 1-yl]-6-methyl-pyridazine or
 25 2-[4-(3-chloro-phenylethynyl) 2-methyl-imidazol-1-yl]-pyrazine.

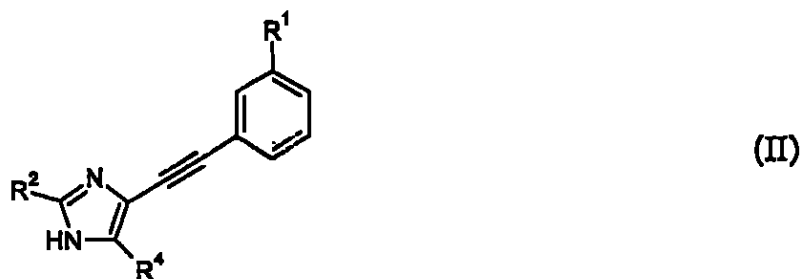
12 A compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is
 furan-3-yl

30 13 A compound of formula I in accordance with claim 12, wherein the compound
 is

5-(3 chloro phenylethynyl)-1-furan-3-yl-2-methyl-1H-imidazole

14 A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 to 13,
 35 which process comprises

(a) reacting a compound of formula II



wherein R^1 , R^2 and R^4 have the meanings as defined in claim 1,

with a compound of formula III



5 wherein R^3 has the meanings as defined in claim 1 and Z is halogen or $B(OH)_2$ or

(b) reacting a compound of formula IV



wherein R^2 , R^3 and R^4 have the meanings as defined in claim 1

with a compound of formula V



wherein R^1 has the meanings as defined in claim 1 and X is halogen, or

(c) reacting a compound of formula VI



wherein R^2 , R^3 and R^4 have the meanings as defined in claim 1 and hal is halogen,

15 with a compound of formula VII

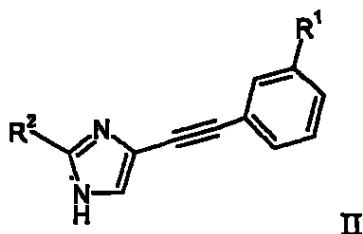


wherein R^1 has the meaning as defined in claim 1 and Y is trimethylsilyl or hydrogen, and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts

5

15 A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 to 13, which process comprises

a) reacting a compound of formula

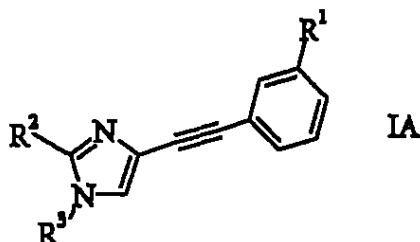


10 with a compound of formula



wherein R^3 has the meanings as defined above and Z is halogen or $B(OH)_2$

to a compound of formula

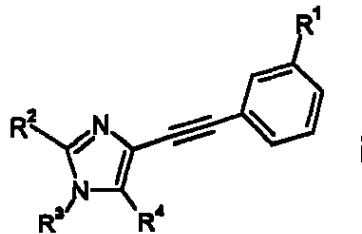


15 wherein R^1 , R^2 and R^3 are as described in claim 1 and Hal is chloro or fluoro, and if desired, when R^4 is other than hydrogen,

b) reacting the compound of formula IA with a compound of formula



to a compound of formula



wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as described in claim 1, and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts

- 5 16 A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 13 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders

- 17 A medicament according to claim 16 for the treatment and prevention of acute and/or chronic neurological disorders in particular anxiety or for the treatment of
10 chronic and acute pain

- 18 A compound in accordance with any one of claims 1 to 13 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of diseases

- 19 The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 13 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the
15 treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders

- 20 The use according to claim 19 for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of acute and/or chronic neurological disorders, in particular anxiety, or for the treatment of chronic and acute pain

- 21 The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21758	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No PCT/EP2004/006111	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07 06 2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12.06 2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D403/04 C07D401/04 C07D405/04, C07D417/14 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/497 A61P25/28		
Solicitante F HOFFMANN LA ROCHE AG		

1	Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2	Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas incluyendo esta carátula
3	Este reporte también es acompañado por ANEXOS que comprenden.
a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>8</u> hojas, como sigue:	
☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)	
☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.	
b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) <u> </u> que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello únicamente en una forma legible en computador como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)	

4	Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems
☒ Casilla No. I ☐ Casilla No. II ☐ Casilla No. III ☐ Casilla No IV ☒ Casilla No V ☐ Casilla No VI ☒ Casilla No VII ☐ Casilla No VIII Bases del reporte Prioridad No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial Falta de unidad de invención Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación Ciertos documentos citados Ciertos defectos en la solicitud internacional Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	

Fecha de presentación de la demanda 13 12 2004	Fecha de terminación de este reporte 06 05 2005
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0 Tx 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Wörth, C Teléfono No +49 89 2399-8726

1
35

Casilla No. I Bases del reporte

- 1 Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3 y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

- 2 Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)

Descripción, Páginas

2-28 como se presentaron originalmente
1 radicada el 04.04.2005 con carta de 31.03.2005

Reivindicaciones, No.

1 21 radicada el 04.04.2005 con carta de 31.03.2005

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

- 3 ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones Nos.
☐ los dibujos hojas/figuras
☐ listado de secuencia (*especificar*)
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

- 4 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones Nos.
☐ los dibujos hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (*especificar*)
☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*)

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones	1	21
	No	Reivindicaciones		
Nivel Inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones	1	21
	No	Reivindicaciones		
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones	1	21
	No	Reivindicaciones		

2 Citaciones y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Casilla No VII Algunos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional ha sido anotada

ver hoja separada

1 Re Item I (Bases del Reporte)

Se hace referencia a los siguientes documentos

- D1 WO 02/46166 (HOFFMANN LA ROCHE) Junio 13 de 2002 (2002-06-13)
- D2 WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J VERNIER JEAN MICHEL (US), CUBE ROWENA V (US) VARN) Marzo 8 de 2001 (2001-03-08)
- D3 WO 99/02497 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMMMBH, HECKENDORN ROLAND (CH) AUBERSON YVES () Enero 21 de 1991 (199-01-21)
- D4 GASPARINI ET AL. "2-METHYL-6-(PHENYLETHYNYL)-PYRIDINE (MPEP), A POTENT SELECTIVE AND SYSTEMICALLY ACTIVE MGLU5 RECEPTOR AGONIST" NEUROPHARMACOLOGY PERGAMON PRESS OXFORD, GB vol. 38 no 10, Octubre de 1999 (1999-10) páginas 1493-1503 XP001032948 ISSN 0028-3908
- D5 SPOOREN W P J M ET AL. "Novel allosteric antagonists shed light on mglu5 receptors and CNS disorders" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB vol. 22, no 7 Julio 1 de 2001 (2001-07-01) páginas 331-337 XP004247865 ISSN 0165-6147
- D6 WO 02/08205 A (KRENTITSKY PHARMACEUTICALS INC, BEAUCHAMP LILIA (US) KELLEY JAMES L () Enero 31 de 2002 (2002-01-31)

Con la carta del 31 03.2005 el Solicitante remitió

- una página enmendada, en donde el documento D1 ha sido citado de acuerdo con los requerimientos de la Regla 5 1(a)(ii) PCT

- un juego de reivindicaciones enmendadas en donde

a) los términos "alquilo inferior" "heteroanilo" y "cicloalquilo" en la reivindicación 1 han sido enmendados con base en la descripción de las páginas 3 y 4

b) las reivindicaciones 17 y 20 han sido enmendadas de acuerdo con la página 13 líneas 27-28 de la descripción.

Los requerimientos del Art 19 PCT se cumplen.

30

2. Re Item V (*Declaración razonada con respecto a la novedad, mérito inventivo y aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que soportan tal declaración*)

La presente solicitud internacional se relaciona con derivados de imidazol-etnil-fenilo que son antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico 5a (mGluR5a) útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por mGluR5 tales como procesos degenerativos en el CNS o ansiedad y dolor

2.1 Novedad

El objeto de la reivindicación 1 difiere de

- D1 en vista de el patrón de sustitución de la parte imidazol (ver e.g. presente R³ y el R²² correspondiente en la reivindicación 24 en D1)
- D3 en vista del presente grupo fenilo en lugar de un anillo piridina
- D4-D6 en vista del grupo imidazol presente

Con respecto a D2, el objeto de la presente reivindicación 1 se considera como una selección de compuestos sobre el rango de compuestos revelados en D2. Aunque el presente núcleo imidazol-etnil-fenilo se superpone con la definición del grupo A-L-B en D2, no se revela específicamente tal imidazol-etnil-fenilo, dejando solo el patrón de sustitución específico representado por R¹-R⁴ presentes

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 2-15 es novedoso

Los requerimientos de novedad se cumplen.

2.2 Mérito Inventivo

El documento D1 se considera presentemente como la técnica previa más cercana. Este documento revela antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico R5

En vista de este documento el problema a ser resuelto puede ser considerado como la provisión de compuestos adicionales que tienen la misma actividad que los revelados en D1

La solución proporcionada consiste en derivados de imidazol-etnil-fenilo de acuerdo con la reivindicación 1

El problema se considera como resuelto a la luz de los datos farmacológicos de la página 15 de la descripción.

Se considera que la solución proporcionada involucra un mérito inventivo en vista de la selectividad inesperadamente aumentada de los compuestos reivindicados para el receptor mGluR5 versus el receptor GABA, produciendo un perfil de efecto secundario superior como se ejemplificó en la carta del Solicitante de fecha 31 03 2005

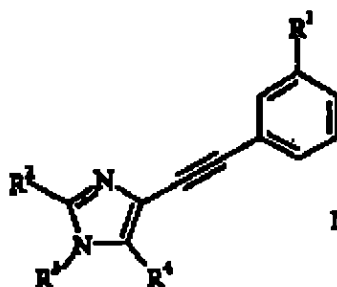
Los datos comparativos realizados representan la comparación con la técnica previa estructuralmente más cercana disponible

Los requerimientos del mérito inventivo se cumplen.

3 Re Item VII (Ciertos defectos en la solicitud internacional)

3.1 La reivindicación 21 contiene una referencia a la descripción y/o los dibujos. De acuerdo con la Regla 6.2(a) PCT las reivindicaciones no deben contener tales referencias excepto cuando es absolutamente necesario que no es el caso aquí.

La presente invención se relaciona con derivados de imidazol de formula general



en donde

R¹ significa halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃, CF₂H, OCF₃, OCF₂H, o ciano

R² significa alquilo inferior,

R³ significa heteroarilo que está opcionalmente substituido por uno dos o tres sustituyentes seleccionado del grupo consistente de halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, alquilo inferior- halógeno, ciano, alcoxi inferior, NR'R'' o por

1-morfolinilo, o por

1-pirrolidinilo, opcionalmente substituido por (CH₂)₀-₁OR, o por piperidinilo, opcionalmente substituido por (CH₂)₀-₁OR, o por

tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo, o por

piperazinilo, opcionalmente substituido por alquilo inferior o (CH₂)₀-₁-cicloalquilo,

R es hidrógeno, alquilo inferior o (CH₂)₀-₁-cicloalquilo

R', R'' son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo inferior, (CH₂)₀-₁-cicloalquilo o (CH₂)₁-₂-OR,

R⁴ es hidrógeno C(O)H, CH₂R⁵, en donde R⁵ es hidrógeno, OH, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₁₂,

Sol Internacional No PCT/EP2004/006111

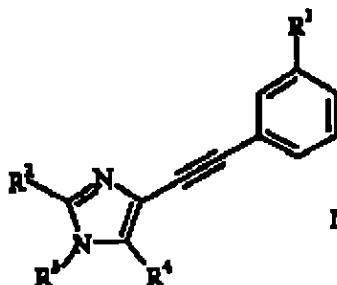
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

WO 02/46166 cuyo solicitante es el propietario, ya revela derivados de imidazol sustituido como antagonistas de mGluR₅

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

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de formula general I son antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico. Los compuestos de formula I se diferencian por tener propiedades terapéuticas valiosas. Se pueden usar en el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR₅

1 Un compuesto de formula general



en donde

R¹ significa halógeno, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, CF₃, CF₂H, OCF₃, OCF₂H, o ciano,

R² significa alquilo-C₁-C₆,

R³ significa heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente substituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo consistente de halógeno, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, alquilo-C₁-C₆-halógeno, ciano, alcoxi-C₁-C₆, NR'R'' o por

1-morfolinilo o por

1-pirrolidinilo, opcionalmente substituido por (CH₂)₀-₁OR, o por piperidinilo, opcionalmente substituido por (CH₂)₀-₁OR, o por

tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o por

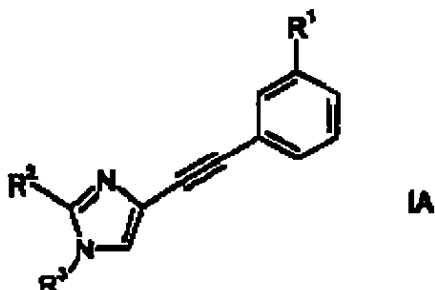
piperazinilo, opcionalmente substituido por alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)₀-₁-cicloalquilo-C₃-C₆

R es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)₀-₁-cicloalquilo-C₃-C₆,

R', R'' son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, (CH₂)₀-₁-cicloalquilo-C₃-C₆ o (CH₂)₁-₂-OR,

R⁴ es hidrógeno, C(O)H, CH₂R⁵, en donde R⁵ es hidrógeno, OH, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₁₂, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de formula general IA



en donde

R¹ significa halógeno, alquilo-C₁-C₆, alcoxí-C₁-C₆, CF₃, o ciano,

R² significa alquilo-C₁-C₆,

R³ significa heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo consistente de halógeno, alquilo-C₁-C₆, alquilo-C₁-C₆-halógeno, ciano, NR'R'' o por

1-morfolinilo, o por

1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido por (CH₂)₀₋₁OR, o por piperidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)₀₋₁OR, o por

1 1-dioxo-tiomorfolinilo, o por

piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo-C₃-C₆,

R es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo-C₃-C₆,

R', R'' son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo-C₃-C₆ o (CH₂)₁₋₂-OR

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

3 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es cloro o ciano

4 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³ es pirimidin-2-ilo no sustituido o sustituido

5 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto es

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluorometil-pirimidina

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-pirimidina o

3-[1-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,

6 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³ es piridin-2-ilo no sustituido o sustituido

7 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los compuestos son

3-[2-metil-1-(6-fenil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-il-letinil]-benzonitrilo,

3-[2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,

25

3- [2-metil-1- (5-metil-piridin-2-il) -1H-imidazol-4-iletinil] -benzonitrilo,

3- [2-metil-1- (4-metil-piridin-2-il) -1H-imidazol-4-iletinil] -benzonitrilo,

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

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

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

3- [4- (3-cloro-feniletinil) -2-metil-imidazol-1-il] -5-fluoro-piridina,

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

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

3- [4- (3-cloro-feniletinil) -2-metil-imidazol-1-il] -5-fluoro-piridina, o

4- {6- [4- (3-cloro-feniletinil) -2-metil-imidazol-1-il] -piridin-2-il} -tiomorfolina

8 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³ es piridin-3-ilo no sustituido o sustituido

9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde los compuestos son

2-cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina, o

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

10 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³ es piridazinilo o pirazinilo que pueden estar sustituidos o no sustituidos

11 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 13 en donde los compuestos son

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-piridazina,

3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina o

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina

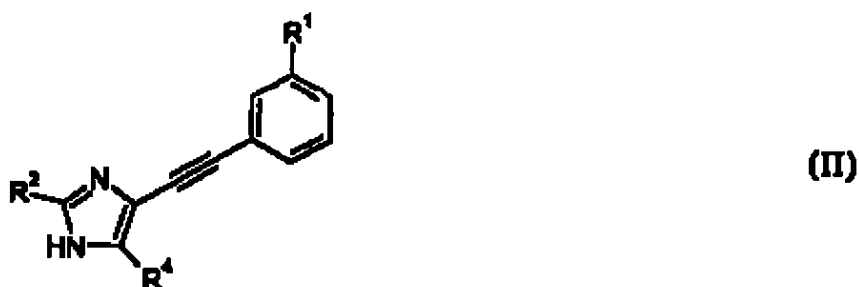
12 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³ es furan-3-ilo

13 Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es

5-(3-cloro-feniletinil)-1-furan-3-il-metil-1H-imidazol

14 Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I como se definió en las reivindicaciones 1 a 13 cuyo proceso comprende

(a) la reacción de un compuesto de formula II



en donde R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1

con un compuesto de formula III



en donde R^3 tiene los significados como se definieron en la reivindicación 1 y Z es halógeno o $B(OH)_2$, o

(b) la reacción de un compuesto de formula IV



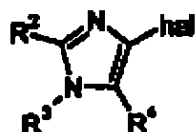
en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1

con un compuesto de formula V



en donde R^1 tiene los significados como se definieron en la reivindicación 1, y X es halógeno, o

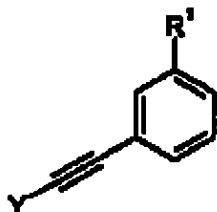
(c) la reacción de un compuesto de formula VI



(VI)

en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados como se definieron en la reivindicación 1, y hal es halógeno,

con un compuesto de formula VII



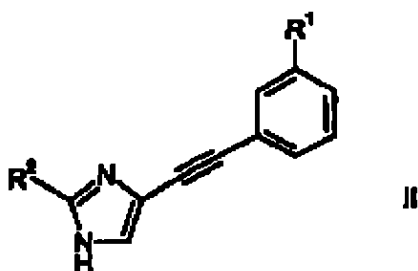
(VII)

en donde R¹ tiene el significado como se definió en la reivindicación 1, y Y es trimetilsililo o hidrógeno, y si se desea,

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

15 Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I como se definió en las reivindicaciones 1 a 13, cuyo proceso comprende

a) la reacción de un compuesto de formula

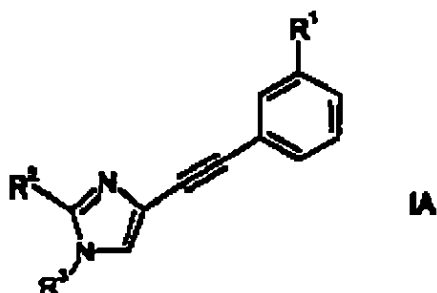


con un compuesto de formula



en donde R^3 tiene los significados como se definieron anteriormente y Z es halógeno o $B(OH)_2$,

a un compuesto de formula



en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se describieron en la reivindicación 1, y Hal es cloro o fluoro, y

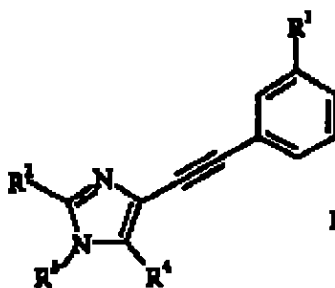
si se desea cuando R^4 es diferente de hidrógeno,

a) la reacción del compuesto de formula IA con un compuesto de formula



a un compuesto de formula

-37-



en donde R¹ R² y R³ son como se describieron anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

16 Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se reivindicaron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y prevención de los trastornos mediados por el receptor mGluR5

17 Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16, para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular, la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico o agudo, o para el tratamiento de incontinencia urinaria

18 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, así como también su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades

19 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 así como también su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5

20 El uso de acuerdo con la reivindicación 19, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y

prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, o para el tratamiento de incontinencia urinaria

21 La invención como se ha descrito hasta aquí

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 21758	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No PCT/EP2004/006111	International filing date (day/month/year) 07 06 2004	Priority date (day/month/year) 12 06 2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D403/04 C07D401/04 C07D405/04 C07D417/14 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/497 A61P25/28		
Applicant F HOFFMANN LA ROCHE AG et al		
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 6 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 8 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 807 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 and/or tables related thereto in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)		
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No I Basis of the opinion ☐ 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 13 12 2004	Date of completion of this report 06 05 2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx 523658 epmu d Fax +49 89 2399 4485	Authorized Officer Wörth C Telephone No +49 89 2399-8726 	

51

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2004/006111

Box No | 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 unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 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

2-28	as originally filed
1	received on 04.04.2005 with letter of 31.03.2005

Claims, Numbers

1-21	received on 04.04.2005 with letter of 31.03.2005
------	--

☐ a sequence listing and/or any related table(s) 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 they have been considered to go beyond the disclosure as filed as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))
- ☐ the description pages
 - ☐ the claims Nos
 - ☐ the drawings sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* If item 4 applies some or all of these sheets may be marked superseded

51

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No
PCT/EP2004/006111

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	1 21
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1 21
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 21
	No	Claims	

2

Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Box No VII

Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted

see separate sheet

52

1 Re Item I (*Basis of the report*)

Reference is made to the following documents

- D1 WO 02/46166 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 June 2002 (2002 06 13)
- D2 WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J VERNIER JEAN MICHEL (US) CUBE ROWENA V (US) VARN) 8 March 2001 (2001 03 08)
- D3 WO 99/02497 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH HECKENDORN ROLAND (CH) AUBERSON YVES () 21 January 1999 (1999 01 21)
- D4 GASPARINI F ET AL 2 METHYL 6 (PHENYLETHYNYL) PYRIDINE (MPEP) A POTENT SELECTIVE ANDSYSTEMICALLY ACTIVE MGLU5 RECEPTOR ANTAGONIST NEUROPHARMACOLOGY PERGAMON PRESS OXFORD GB vol 38 no 10 October 1999 (1999 10) pages 1493 1503 XP001032948 ISSN 0028 3908
- D5 SPOOREN W P J M ET AL Novel allosteric antagonists shed light on mglu5 receptors and CNS disorders TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES ELSEVIER TRENDS JOURNAL CAMBRIDGE GB vol 22 no 7 1 July 2001 (2001 07 01) pages 331 337 XP004247865 ISSN 0165 6147
- D6 WO 02/08205 A (KRENITSKY PHARMACEUTICALS INC BEAUCHAMP LILIA (US) KELLEY JAMES L () 31 January 2002 (2002 01 31)

With letter dated 31 03 2005 the Applicant submitted

an amended page 1 wherein document D1 has been cited according to the requirements of Rule 5 1(a)(ii) PCT

an amended set of claims wherein

- a) the terms lower alkyl heteroaryl and cycloalkyl in claim 1 have been amended based on the description pages 3 and 4
- b) claims 17 and 20 have been amended according to page 13 lines 27 28 of the description

The requirements of Art 19 PCT are fulfilled

2 Re Item V (*Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement*)

The present international application relates to imidazol ethynyl phenyl derivatives being metabotropic glutamate receptor 5a (mGluR5a) antagonists useful in the treatment of mGluR5 mediated diseases such as degenerative processes in the CNS or anxiety and pain

2.1 Novelty

The subject matter of claim 1 differs from

D1 in view of the substitution pattern of the imidazole part (see e.g. present R³ and corresponding R²² in claim 24 in D1)

D3 in view of the present phenyl group instead of a pyridine ring

D4 D6 in view of the present imidazole group

With respect to D2 the subject matter of present claim 1 is considered as a selection of compounds over the range of compounds disclosed in D2. Although the present imidazol ethynyl phenyl core overlaps with the definition of the A L B group in D2 no such imidazol ethynyl phenyl is specifically disclosed left alone the specific substitution pattern represented by present R¹ R⁴

The subject matter of claims 2-15 is novel by consequence

The requirements of novelty are fulfilled

2.2 Inventive step

Document D1 is presently considered as closest prior art. This document discloses antagonists of the metabotropic glutamate receptor R5

In view of this document the problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds having the same activity as those disclosed in D1

The solution provided consists in imidazole ethynyl phenyl derivatives according to claim 1

The problem is considered as being solved in the light of the pharmacological data on page 15 of the specification

The provided solution is considered as involving an inventive step in view of the **unexpectedly increased selectivity** of the claimed compounds for the mGluR5 receptor versus the GABA receptor yielding in a superior side effect profile as exemplified in the Applicant's letter dated 31 03 2005

The comparative data performed represent the comparison with the structurally closest prior art available

The requirements of inventive step are fulfilled

3 Re Item VII (*Certain defects in the international application*)

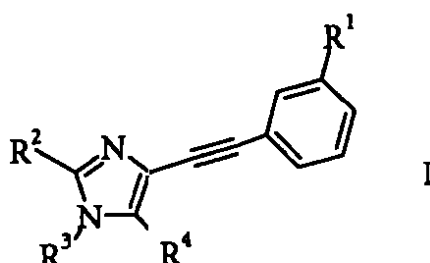
- 3.1 Claim 21 contains a reference to the description and/or the drawings. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

International Appl No PCT/EP2004/006111

56

1

The present invention relates to imidazole derivatives of the general formula



wherein

- R¹ signifies halogen lower alkyl lower alkoxy CF₃ CF₂H OCF₃ OCF₂H or cyano
- 5 R² signifies lower alkyl
- R³ signifies heteroaryl, which is optionally substituted by one two or three substituents selected from the group consisting of halogen lower alkyl cycloalkyl lower alkyl-halogen cyano lower alkoxy NR R or by
- 1 morpholinyl or by
- 10 1 pyrrolidinyl optionally substituted by (CH₂)₀₋₁OR or by
- piperidinyl optionally substituted by (CH₂)₀₋₁OR or by
- thiomorpholinyl 1 oxo-thiomorpholinyl or 1,1 dioxo thiomorpholinyl or by
- piperazinyl optionally substituted by lower alkyl or (CH₂)₀₋₁ cycloalkyl
- R is hydrogen lower alkyl or (CH₂)₀₋₁ cycloalkyl,
- 15 R, R are independently from each other hydrogen lower alkyl (CH₂)₀₋₁ cycloalkyl or (CH₂)₁₋₂ OR
- R⁴ is hydrogen C(O)H or CH₂R⁵ wherein R⁵ is hydrogen OH C₁-C₆-alkyl C₃-C₁₂ cycloalkyl

as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof

- 20 WO 02/46166 of which the Applicant is proprietor already discloses substituted imidazole derivatives as mGluR₅ antagonists

Nevertheless the compounds of the instant invention surprisingly shown less side effects than the compounds of the prior art

- It has now surprisingly been found that the compounds of general formula I are
- 25 metabotropic glutamate receptor antagonists Compounds of formula I are distinguished by having valuable therapeutic properties They can be used in the treatment or prevention of mGluR₅ receptor mediated disorders

VB/IG 31 03 2005

AMENDED SHEET

04 04 2005

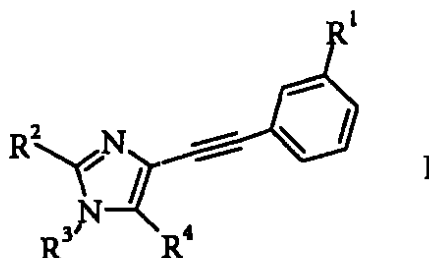
57

International Appl No PCT/EP2004/006111

29

Amended claims 21758

1 A compound of the general formula



wherein

R¹ signifies halogen C₁-C₆-alkyl C₁ C₆ alkoxy CF₃ CF₂H OCF₃ OCF₂H or cyano,R² signifies C₁ C₆ alkyl

R³ signifies 5 or 6 membered heteroaryl which is optionally substituted by one two or three substituents selected from the group consisting of halogen C₁-C₆ alkyl C₃ C₆-cycloalkyl C₁ C₆ alkyl halogen cyano C₁ C₆ alkoxy NR R or by
1 morpholinyl or by

1 pyrrolidinyl optionally substituted by (CH₂)_{0,1}OR or bypiperidinyl optionally substituted by (CH₂)_{0,1}OR or by

thiomorpholinyl 1 oxo thiomorpholinyl or 1,1 dioxo-thiomorpholinyl or by

piperazinyl optionally substituted by C₁ C₆ alkyl or (CH₂)_{0,1}-C₃ C₆ cycloalkylR is hydrogen C₁ C₆ alkyl or (CH₂)_{0,1} C₃ C₆ cycloalkyl

R R are independently from each other hydrogen C₁ C₆ alkyl (CH₂)_{0,1}-C₃ C₆ cycloalkyl or
(CH₂)_{1,2} OR

R⁴ is hydrogen C(O)H or CH₂R⁵ wherein R⁵ is hydrogen OH C₁ C₆ alkyl C₃-C₁₂ cycloalkyl
as well as pharmaceutically acceptable salts thereof

2 A compound according to claim 1 of the general formula

VB/IG 31 03 2005

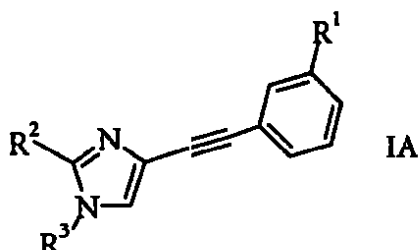
AMENDED SHEET

04-04-2005

58

International Appl No PCT/EP2004/006111

30



wherein

R¹ signifies halogen C₁-C₆ alkyl C₁ C₆ alkoxy CF₃ or cyanoR² signifies C₁ C₆ alkylR³ signifies 5 or 6 membered heteroaryl which is optionally substituted by one two or three substituents selected from the group consisting of halogen C₁ C₆-alkyl C₁ C₆-alkyl-halogen cyano NR R or by

1 morpholinyl or by

1 pyrrolidinyl optionally substituted by (CH₂)₀₋₁OR or bypiperidinyl optionally substituted by (CH₂)₀₋₁OR or by

1,1-dioxo-thiomorpholinyl or by

piperazinyl optionally substituted by C₁ C₆ alkyl or (CH₂)₀₋₁ C₃ C₆ cycloalkylR is hydrogen C₁ C₆ alkyl or (CH₂)₀₋₁ C₃ C₆ cycloalkyl,R R are independently from each other hydrogen C₁ C₆ alkyl (CH₂)₀₋₁ C₃-C₆ cycloalkyl or (CH₂)₁₋₂OR

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof

3 A compound of formula I in accordance with claim 1 wherein R¹ is chloro or cyano4 A compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is unsubstituted or substituted pyrimidin-2-yl

5 A compound of formula I in accordance with claim 4 wherein the compound is

2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl] pyrimidine

2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-yl] 4-trifluoromethyl pyrimidine

VB/IG 31.03.2005

International Appl No PCT/EP2004/006111

31

2 [4-(3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1 yl] 4 methyl pyrimidine
2 [4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl-imidazol 1 yl] 5 fluoro pyrimidine or
3-[1-(4 methoxy pyrimidin-2 yl) 2 methyl 1H-imidazol 4 ylethynyl] benzonitrile

6 A compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is unsubstituted or substituted pyridin 2 yl

7 A compound of formula I in accordance with claim 6 wherein the compounds are
3 [2 methyl 1 (6 methyl-pyridin 2 yl) 1H imidazol 4-ylethynyl] benzonitrile
3 [2 methyl 1 (6 trifluoromethyl pyridin 2 yl) 1H imidazol 4-ylethynyl] benzonitrile
3 [2 methyl 1 (5 methyl pyridin 2 yl) 1H imidazol 4 ylethynyl] benzonitrile
3-[2 methyl 1 (4 methyl-pyridin 2 yl) 1H imidazol 4 ylethynyl] benzonitrile
2-[4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1 yl]-6 methyl pyridine
2 [4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1-yl] 6 trifluoromethyl pyridine
2 [4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1 yl] 5 methyl pyridine
3 [4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol-1 yl] 5 fluoro pyridine
2 [4 (3-chloro phenylethynyl)-2 methyl imidazol 1 yl] 5 methyl pyridine
2 [4 (3-chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1 yl]-4 methyl pyridine
3 [4-(3 chloro phenylethynyl) 2 methyl-imidazol 1-yl] 5 fluoro pyridine or
4 {6 [4-(3 chloro-phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1 yl] pyridin 2 yl} thiomorpholine

8 A compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is unsubstituted or substituted pyridin 3 yl

9 A compound of formula I in accordance with claim 8 wherein the compounds are
2 chloro-5 [4 (3 chloro-phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1 yl] pyridine or
2 [4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1 yl] 4 methyl pyridine

10 A compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is pyridazinyl or pyrazinyl which may be substituted or unsubstituted

VB/IG 31 03 2005

60

International Appl No PCT/EP2004/006111

32

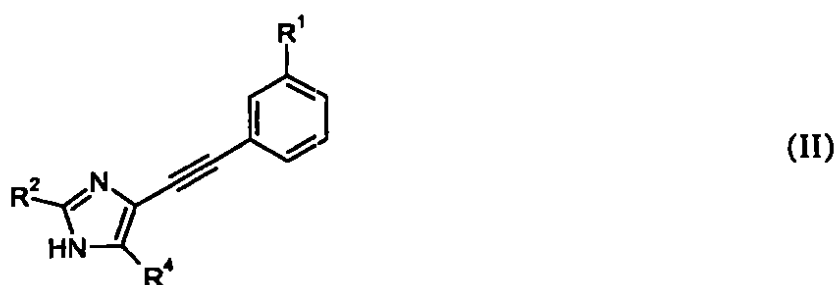
11 A compound of formula I in accordance with claim 10 wherein the compounds are
 5 [4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol-1 yl]-3 methyl pyridazine
 3 [4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1 yl] 6 methyl-pyridazine or
 2 [4 (3 chloro phenylethynyl) 2 methyl imidazol 1-yl] pyrazine

12 A compound of formula I in accordance with claim 3 wherein R³ is
 furan 3 yl

13 A compound of formula I in accordance with claim 12 wherein the compound is
 5 (3 chloro phenylethynyl) 1-furan 3 yl-2 methyl 1H imidazole

14 A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 to 13 which
 process comprises

(a) reacting a compound of formula II



wherein R¹ R² and R⁴ have the meanings as defined in claim 1
 with a compound of formula III



wherein R³ has the meanings as defined in claim 1 and Z is halogen or B(OH)₂ or

(b) reacting a compound of formula IV



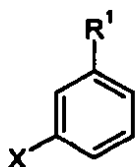
VB/IG 31 03 2005

61 1

International Appl No PCT/EP2004/006111

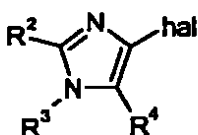
33

wherein R^2 , R^3 and R^4 have the meanings as defined in claim 1
with a compound of formula V



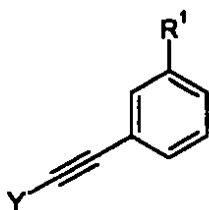
(V)

wherein R^1 has the meanings as defined in claim 1 and X is halogen or
(c) reacting a compound of formula VI



(VI)

wherein R^2 , R^3 and R^4 have the meanings as defined in claim 1 and hal is halogen
with a compound of formula VII



(VII)

wherein R^1 has the meaning as defined in claim 1 and Y is trimethylsilyl or hydrogen and if
desired

converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts

15 A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 to 13 which
process comprises

a) reacting a compound of formula

VB/IG 31 03 2005

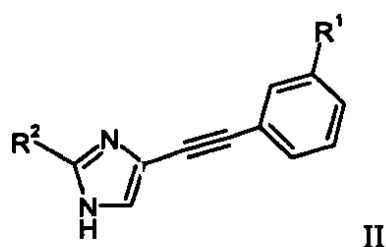
AMENDED SHEET

04 04 2005

62

International Appl No PCT/EP2004/006111

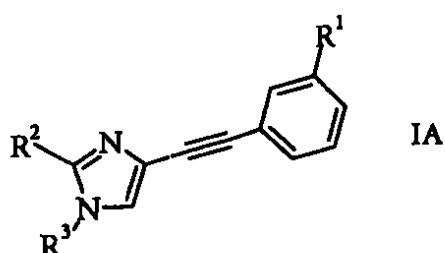
-34



with a compound of formula

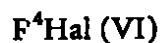
wherein R^3 has the meanings as defined above and Z is halogen or $B(OH)_2$,

to a compound of formula

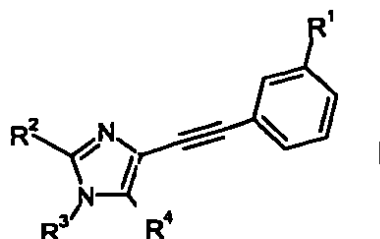


wherein R^1 , R^2 and R^3 are as described in claim 1 and Hal is chloro or fluoro, and if desired when R^4 is other than hydrogen

a) reacting the compound of formula IA with a compound of formula



to a compound of formula



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as described in claim 1 and if desired converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts

VB/IG 31 03 2005

International Appl No PCT/EP2004/006111

5

16 A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 13 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders

17 A medicament according to claim 16 for the treatment and prevention of acute and/or chronic neurological disorders in particular anxiety or for the treatment of chronic and acute pain or for the treatment of urinary incontinence

18 A compound in accordance with any one of claims 1 to 13 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of diseases

19 The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 13 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders

20 The use according to claim 19 for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of acute and/or chronic neurological disorders in particular anxiety or for the treatment of chronic and acute pain or for the treatment of urinary incontinence

21 The invention as hereinbefore described

VB/IG 31 03 2005

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperacion en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

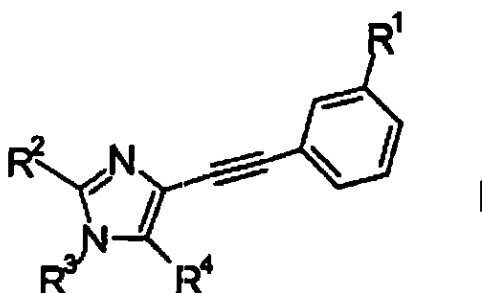
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripcion de la presente invencion y en este sentido, no configuran una ampliacion del invento o de la divulgacion contenida en la solicitud presentada

W
62

DERIVADOS DE IMIDAZOL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO

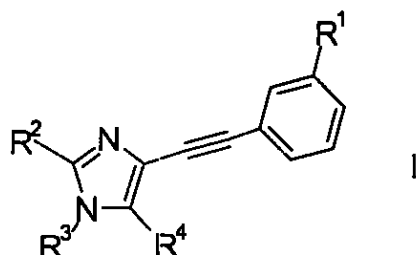
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



en la que R¹ R² R³ Y R⁴ tienen los significados definidos en la descripción así como a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a procesos de obtención de los mismos La invención se refiere además al uso de dichos derivados de imidazol para la fabricación de medicamentos y a medicamentos que los contienen para la prevención o el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR5 por ejemplo los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad o para el tratamiento del dolor agudo y crónico

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



5

en la que

R^1 significa halogeno alquilo inferior alcoxi inferior
CF CF₂H OCF₃ OCF₂H o ciano

R^2 significa alquilo inferior

10 R^3 significa heteroarilo que esta opcionalmente sustituido
por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el
grupo formado por halogeno, alquilo inferior, cicloal-
quilo (alquilo inferior)-halogeno ciano alcoxi
inferior NR R o por

15 1-morfolinilo o por

1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido por (CH₂)₀₋₁OR o
por piperidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)₀₋₁OR
o por tiomorfolinilo 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-
tiomorfolinilo o por

20 piperazinilo opcionalmente sustituido por alquilo infe-
rior o (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo

P es hidrogeno alquilo inferior o (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo

R' , R'' con independencia entre si son hidrogeno, alquilo
inferior (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo o (CH₂)₁₋₂-OR

25 R^4 es hidrogeno C(O)F o CH R⁵ en el que R⁵ es hidrogeno, OH

67

- 3 -

asi como a sales farmaceuticamente aceptables de los mismos

el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I el mGluR2 y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4 el mGluR6 el

2025-2026

~~70~~

mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III

Los ligandos de los receptores de glutamato metabotrópicos pertenecientes al primer grupo pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos 5 neurológicos agudos y/o crónicos por ejemplo la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria así como el dolor agudo y crónico

En este contexto otras indicaciones que pueden 10 tratarse son la función cerebral restringida causada por operaciones de bypass o por trasplantes, riego sanguíneo cerebral pobre, lesiones de la columna vertebral, lesiones hipotermia, hipotensión, el embarazo, para reducir la hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son la 15 isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos así como los estados que conducen a funciones de deficiencia de 20 glutamato, por ejemplo los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción al opio, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

Los trastornos mediados total o parcialmente por el 25 mGluR son por ejemplo los procesos degenerativos agudos traumáticos o crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral

amiotrofia y la esclerosis múltiple los trastornos psiquiátricos por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión el dolor y la dependencia de las drogas (*Expert Opin Ther Patents* (2002) 12, (12))

5 Los antagonistas selectivos del mGluR5 son particularmente útiles para el tratamiento de la ansiedad y del dolor

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables a los compuestos mencionados anteriormente en calidad de principios activos
10 farmacéuticos y a su fabricación

La invención se refiere además a un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula general I con arreglo a la fórmula general I y a los compuestos de la fórmula I

15 La invención se refiere también a medicamentos que contienen uno o varios compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5 por ejemplo los trastornos neurológicos agudos y/o
20 crónicos en especial la ansiedad y el dolor agudo

La invención se refiere también al uso de un compuesto según la presente invención así como su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5, ya mencionados antes

25 Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación El término alquilo inferior empleado en la

XXXXXX

presente descripcion denota restos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 atomos de carbono con preferencia de 1 a 4 atomos de carbono por ejemplo el metilo etilo n-propilo i-propilo n-butilo t-butilo etcetera

El termino alcoxi inferior denota un grupo en el que los restos alquilo tienen los significados recién definidos y que esta unido a traves de un atomo de oxigeno

El termino halogeno denota fluor cloro bromo o
10 yodo

El termino heteroarilo se refiere a un anillo aromatico de 5 o 6 eslabones que contiene uno o varios heteroatomos elegidos entre nitrogeno o oxigeno y azufre. Estos grupos heteroarilo se eligen con preferencia entre nitrogeno y oxigeno. Estos grupos son con preferencia especial el pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridaz-
15 nilo o furanilo. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo especialmente preferidos, el piridin-2, 3 o 4-ilo, pirimidin-2-ilo, piridin-3 o 5-ilo o furan-3-ilo.

20 El termino cicloalquilo denota un grupo carbociclico saturado que contiene de 3 a 12 atomos de carbono con preferencia 3-6 atomos de carbono

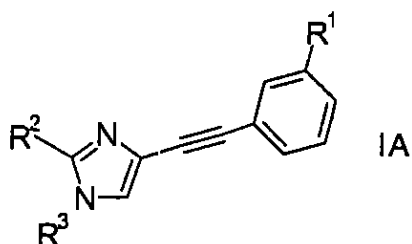
El termino sal farmaceuticamente aceptable significa cualquier sal derivada de un acido inorganico u organico o

Se incluyen tambien en el alcance de la formula I los compuestos de la formula general IA

00000000000000000000

~~73~~

- 7 -



en la que

R^1 significa halogeno alquilo inferior alcoxi inferior

5 CF_3 o ciano

R^2 significa alquilo inferior

R^3 significa heteroarilo que esta opcionalmente sustituido por uno dos o tres sustituyentes elegidos entre el

grupo formado por halogeno alquilo inferior, (alquilo inferior)-halogeno ciano y NR R o por

10 1-morfolinilo o por

1-pirrolidinilo opcionalmente sustituido por $(CH_2)_{0-1}OR$ o por piperidinilo, opcionalmente sustituido por $(CH_2)_{0-1}OR$ o por 1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por

15 piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o $(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo

R es hidrogeno, alquilo inferior o $(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo

R con independencia entre si son hidrogeno alquilo inferior $(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo o $(CH_2)_{1-2}OR$

20 asi como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Son compuestos preferidos de la formula I aquellos en los que R^1 es cloro o ciano

Son especialmente preferidos los compuestos pertenecientes al siguiente grupo en el que R^3 es pirimidin-2-ilo

25

74

sin sustituir o sustituido por ejemplo los compuestos siguientes

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2 metil-imidazol-1-il]-pirimidina

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2 metil-imidazol-1-il]-4-trifluor-

5 metil-pirimidina

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2 metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-
rimidina

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2 metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-
rimidina o

10 3-[1-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-
benzonitrilo

Son tambien especialmente preferidos aquellos compues-
tos de la grupo en lo que R³ es piridin-2-ilo in su ti-
tuir o sustituido por ejemp o los compuestos siguientes

15 3-[2-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
benzonitrilo

3-[2-metil-1-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-
iletinil]-benzonitrilo,

3-[2-metil-1-(5-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
20 benzonitrilo

3-[2-metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
benzonitrilo

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

25 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2 metil-imidazol-1-il]-6-trifluor-
metil-piridina,

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2 metil-imidazol-1-il]-5-metil-
piridina

30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-
 piridina
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-
 piridina
- 5 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-
 piridina
- 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-
 piridina o
- 4-[6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-
 10 2-il]-tiomorfolina

Son tambien preferidos aquellos compuestos de este grupo en los que R³ es piridin-3-ilo sin sustituir o sustituido por ejemplo los compuestos siguientes

- 2-cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-
 15 piridina o
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-
 piridina

Son tambien preferidos aquellos compuestos de este grupo en los que R³ es piridin-3-ilo o piridin-4-ilo que pueden estar sustituidos o sin sustituir por ejemplo los compuestos siguientes

- 5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-pi-
 ridazina
- 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2 metil-imidazol-1-il]-6-metil-pi-
 20 ridazina o
- 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2 metil-imidazol-1-il]-pirazina

Son tambien preferidos aquellos compuestos de este grupo en los que R³ es furan-3-ilo por ejemplo el compuesto

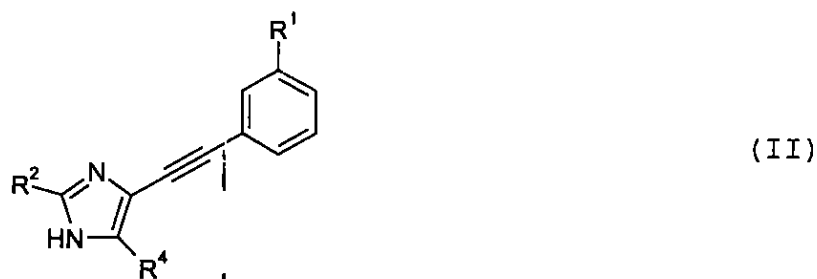
76

siguiente

5-(3-cloro-feniletinil)-1-furan-3-il-2-metil-1H-imidazol

Los compuestos de la formula I o IA de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en

5 (a) hacer reaccionar un compuesto de la formula II



en la que

10 R¹, R² y R⁴ tienen los significados definidos antes con un compuesto de la formula III



en la que R³ tiene los significados definidos antes y Z es halogeno o B(OH)₂ o

15 (b) hacer reaccionar un compuesto de la formula IV



en la que R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos antes
20 con un compuesto de la formula V

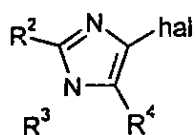


~~77~~

en la que R^1 tiene los significados definidos antes y X es halogeno o

(c) hacer reaccionar un compuesto de la formula VI

5

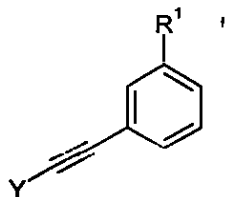


(VI)

en la que R y R' tienen los significados definidos antes y hal es halogeno

con un compuesto de la formula VII

10



(VII)

en la que R tiene el significado definido antes e Y es trimetilsililo o hidrogeno

15 y si se desea

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

La reacción descrita en (a) puede llevarse a cabo con arreglo a procedimientos estándar, p ej por arilación de un
 20 compuesto de la formula II empleando un ácido borónico aromático y un catalizador de cobre en un disolvente por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano [vease p ej Colmann et al Org Lett 2 1233 (1970)] o por calentamiento de un
 compuesto de la formula II y un compuesto de la formula III
 25 en la que Z es halogeno con una base por ejemplo carbonato

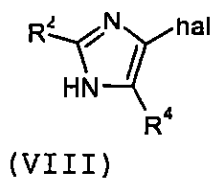
potásico o carbonato de cesio en un disolvente por ejemplo dimetilformamida o catalizada con Pd en las condiciones descritas por Buchwald [vease p ej el ejemplo 8 Buchwald et al, Tetrahedron Lett 40 '657 (1999)] La reacción descrita en (b) puede llevarse a cabo por una adición de Sonogashira de un compuesto de la fórmula IV y un compuesto de la fórmula V en presencia p ej de CuI (Ph₃P)₂PdCl₂ Et₃N en un disolvente por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilformamida [Sonogashira et al Synthesis 777 (1977)] En una forma de ejecución el significado de X en compuestos de la fórmula V es bromo o yodo La reacción descrita seguidamente en (c) puede llevarse a cabo p ej en presencia de CuI (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N n-Bu₄F en un disolvente por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilformamida

Las formas de sal se obtienen por procedimientos estandar que el experto en la materia ya conoce

Los compuestos de la formulas II, IV, VI y VII son nuevos así como una forma de ejecución de la presente invención

Los compuestos de las formulas III y V son productos comerciales o bien pueden obtenerse por metodos ya conocidos de los expertos en la material

Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



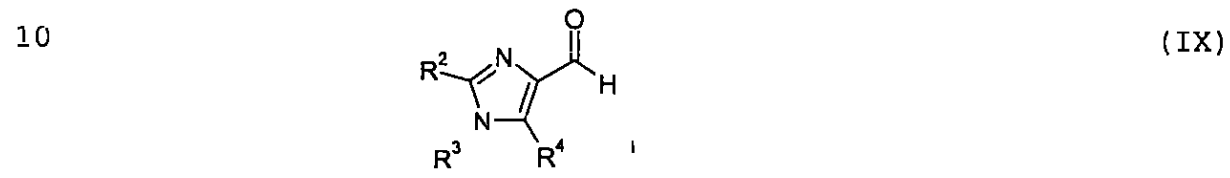
79

en la que R^2 y R^4 tienen los significados definidos antes y
hal es halogeno

con un compuesto de la formula VII anterior

Los compuestos de la formula VIII pueden obtenerse del
5 modo descrito p ej en Cliff y Pyre [Synthesis 681-682
(1994)]

Los compuestos de la formula IV pueden obtenerse por
reaccion un compuesto de la formula IX



en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes
con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo por el metodo
descrito en Ohira [Synth Comm 19 561-564 (1989)]

15 Los compuestos de la formula VI pueden obtenerse por
reaccion de un compuesto de la formula VIII ya definida antes
con un compuesto de la formula X



en la que R^3 tiene los significados definidos antes

20 La reaccion puede llevarse a cabo por arilacion de un
compuesto de la formula VIII empleando un acido boronico
aromático (compuesto de la formula X) y un catalizador de
cobre en un disolvente por ejemplo diclorometano o tetrahi-
drofurano en atmosfera de argeno [vease p ej Colmann et
25 al Org Lett 2 1233 (2000)]

Los compuestos de la formula VII pueden obtenerse por
reaccion de un compuesto de la formula V ya definido antes un

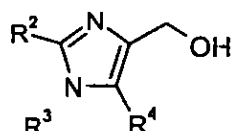
compuesto de la formula XI



(XI)

5 La reaccion puede efectuarse por una adiccion de Sonogashira en presencia p ej , de CuI (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N en un disolvente por ejemplo tetrahydrofurano o dimetilformamida [Sonogashira et al Synthesis 1977]

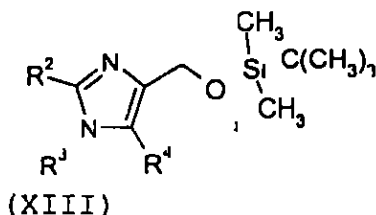
Los compuestos de la formula IX pueden obtenerse por
10 oxidacion de un compuesto de la formula XII



(XII)

con arreglo a metodos que el experto en la materia ya conoce

15 Los compuestos de la formula XII pueden obtenerse por desproteccion de un compuesto de la fórmula XIII

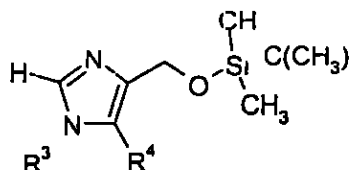


(XIII)

20

con arreglo a metodos que el experto en la materia ya conoce

Los compuestos de la formula XIII pueden obtenerse por alquilacion de un compuesto de la formula XIV



(XIV)

25

con un agente alquilante de la formula XVa



por métodos que el experto en la materia ya conoce

Los compuestos de partida de la formula XVa son
5 productos comerciales

Los compuestos de la formula XIV pueden obtenerse por
tratamiento de un compuesto de la formula XV



10

con cloruro de tert-butil-dimetil-sililo con arreglo a métodos que el experto en la materia ya conoce

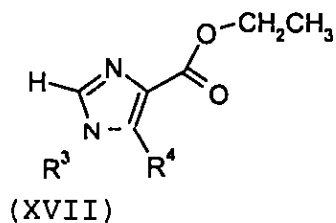
Los compuestos de la formula XV pueden obtenerse por
tratamiento de un compuesto de la formula XVI

15



con un agente reductor por métodos que el experto en la materia ya conoce

Los compuestos de la formula XVI pueden obtenerse por
hidrolisis de un compuesto de la formula XVII



25

con arreglo a métodos que el experto en la materia ya conoce

Los compuestos de la formula XVII pueden obtenerse por tratamiento de un compuesto de la formula XVIII

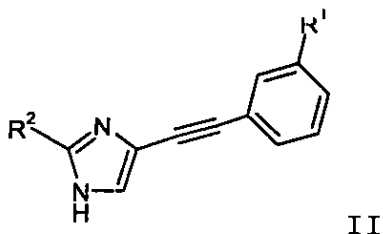


p ej con ortoformiato de trietilo nitroacetato de etilo,
5 ácido acetico glacial y polvo de hierro con arreglo a metodos que el experto en la materia ya conoce

Los compuestos de la formula XVIII son productos comerciales

Los compuestos de la formula general I, IA y sus sales
10 farmacéuticamente aceptables pueden fabricarse tambien por un procedimiento general que se indica seguidamente

a) hacer reaccionar un compuesto de la formula



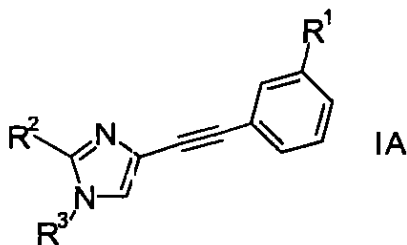
15

con un compuesto de la formula



en la que R³ tiene los significados definidos antes y Z es halogeno o B(OH)₂

20 para obtener un compuesto de la formula



SECRET

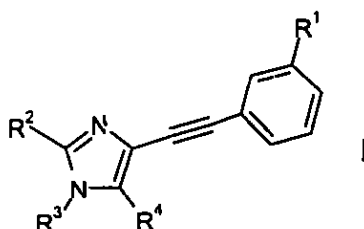
83

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos antes
y R^4 es con preferencia cloro o fluor y,
si se desea cuando R^4 es distinto de hidrogeno

a) hacer reaccionar el compuesto de la formula IA con
5 un compuesto de la formula



para obtener un compuesto de la formula



10

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos antes y si se desea convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

15 El procedimiento se resume en el esquema 1

Los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden obtenerse con arreglo a metodos ya conocidos de la tecnica por ejemplo los descritos en el ejemplo C

[illegible]

8A

- 19 -

rellena con gas argon para eliminar el oxígeno de la solución

Solución 2 se disuelven la trifenilfosfina, el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), el yoduro de cobre (I) y la trietil-amina en 1HF seco. Se conecta también el reactor al vacío y después se rellena con gas argon para eliminar el oxígeno de la solución.

Se calienta la solución 2 a 40 °C y se le añade por goteo la solución 1. Se calienta la mezcla reaccionante a 60 °C y se añade por goteo una solución de fluoruro de tetrabutilamonio. A continuación se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después de la purificación se obtiene el producto deseado de la fórmula II. Este material que todavía contiene sales de tetrabutilamonio se utiliza sin más purificación en la etapa siguiente.

Etapas 3

Se disuelve el compuesto de la fórmula II por ejemplo el 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol en dimetilformamida. Se añaden el carbonato potásico y un compuesto de la fórmula III por ejemplo la 2-cloro-pirimidina y se agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante una noche. Después de la separación y purificación se obtiene el compuesto deseado de la fórmula I.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse fácilmente con arreglo a métodos de por sí conocidos y tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se pretende convertir en sal. Son idóneos para la formación de sales farmacéuticamente

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

86

aceptables de los compuestos basicos de la formula I los
 acidos inorganicos u organicos por ejemplo el acido
 clorhidrico acido bromhidrico acido sulfurico acido
 nitrico acido fosforico o acido citrico acido formico,
 5 acido fumarico acido maleico acido acetico acido
 succinico, acido tartarico acido metanosulfonico acido p-
 toluenosulfonico etcetera Para la formacion de sales
 farmaceuticamente aceptables de los compuestos acidos son
 idoneos los compuestos que contienen metales alcalinos o
 10 metales alcalinoterreos por ejemplo sodio potasio calcio
 magnesio etcétera las aminas basicas o los aminoacidos
 basicos

Los compuestos de la formula I y II que farmacologi-
 camente aceptables son tal como se ha indicado anterior-
 15 mente antagonistas de receptores de glutamato metabotropicos
 y pueden utilizarse para el tratamiento o la prevencion de
 trastornos mediados por el receptor de mGluR5 por ejemplo
 los trastornos neurologicos agudos y/o crónicos, los
 trastornos cognitivos y los deficits de memoria asi como el
 20 dolor agudo y cronico Los trastornos neurologicos que pueden
 tratarse son por ejemplo la epilepsia la esquizofrenia la
 ansiedad, los procesos degenerativos agudos, traumaticos o
 cronicos del sistema nervioso por ejemplo la enfermedad de
 Alzheimer la demencia senil la corea de Huntington el ALS
 25 la esclerosis multiple la demencia causada por el SIDA las
 lesiones oculares la retinopatia el parkinsonismo
 idiopatico o el parkinsonismo causado por medicamentos asi
 como los estados que conduce a funciones deficientes en

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

glutamate por convulsiones musculares convulsiones migraña
 incontinencia urinaria adicción al alcohol adicción a la
 nicotina psicosis adicción al opio ansiedad vómitos
 discinesia y depresión Otras indicaciones tratables son la
 5 función cerebral restringida causada por operaciones de
 bypass o trasplantes riego sanguíneo cerebral pobre
 causada por el embarazo paro cardíaco e hipoglucemia

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuti-
 10 camente aceptables son especialmente útiles como analgésicos

Los tipos de dolor tratables incluyen el dolor
 inflamatorio, por ejemplo la artritis y las enfermedades
 reumáticas. El dolor neuropático por ejemplo
 la neuralgia de trigémino o de herpes el dolor neuropático
 15 diabético la causalgia la hiperalgesia el dolor crónico
 agudo el dolor post-operatorio y el dolor asociado con
 varios estados patológicos por ejemplo el cáncer la angina
 de pecho el cólico renal o biliar la menstruación la
 migraña y la gota

20 Se ha ensayado la actividad farmacológica de los
 compuestos mediante el método siguiente

Para los ensayos de fijación, el cDNA que codifica el
 receptor mGlu 5a humano se transfecta de modo transitorio a
 células EBNA aplicando el procedimiento descrito por
 25 Schlaefer y Christensen [Cytotechnology 15 1-13 (1998)] Se
 almacenan los homogeneizados de membrana celular a -80°C
 hasta el día del ensayo en el que se descongelan, se
 resuspenden y se politronizan en tampón de fijación 15 mM

Tris-HCl 120 mM NaCl 100 mM KCl 25 mM CaCl₂ 25 mM MgCl₂
de pH 7.4 hasta una concentración final de ensayo de 20 µg de
proteína/hoyo

Se determinan las isotermas de saturación por adición
de dos concentraciones de [³H]MPEP (0,04-100 nM) a estas
membranas (en un volumen total de 200 µl) a 4°C durante 1 h
Se realizan ensayos de competencia con una concentración fija
de [³H]MPEP (2nM) y se determinan los valores de IC₅₀ de los
compuestos ensayados empleando 11 concentraciones (0.3-10 000
nM) Las incubaciones se llevan a cabo a 4°C durante 1 h

Al término de la incubación se filtran las membranas en
un unifiltro (microplaca blanca de 96 hoyos con filtro GF/C
fijado previamente durante 1 h en tampón de lavado de 0.1
PEI Packard BioScience Meriden CT) con un recolector del
tipo Filtermate 96 (Packard BioScience) y se lavan 3 veces
con un tampón 50 mM Tris HCl pH 7.4 frío Se mide la
fijación inespecífica en presencia de 10 µM de MPEP Se
recuenta la radiactividad del filtro (3 min) mediante un
contador de centelleo para microplacas del tipo Packard Top-
count con corrección de atenuación después de la adición de
45 µl de Microscint 40 (Cankerra Packard S.A. Zurich Suiza)
y agitando durante 20 min

Para los ensayos funcionales se realizan mediciones de
[Ca²⁺]_i del modo descrito previamente por Porter et al [Br
J Pharmacol 128 13-20 (2000)] en receptores recombinantes
humanos mGlu 5a en células HEK-293 Las células se cargan con
colorante empleando el Fluo 4-AM (suministrado por FLUKA
concentración final 0,2 µM) Las mediciones de [Ca²⁺]_i se

realizan mediante un lector de placas fluorimetrico por la imagen (FLIPR, Molecular Devices Corporacion La Jolla CA USA) La evaluacion de antagonistas se realiza despues de 5 min de preincubacion con los compuestos de ensayo, por 5 adiccion de una cantidad submaxima de agonista

Las curvas de inhibicion (antagonistas) se ajustan con arreglo a una ecuacion logica de cuatro parametros que da la IC_{50} y el coeficiente de Hill empleando un programa informatico (Xcel fit) de ajuste de curvas no linear 10 iterativo

De los ensayos de fijacion se dan los valores K_i de los compuestos ensayados El valor K_i se define mediante la formula siguiente

$$K_i = IC_{50} / [1 + L / K_c]$$

15 en la que los valores IC_{50} son aquellas concentraciones de los compuestos ensayados que provocan una inhibicion del 50 % del radioligando competidor ($[^3H]MPEP$) L es la concentracion de radioligando empleada en el ensayo de fijacion y el valor K_i de radioligando se determina empiricamente para cada 20 partida de membranas que se prepara

Los compuestos de la presente invencion son antagonistas de receptor mGluR 5a Las actividades de los compuestos de la formula I se determinan en el ensayo recién descrito y se sitúan en un intervalo de $k_i < 160$ nM

Ejemplo n	K _i (nM)	Ejemplo n	K _i (nM)	Ejemplo n	K _i (nM)	Ejemplo n	K _i (nM)
1	63	9	11	26	94	35	39
2	28	20	11	27	130	38	99
3	31	22	60	31	88	39	9
8	157	25	32	33	66	40	68

Los compuestos de la formula I y las sales farmaceuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos p ej en forma de preparados farmaceuticos Los preparados farmaceuticos pueden administrarse por via oral

5 p ej en forma de tabletas, tabletas recubiertas grageas capsulas de gelatina dura o blanda soluciones, emulsiones o suspensiones Sin embargo la administración puede efectuarse tambien por via rectal p ej en forma de supositorios o por via parenteral p ej en forma de soluciones inyectables

10 Los compuestos de la formula I y las sales farmaceuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse junto con excipientes organicos o inorganicos farmaceuticamente inertes para la fabricacion de preparados farmaceuticos Como excipientes de tabletas tabletas recubiertas grageas y

15 capsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa el almidon de maiz o sus derivados el talco el acido estearico o sus sales, etcetera Para las capsulas de gelatina blanda son excipientes idoneos por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras las grasas los polioles semisolidos y liquidos

20 etcetera en funcion de la naturaleza del principio activo es posible habitualmente prescindir del uso de excipientes en las capsulas de gelatina blanda Los excipientes idoneos para

7
2
3

91

Los preparados farmaceuticos pueden contener ademas conservantes solubilizantes estabilizantes agentes humectantes emulsionantes edulcorantes colorantes saborizantes sales para variar la presion osmotica tampones agentes enmascarantes y antioxidantes Pueden contener ademas otros principios activos terapeuticamente valiosos

Tal como se ha mencionado antes los medicamentos que contienen un compuesto de la formula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención así como un proceso de fabricación de tales medicamentos que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la formula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y si se desea uno o varios principios activos terapéuticamente valiosos adicionales a una forma de dosificación galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes

La dosis puede variar dentro de amplios límites y

obviamente se adaptara a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En general una dosis efectiva para la administracion oral o parenteral se situa entre 0.01-20 mg/kg/dia siendo preferida una dosis de 0.1-10 mg/kg/dia para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano de 70 kg de peso se situara por tanto entre 0.7 y 1400 mg por dia con preferencia entre 7 y 700 mg por dia.

Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar la intervencion con mayor detalle.

Ejemplo 1

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina

Se disuelve el 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol (200 mg 0.92 mmoles) en 5 ml de dimetilformamida. Se anade carbonato potasico (255 mg 1.85 mmoles) y 2-cloropirimidina (159 mg 1.38 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 70 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Se reunen los extractos organicos, se secan con sulfato sodico, se filtran y se concentran por evaporacion. Se recrystaliza el producto en bruto en eter de diisopropilo obteniendose el compuesto deseado en forma de solido blanco mate (212 mg, 78 %), EM 25 m/e = 295.1 (M+H⁺).

Ejemplo 2

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluormetil-pirimidina

73

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 363 1 (M+⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloro-4-(trifluormetil)pirimidina

5 **Ejemplo 3**

3-[2-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-il-etinil]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 299 2 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-fluor-6-metilpiridina

Ejemplo 4

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

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 353 1 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-fluor-6-trifluormetilpiridina

Ejemplo 5

20 **3-[2-metil-1-(5-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-il-etinil]-benzonitrilo**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 299,2 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-fluor-5-metilpiridina

Ejemplo 6

3-[2-metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-il-etinil]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 299 2 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-fluor-4-metilpiridina

5 **Ejemplo 7**

2-cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 328,1 (M⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloro-5-fluorpiridina

Ejemplo 8

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-piridazina

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 309 2 (M+H⁺) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 5-cloro-3-metil-piridazina

Ejemplo 9

20 **4-(3-cloro-feniletinil)-1-furan-3-il-2-metil-1H-imidazol**

Se disuelve el 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol (200 mg 0 92 mmoles en 10 ml de diclorometano Se anaden tamices moleculares en polvo (3 A 200 mg), acido 3-furano-boronico (207 mg 1 85 mmoles) y [Cu(OH)TMEDA]₂Cl (43 mg 0 093 mmoles) Se hace burbujear oxigeno a traves de la mezcla reaccionante durante 10 minutos y se prosigue la agitacion a temperatura ambiente durante una noche Se filtra

~
~
~
~
~

95

5

10

15

D B Makrosz M J Strękowski L J Org Chem 1988,
53 4137)

20

25

3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina

2013-2014

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM $m/e = 309.3$ ($M-H$) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3-cloro-6-metil-piridina

5 **Ejemplo 13**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM $m/e = 308.2$ ($M+H^+$) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-6-metil-piridina

Ejemplo 14

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

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado EM $m/e = 362.2$ ($M+H^+$) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-6-trifluormetil-piridina

Ejemplo 15

20 **2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM $m/e = 308.2$ ($M+H^+$) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-5-metil-piridina

Ejemplo 16

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

~
~
~
~
~
~

~~94~~

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 308 2 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-4-metil-piridina

5 **Ejemplo 17**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 312 1 (M+H) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3 5-difluor-piridina

Ejemplo 18

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 309 1 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloro-4-metilpirimidina

Ejemplo 19

20 **3-[2-metil-1-(4-metil-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-4-il-etinil]-benzonitrilo**

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 300 4 (M+H⁺) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-cloro-4-metilpirimidina

Ejemplo 20

3-[1-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo

4
3
2
1

98

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 316 1 (M+H) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-cloro-4-metoxipirimidina

5 **Ejemplo 21**

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 295 3 (M+H) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloropirazina

Ejemplo 22

3-(2-metil-1-pirazin-1-il-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 286 1 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4 iletinil)-benzonitrilo y 2-cloropirazina

Ejemplo 23

20 **4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 294 1/296 1 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 4-cloro-pirimidina

25

Ejemplo 24

3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 309,3 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3-cloro-6-metilpirazina

5 **Ejemplo 25**

3-cloro-6-[4-(3-cloro feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 329,1 (M⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de
10 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3,6-dicloropiridazina

Ejemplo 26

3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metoxi-piridazina

15 Se disuelve la 3-cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina (100 mg 0,30 mmoles) en 2 ml de metanol y se añaden 1,5 ml de metanolato sodico. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullicion a reflujo durante 3 h. Se enfria la mezcla reaccionante a temperatura
20 ambiente se trata con 30 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). Se reunen los extractos organicos se secan con sulfato magnesico, se filtra y se concentran obteniendose el producto deseado en forma de solido blanco (53 mg 53%) EM m/e = 325,3 (M+H⁺)

25 **Ejemplo 27**

{6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazin-3-il}-dimetil-amina

Se disuelve la 3-cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina (100 mg 0.30 mmoles) en 2 ml de dimetilforamida y se añade el clorhidrato de dimetilamina (124 mg 1.5 mmoles) y carbonato de cesio (396 mg, 1.2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 140 °C durante 60 min. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con 50 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (cloruro de metileno/metanol, gradiente de 100:0 → 90:10) y se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (57 mg, 55%). EM m/e = 338.1 (M+H⁺)

Ejemplo 28

15 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 308.2 (M⁺) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-6-metilpiridina.

Ejemplo 29

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 362.2 (M⁺) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-6-trifluormetil-piridina.

Ejemplo 30

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 308 2 (M⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-5-metilpiridina

Ejemplo 31

5-metil-2-[2-metil-4-(3-trifluormetil-feniletinil)-imidazol-1-il]-piridina

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 342 1 (M⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 2-metil-4-(3-trifluormetil-feniletinil)-1H-imidazol y 2-fluor-5-metilpiridina

Ejemplo 32

15 **2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 308 2 (M⁺), con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluor-4-metilpiridina

Ejemplo 33

2-cloro-5-[2-metil-4-(3-trifluormetil-feniletinil)-imidazol-1-il]-piridina

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 362,3 (M⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 2-metil-4-(3-trifluormetil-feniletinil)-1H-imidazol y 2-cloro-5-fluorpiridina

Ejemplo 34

XXXXXXXXXX

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 312 1 (M⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3 5-difluor-piridina

Ejemplo 35

3-[1-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-1H-imidazol-4-il-etinil]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 303 5 (M⁺) con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 3,5-difluorpiridina

Ejemplo 36

3-fluor-5-[2-metil-4-(3-trifluormetil-feniletinil)-imidazol-1-il]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 346 3 (M⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 1 a partir de 2-metil-4-(3-trifluormetil-feniletinil)-1H-imidazol y 3 5-difluorpiridina

Ejemplo 37

{5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-3-il}-dimetil-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 337,3 (M) con arreglo al metodo general del ejemplo 27 a partir de 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina y clorhidrato de dimetilamina

Ejemplo 38

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

3-[1-(5-dimetilamino-piridin-3-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 328 4 (M⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo 27 a partir de 3-[1-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo y clorhidrato de dimetilamina

Ejemplo 39

4-{6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 395 1 397,1 (M+H⁺), con arreglo al metodo general del ejemplo 27 a partir de 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-fluor-piridina y tiomorfolina

Ejemplo 40

1 1-dioxido de 4-{6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina

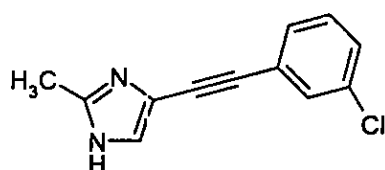
Se disuelve la 4-{6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina (250 mg, 0 63 mmoles) en 6 ml de metanol y se añade el Oxone monopersulfato sal triple (389 mg 0 63 mmoles) Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 dias A continuacion se añade mas Oxone monopersulfato sal triple (78 mg 1,3 mmoles) para completar la reaccion Se trata la mezcla reaccionante con 50 ml de agua Se ajusta el pH a 9 por adiccion de una solucion sat de bicarbonato sodico y se extrae la mezcla reaccionante tres veces con cloruro de metileno (50 ml cada vez) Se reunen los extractos organicos se secan con sulfato magnesico, se filtran y se concentran

Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 1/4) obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (97 mg 36 %) EM m/e = 427.4 429.4 (M+H⁺)

5 Síntesis de productos intermedios

Ejemplo A

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



10 Ejemplo 1

(3-cloro-feniletinil)-trimetil-silano

Se disuelve el 1-cloro-3-yodobenceno (10.0 g 41.9 mmoles) en 100 ml de THF seco y 17.5 ml de trietil-amina. Se conecta el reactor al vacío y se rellena con argón. Se repite varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añade la trifenilfosfina (3.9 mg 1.25 mmoles) y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1.47 g, 2.09 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade el yoduro de cobre (I) (239 mg 1.25 mmoles) y el trimetilsililacetileno (6.26 g 6.39 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en 500 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo (500 ml cada vez). Se unen los fracciones orgánicas. Se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice

(heptano/acetato de etilo, gradiente de 100 0 -> 80 20) Se obtiene el producto obtenido en forma de aceite ligeramente amarillo (7.38 g, pureza ~70 % rendimiento ~59 %)

Etapas 2

5 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol

Solucion 1 se disuelven el (3-cloro-feniletinil)-trimetil-silano (7.1 g 70 %, 23.8 mmols) y el 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (4.5 g 21.6 mmols para la síntesis ver M D Cliff S G Pyne Synthesis 1994 681-682) en 50 ml de THF seco y 5 ml de DMF seca. Se conecta el reactor al vacío y se rellena con argón y se repite varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

Solucion 2 se disuelven la trifenilfosfina (113 mg 0.43 mmols) el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (910 mg 1.30 mmols) el yoduro de cobre (I) (41 mg 0.22 mmols) y la trietil-amina (4.52 ml 32 mmols) en 50 ml de THF seco. Se conecta el reactor al vacío y se rellena con argón se repite varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

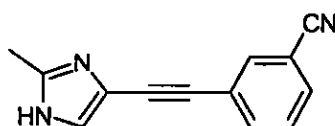
20 Se calienta la solución 2 a 40 °C y se le añade por goteo la solución 1. Se calienta la mezcla reaccionante a 60 °C y se añade por goteo en 45 min una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 28 ml 28 mmols). A continuación se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en 200 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico se

106

10

Ejemplo B

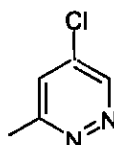
3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo



20

Ejemplo C

5-cloro-3-metil-piridazina



Etapa 1

2-Óxido de 3-metil-piridazina

五、六、七

~~202~~

Se recoge el residuo en 200 ml de agua se neutraliza con carbonato sodico y se extrae tres veces con diclorometano (150 ml cada vez) Se reunen los extractos organicos, se secan con sulfato magnesico se filtran y se concentran Se
5 purifica el producto en bruto mediante tres recristalizaciones consecutivas en tolueno, obteniendose el producto deseado en forma de solido blanco (800 mg 6 %)

Etapas 2

1-Oxido de 6-metil-4-nitro-piridazina

10 Se disuelve el 1-oxido de 3-metil-piridazina (450 mg 4 09 mmoles) en 2 ml de acido sulfurico conc Se añade por goteo el acido nitrico (0 47 ml 11 4 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h Se vierte la mezcla reaccionante con cuidado sobre hielo triturado y se
15 extrae la mezcla tres veces con diclorometano (50 ml cada vez) Se reunen los extractos organicos se secan con sulfato magnesico se filtran y se concentran Se utiliza el producto en bruto (270 mg, 42 %) sin mas purificacion para la etapa siguiente

20 Etapas 3

1-Oxido de 4-bromo-6-metil-piridazina

Se disuelve el 1-oxido de 6-metil-4-nitro-piridazina (270 mg 1 74 mmoles) en 2 ml de acido acetico, se añade el bromuro de acetilo (650 ml 8 7 mmoles) y se calienta la
25 mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado se neutraliza la mezcla por adiccion de hidroxido sodico y se extrae tres veces con diclorometano (50 ml cada vez) Se reunen los extractos

organicos se secan con sufato magresico se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografia flash a traves de gel de silice (heptano/acetato de etilo gradiente de 80 20 -> 30 70),
 5 obteniendose el producto deseado en forma de solido ligeramente marron (150 mg 45 %)

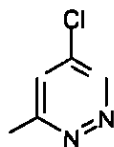
Etapa 4

5-cloro-3-metil-piridazina

Se disuelve el 1-óxido de 4-bromo-6-metil-piridazina
 10 (150 mg 0,79 mmoles) en 5 ml de cloroformo Se añade a 0°C el tricloruro de fosforo (501 mg 3 65 mmoles disueltos en 1 ml de cloroformo) Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 36 h y despues se vierte sobre hielo triturado Se neutraliza la mezcla por adiclon de
 15 carbonato sodico y se extrae tres veces con diclorometano (50 ml cada vez) Se reunen los extractos organicos se secan con sulfato magresico se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografia flash a traves de gel de silice (heptano/acetato de etilo gradiente de 80 20 ->
 20 30 70) obteniendose el producto deseado en forma de aceite marión (70 mg 69 %)

Ejemplo D

5-cloro-3-metil-piridazina



Etapla 1 1-oxido de 3-metil-piridazina

Se disuelve la 3-metil-piridazina (10 g 106 mmoles) en 62 ml de acido acetico y se le añade peroxido de hidrogeno (al 30% en agua 58 ml 563 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 6 h y se evaporan los disolventes Se recoge el residuo en 200 ml de agua se neutraliza con carbonato sodico y se extrae tres veces con diclorometano (150 ml cada vez) Se reunen los extractos organicos se secan con sulfato magnesico se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto mediante tres recrystalizaciones consecutivas en to ueno obteniendose el producto deseado en forma de solido blanco (800 mg 6 %)

Etapla 2 1-oxido de 6-metil-4-nitro-piridazina

Se disuelve el 1-oxido de 3-metil-piridazina (450 mg 4 09 mmoles) en 2 ml de acido sulfurico conc Se añade por goteo el acido nitrico (0 47 ml, 11 4 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h Se vierte con cuidado la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y se extrae la mezcla tres vece con diclorometano (50 ml cada vez) Se reunen los extractos organicos se secan con sulfato magnesico se filtran y se concentran Se utiliza el producto en bruto (270 mg 42 %) sin mas purificacion para la etapa siguiente

25 Etapla 3 1-oxido de 4-bromo-6-metil-piridazina

Se disuelve el 1-oxido de 6-metil-4-nitro-piridazina (270 mg 1 74 mmoles) en 2 ml de acido acetico, se añade bromuro de acetilo (650 ml 8 7 mmoles) y se calienta la

mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado. Se neutraliza la mezcla por adición de hidróxido sodico y se extrae tres veces con diclorometano (50 ml cada vez). Se reúnen los extractos
5 orgánicos. Se secan con sulfato magnésico. Se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo gradiente de 80/20 - 30/70), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (150 mg 45 %).

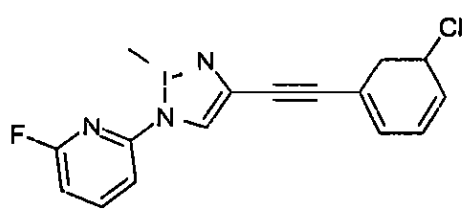
71

10 Etapa 4 5-cloro-3-metil-piridazina

Se disuelve el 1-óxido de 4-bromo-6-metil-piridazina (150 mg 0.79 mmoles) en 5 ml de cloroformo. Se añade a 0°C el tricloruro de fósforo (501 mg 3.65 mmoles disueltos en 1 ml de cloroformo). Se agita la mezcla reaccionante a
15 temperatura ambiente durante 36 h y después se vierte sobre hielo triturado. Se neutraliza la mezcla por adición de carbonato sodico y se extrae tres veces con diclorometano (50 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos. Se secan con sulfato magnésico. Se filtran y se concentran. Se purifica el
20 producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo gradiente de 80/20 -> 30/70) obteniéndose el producto deseado en forma de aceite marrón (70 mg 69 %).

Ejemplo E

25 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-fluor-piridina



Se obtiene el compuesto epigrafiado EM m/e = 312,0, 314 0 (M+H⁺) con arreglo al metodo general del ejemplo I a partir de 4 (2 cloro 1 metil imidazol 5 metil 1H imidazol y 2,6 difluorpiridina

Preparacion de composiciones farmaceuticas

Ejemplo I

Se fabrican tabletas de la composicion siguiente por un metodo convencional

	<u>mg/tableta</u>
principio activo	100
lactosa en polvo	95
almidon blanco de maiz	35
15 polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidon Na	10
estearato magnesico	2
peso de la tableta	<u>250</u>

Ejemplo II

Se fabrican tabletas de la composicion siguiente por un metodo convencional

	<u>mg/tableta</u>
principio activo	200
lactosa en polvo	100
25 almidon blanco de maiz	64

110

polivinilpirrolidona	12
carboximetilalmidon Na	20
estearato magnesico	4
peso de la tableta	<u>400</u>

5 Ejemplo III

Se fabrican capsula de la composicion siguiente

	mg/cápsula
principio activo	50
lactosa cristalina	60
10 celulosa microcristalina	34
talco	5
estearato magnesico	1
peso envasado en la capsula	150 ↗

Se mezclan entre si de forma homogenea el principio
15 activo que tiene un tamaño de particula adecuado la lactosa
cristalina y la celulosa microcristalina, se tamizan y
despues se mezclan con el talco y el estearato magnesico Se
envasa la mezcla final en capsulas de gelatina dura de tamaño
adecuado

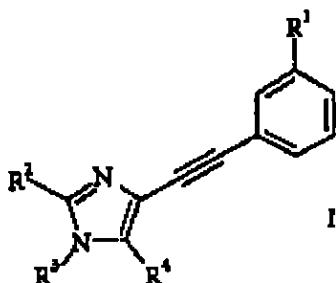
20

3
4
5
6
7
8
9

TB

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de formula general



5

en la que

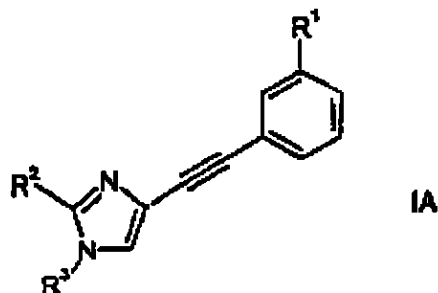
- R¹ significa halogeno alquilo-C₁-C₆ alcoxi-C₁-C₆ CF₃
CF₂H OCF₃ OCF₂H o ciano
- 10 R² significa alquilo-C₁-C₆
- R³ significa heteroarilo de 5 o 6 miembros que está
opcionalmente substituido por uno dos o tres
sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
halógeno alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo-C₃-C₆ alquilo-C₁-
15 C₆-halogeno ciano alcoxi-C₁-C₆ NR R o por
1-morfolinilo o por
1-pirrolidinilo opcionalmente substituido por
(CH₂)₀-₁OR o por piperidinilo opcionalmente
substituido por (CH₂)₀-₁OR o por
20 tiomorfolinilo 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-
tiomorfolinilo o por
piperazinilo opcionalmente substituido por alquilo-C₁-
C₆ o (CH₂)₀-₁-cicloalquilo-C₃-C₆
- R es hidrógeno alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)₀-₁-cicloalquilo-C₃-
25 C₆
- R R'' con independencia entre sí son hidrógeno
alquilo-C₁-C₆ (CH₂)₀-₁-cicloalquilo-C₃-C₆ o (CH₂)₁-₂-OR

TIA

R^4 es hidrógeno $C(O)H$ CH_2R^5 en donde R^5 es hidrógeno OH alquilo- C_1-C_6 cicloalquilo- C_3-C_{12} así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

5

2 Un compuesto según la reivindicación 1 de formula general



en donde

10 R^1 significa halógeno alquilo- C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 CF_3 o ciano

R^2 significa alquilo- C_1-C_6

R^3 significa heteroarilo de 5 o 6 miembros que esta
opcionalmente substituido por uno dos o tres
15 substituyentes elegidos entre el grupo formado por
halógeno alquilo- C_1-C_6 (alquilo- C_1-C_6)-halógeno
ciano, $NR'R$ o por

1-morfolinilo o por

1-pirrolidinilo opcionalmente substituido por

20 $(CH_2)_{0-1}OR$ o por piperidinilo opcionalmente
substituido por $(CH_2)_{0-1}OR$ o por

1 1-dioxo-tiomorfolinilo o por

piperazinilo opcionalmente substituido por alquilo- C_1-C_6 o $(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo- C_3-C_6

25

R es hidrógeno alquilo- C_1-C_6 o $(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo- C_3-C_6

R R con independencia entre sí, hidrógeno alquilo-
C₁-C₆ (CH₂)₀₋₁-cicloalquilo-C₃-C₆ o (CH₂)₁₋₂-OR
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los
5 mismos

3 Un compuesto de la formula según la
reivindicación 1 en la que R¹ es cloro o ciano

4 Un compuesto de la formula I según la
reivindicación 3 en la que R³ es pirimidin-2-ilo sin
10 sustituir o sustituido

5 Un compuesto de la formula I según la
reivindicación 4 en la que el compuesto es

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

pirimidina

15 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-

trifluorometil-pirimidina

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-
pirimidina

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor -
20 pirimidina o

3-[1-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-
iletinil]-benzonitrilo

6 Un compuesto de la formula I según la
reivindicación 3 en la que R³ es piridin-2-ilo sin
25 sustituir o sustituido

7 Un compuesto de la formula I según la
reivindicación 6 en la que los compuestos son

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

30 3-[2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-
iletinil]-benzonitrilo

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

benzonitrilo

3-[2-metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-
benzonitrilo

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-pi-
ridina

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

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-pi-
ridina

10 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-
ridina

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-pi-
ridina

15 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-
ridina

3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-pi-
ridina o

4-{6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-
2-il}-tiomorfolina

20 8 Un compuesto de la formula I segun la reivindicacion
3 en la que R³ es piridin-3-il o sin sustituir o sustituido

9 Un compuesto de la formula I segun la reivindicacion
8 en la que los compuestos son

2-cloro-5-[4-(2-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-
25 11]-piridina o

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pi-
ridina

10 Un compuesto de la formula I segun la reivindicacion 3 en la que R^3 es piridazinilo o pirazinilo que pueden estar sustituidos o sin sustituir

11 Un compuesto de la formula I segun la reivindicacion 10 en la que los compuestos son

5- [4- (3-cloro-feniletinil) -2-metil-imidazol-1-il] -3-metil-piridazina

3- [4- (3-cloro-feniletinil) -2-metil-imidazol-1-il] -6-metil-piridazina o

10 2- [4- (3-cloro-feniletinil) -2-metil-imidazol-1-il] -pirazina

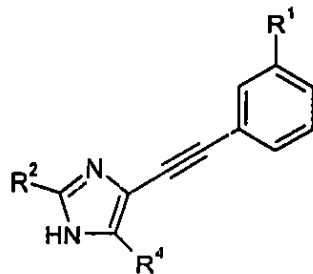
12 Un compuesto de la fórmula I segun la reivindicacion 3 en la que R^3 es furan-3-ilo

13 Un compuesto de la formula I segun la reivindicación 12 en la que el compuesto es

15 5- (3-cloro-feniletinil) -1-furan-3-il-2-metil-1H-imidazol

14 Un proceso para la obtencion de un compuesto de la formula I ya definido en las reivindicaciones de 1 a 13, dicho proceso consiste en

20 (a) hacer reaccionar un compuesto de la formula II



(II)

en la que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicacion 1

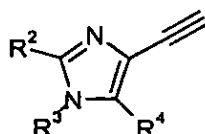
25 con un compuesto de la formula III



en la que R^3 tiene los significados definidos en la reivindicación 1 y Z es halogeno o $B(OH)_2$ o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la formula IV

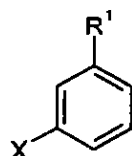
5



(IV)

en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1

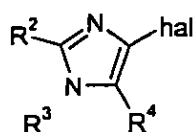
10 con un compuesto de la formula V



(V)

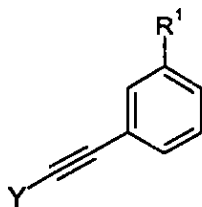
en la que R^1 tiene los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halogeno o

15 (c) hacer reaccionar un compuesto de la formula VI



(VI)

en la que R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y hal es halogeno
20 con un compuesto de la formula VII

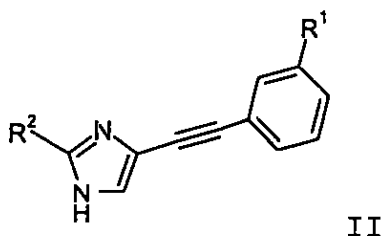


(VII)

en la que R^1 tiene el significado definido en la reivindicación 1 e Y es trimetilsililo o hidrogeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

15 15 Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I ya definido en las reivindicaciones de 1 a 13, dicho proceso consiste en

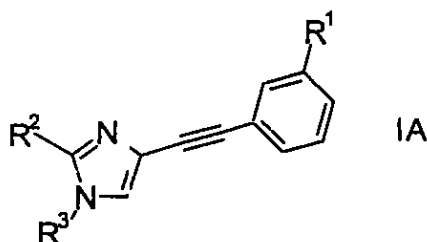
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



en la que R^3 tiene los significados definidos antes y Z es
15 halogeno o $B(OH)$
para obtener un compuesto de la fórmula

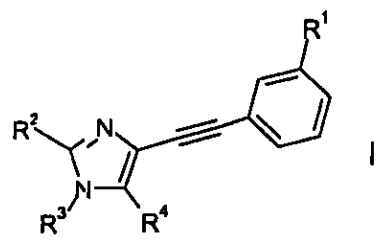


en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la
20 reivindicación 1 y Hal es cloro o fluor y,
si se desea cuando R^4 es distinto de hidrogeno,

b) hacer reaccionar el compuesto de la formula IA con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



5

en la que R¹ R² R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicacion 1 y si se desea,

convertir los compuestos obtenidos en sales de adiccion de ácido farmacéuticamente aceptables

10 16 Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevencion de trastornos mediados por el receptor de mGluP5

15 17 Un medicamento según la reivindicacion 16 para el tratamiento y prevencion de trastornos neurologicos agudos y/o cronicos en particular la ansiedad o para el tratamiento del dolor agudo y cronico

20 18 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 así como su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o prevencion de enfermedades

~~121~~

TRADUCCION OFICIAL No 11041

de un documento escrito en Alemán efectuada por Luz Arriaga de Herber
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978

Traducción de las certificaciones y apostilla en alemán que se encuentran a
continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No 2004/179 por
el notario Peter Kuster el 29 03 2004 en Basilea Suiza sobre la autenticidad de la
copia de un documento de Cesión caso 21758 escrito en inglés presentado a él por
la F Hoffmann La Roche AG

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País Suiza

Este documento publico

2 Ha sido firmado por el Lic iur Peter Kuster**3 Actuando en calidad de notario publico****4 Lleva el sello del mencionado notario****Certificado****5 en Basel (Basilea)**

6 el 30 de marzo de 2004

7 por la Cancilleria de Estado del Cantón de Basel-Stadt**8 bajo el No 3833/5125****9 Sello****10 Firma**

Cancilleria de Estado

Fdo firma ilegible

de Basel Stadt (Ciudad de Basilea)

Heide Fischer

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

Bogotá 25 de noviembre de 2005

C 1009

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No 599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

29980-
COTA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DE EMPEÑO
LAS FIRMAS INDICADAS

MUSEO NACIONAL
RESPONSABILIDAD DEL

2005 DEC 1 A 10 -3

JEFE DE LEGALIZACIÓN
SANTAFE DE BUENOS AIRES

120

TRADUCCION OFICIAL No 2005 12 02-743
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 21758

Declaracion

Yo el suscrito notario publico de Basilea/Suiza por el presente declaro que la copia anexa llamada Cesión es una ccopia fiel del documento original que me ha presentado

F Hoffmann La Roche AG

Basilea Suiza

Basilea Suiza este día 29-03 2004 (dia veintinueve de marzo de dos mil cuatro)

Sello notarial

Leg Prot 2004 No 179

(firma ilegible)

Notario Publico

123

121

Caso 21758

Traspaso

Yo/Nosotros el suscrito(s)

Bernd Buettelmann químico ciudadano alemán
Amselweg 10 D 79650 Schopfheim Alemania

Simona Maria Ceccarelli química ciudadana italiana
Offenburgerstrasse 29 CH-4057 Basilea Suiza

Georg Jaeschke químico ciudadano alemán
Eulerstrasse 82 CH-4051 Basilea Suiza

Sabine Kolczewski químico ciudadano alemán
Schillerstrasse 35 D 79618 Rheinfelden Alemania

Richard Hugh Phillip Porter biólogo ciudadano británico
Herrenweg 34 CH-4153 Reinach Suiza

Eric Vieira químico ciudadano suizo
Burgfelderweg 63 CH-4123 Allschwil Suiza

CEDENTE(S) por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada

124

Derivados de imidazol heteroaril sustituidos
como antagonistas del receptor de glutamato

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así

<u>Pais</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No Serial</u>
Europa	12 06 2003	03012290 7

y que por una causa contractual adecuada el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente yo/nosotros hemos vendido cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los paises del mundo al CESIONARIO

F Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para pero no se limita a los siguientes paises

Argentina Australia Austria Bélgica Brasil Canada Chile Colombia Republica
Checa Dinamarca Finlandia Francia Alemania Grecia Hungría Irlanda Israel
Italia Japón Kazakhstán Corea Luxemburgo México Mónaco Holanda Nueva
Zelanda Noruega Pakistán Republica Popular China Filipinas Polonia Portugal
Rusia Arabia Saudita Sur Africa Espana Suecia Suiza Taiwan Turquía Reino
Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte Ucrania Uruguay EE UU
Venezuela

En virtud de esta cesion dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo especialmente en los paises anteriormente nombrados y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el pais (paises) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales

Se requiere legalización

Firmado en Basilea Suiza
El 7 de julio de 2003

(firma ilegible)	Bernd Buettelmann
(firma ilegible)	Simona Maria Ceccarelli
(firma ilegible)	Georg Jaeschke
(firma ilegible)	Sabine Kolczewski
(firma ilegible)	Richard Hugh Phillip Porter
(firma ilegible)	Eric Vieira

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Bernd Buettelmann Simona Maria Ceccarelli
Georg Jaeschke Sabine Kolczewski Eric Vieira
todos químicos
Richard Hugh Phillip Porter biólogo

empleados de F Hoffmann-La Roche AG a quien/es conocemos personalmente
es auténtica

Basilea Suiza 10 de julio de 2003

No 9 415

(firma ilegible)

Heidi Fischer

Cancilleria de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello Cancilleria de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido segun mi mejor saber y entender este dia 2 de diciembre de
2005 en la ciudad de Bogotá D C por Anita Escobar de Tamayo Traductora
Oficial Res 2177 de 1989 Ministerio de Justicia Republica de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
3.2177/89 MINJUS

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Colombia

Case 21758

Declaration

I the undersigned Notary public of Basel/Switzerland herewith declare that the annexed copy entitled Assignment is a true copy of the original document which has been presented to me by

F Hoffmann La Roche AG

of Basel/Switzerland

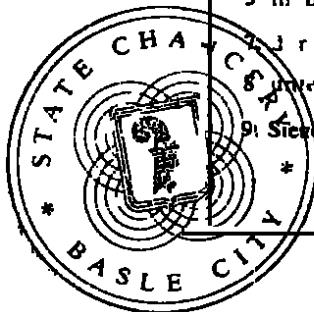
Basel/Switzerland this 29 03 2004 (twenty ninth day of March two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

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

Leg Prot. 2004 No 179

APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1 Land Schweiz (Lie)	
Die öffentliche Urkunde	
ist in der	
in seine Eigenschaft als	
4. Die Urkunde ist mit dem	(Stempel des (der)
Besatzt 30 März 2004	
5. In Basel (St.)	
6. Die Urkunde ist in der	
8. Unter	
9. Siegel/Stempel	
10. Unterschrift	
<i>Heidi Fischer</i>	



Assignment

126

I/WE the undersigned

Bernd Buettelmann chemist a German citizen
 Amselweg 10 D 79650 Schopfheim Germany

Simona Maria Ceccarelli chemist an Italian citizen
 Offenburgerstrasse 29 CH 4057 Basel Switzerland

Georg Jaeschke chemist a German citizen
 Eulerstrasse 82 CH 4051 Basel Switzerland

Sabine Kolczewski chemist a German citizen
 Schillerstrasse 35 D 79618 Rheinfelden Germany

Richard Hugh Phillip Porter biologist a British citizen
 Herrenweg 34 CH 4153 Reinach Switzerland

Eric Vieira chemist a Swiss citizen
 Burgfeldermattweg 63 CH 4123 Allschwil Switzerland

ASSIGNOR(S) herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled

Heteroaryl substituted imidazole derivatives as Glutamate Receptor Antagonists

for which the first application(s) was (were) filed as follows

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No</u>
Europe	12 06 2003	03012290 7

and that for good and valuable consideration the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged I/WE have sold assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE

F Hoffmann La Roche AG
 Grenzacherstrasse 124
 CH 4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for but is not limited to the following countries

Argentina Australia Austria Belgium Brazil Canada Chile Colombia Czech Republic Denmark Finland France Germany Greece Hungary Ireland Israel Italy Japan Kazakhstan Korea Luxembourg Mexico Monaco Netherlands New Zealand Norway Pakistan People's Republic of China Philippines Poland Portugal Russia Saudi Arabia South Africa Spain Sweden Switzerland Taiwan Turkey United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland Ukraine Uruguay U S A Venezuela

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is full / entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world especially in the above named countries and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above named country (countries) in accordance with international convention

Legalization required

129

Signed at Basel Switzerland

On July 7 2003



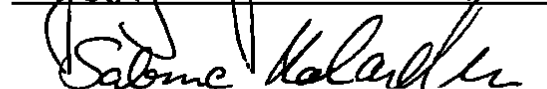
Bernd Buettelmann



Simona Maria Ceccarelli



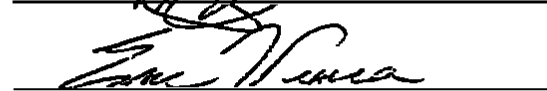
Georg Jaeschke



Sabine Kolczewski



Richard Hugh Phillip Porter



Eric Vieira

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Bernd Buettelmann Simona Maria Ceccarelli
Georg Jaeschke Sabine Kolczewski Eric Vieira
all chemists
Richard Hugh Phillip Porter biologist

in the employ of F Hoffmann La Roche AG who is/are
personally known to us is genuine

Basle Switzerland

No 9'415

10. Juli 2003


Heidi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basel City

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invencion [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación grafica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/111040 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 403/04
401/04 405/04 417/14 A61K 31/4439 31/496 31/497
A61P 25/28

VIEIRA Eric [CH/CH] Lindenstrasse 9 CH-4402
Frenkendorf (CH)

(21) International Application Number
PCT/EP2004/006111

(74) Agent BRAUN Axel Grenzacherstrasse 124 CH-4070
Basel (CH)

(22) International Filing Date 7 June 2004 (07.06.2004)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
03012290.7 12 June 2003 (12.06.2003) EP

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

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) BUETTELDMANN
Bernd [DE/DE] Amselweg 10, 79650 Schopfheim
(DE) CECCARELLI Simona, Maria [IT/CH] Offen-
burgerstrasse 79 CH-4057 Basel (CH) JAESCHKE,
Georg [DE/CH] Eulerstrasse 82, CH-4051 Basel (CH)
KOLCZEWSKI, Sabine [DE/DE] Schillerstrasse 35
79618 Rheinfelden (DE) PORTER, Richard, Hugh,
Philip [CB/CH] Herrenweg 34, CH-4153 Reinach (CH)

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

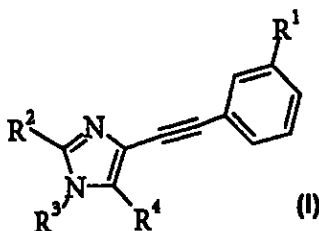
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, T7, UG, ZM,
ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published

— with international search report

For two letter codes and other abbreviations refer to the
Guide Notes on Codes and Abbreviations appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title HETEROARYL-SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AS GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract The present invention relates to imidazole derivatives of the general formula (I) wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in the specification as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof and to processes for the preparation thereof. The invention also relates to the use of said imidazole derivatives for the preparation of medicaments and to medicaments containing them for the prevention or the treatment of mGluR5 receptor mediated disorders such as acute and/or chronic neurological disorders in particular anxiety or for the treatment of chronic and acute pain.

WO 2004/111040 A1

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

129 \

Folio ~~31~~

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No	05 123374
	Solicitud internacional	EP2004/006111
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	296
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

11 ABR 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa1