



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-19310

54. TÍTULO

"DERIVADOS DE IMIDAZOL"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/06, 401/14, A61K 31/44, 31/4178, A6P 25/28

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

OK

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación: 06019318 00000000 Folios: 93
Fecha (MD): 2006-02-27 17:00:25
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 04.04.2006

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: jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BUETTELMAHN, Bernd; CECCARELLI, Simona, Maria; JAESCHKE, Georg; KOLCZEWSKI, Sabine; PORTER, Richard, Hugh, Phillip y VIEIRA, Eric. Dirección: Amselweg 10, 79650 Schopfheim; Unterer Rheinweg 62, CH-4057 Basel; Eulerstrasse 82, CH-4051 Basel; Schillerstrasse 35, 79618 Rheinfelden; Herrenweg 34, CH-4153 Reinach y Lindenstrasse 9, CH-4402 Fränkendorf. Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suiza.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/009558</u> Fecha: <u>27/08/04</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/023795 A1</u> Fecha: <u>17/03/05</u>			
6 Título (54) DERIVADOS DE IMIDAZOL ^			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/06, A61K 31/44; 31/41 79 A61 P 28/12			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 04.09.2003	(31) Número de Solicitud 03019604.2
9 Comprobante de Pago No. 06-14,340, Fecha: Febrero 21 de 2006			

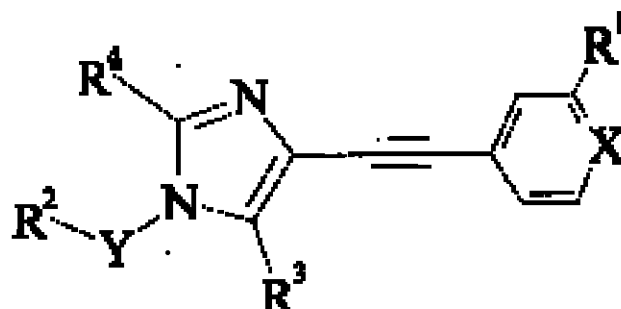
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del 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 como fue presentado originalmente en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificación a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE ALICIA I LOREDA RICAURTE

FIRMA

C C 39.690 713 Usaquén T P 83 21d

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06019310 00000000 Folios: 93
Fecha (AMB): 2006-02-27 17:00:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,340
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309442	21/02/2006	13,533,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

9

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

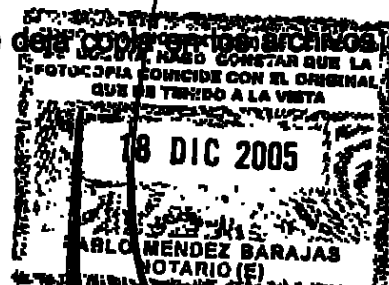
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
Pang Uncochea
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

7064 SET - 3 P 12:12
Luc
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

BOGOTA D.C. 12 DIC 2035
NOTARIO

12 DIC 2035

NOTARIO

5
Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

18 DIC 2005
PABLO HENDEZ BARAJAS
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2005.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quienes consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandato de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al 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 Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Switzerland
Basel

{ss

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 Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

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

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004
2 Fr.
Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach

COMPROBADO EN EL CIRCULO DE NOTARIO DEL CANTON DE SOLOTA, HAYO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 DIC 2005
PABLO MEJIOEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

6

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. J. J.*

3. in his/her function as *Notary*

4. and certified by the seal of the *Grande*

Certified. **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

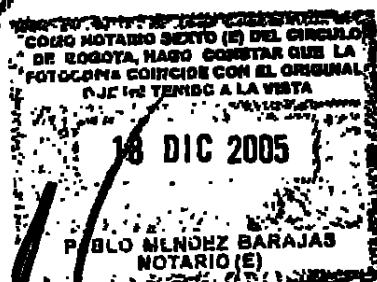
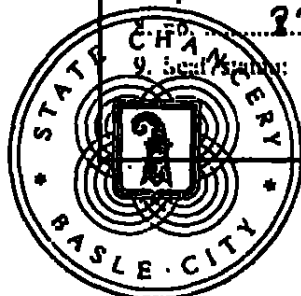
6. on

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

3835 / 13 276

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P. J. J.*



RETIRO FOLIOS PARA PUBLICACION.
RETIRO FOLIOS 9 Y 10 PARA TARJETERO



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

7

Expediente No		06019810	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2004/009558

A. CLASIFICACIÓN DE MATERIA

IPC7 C07D401/06 C07D401/14 A61K31/44

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)

IPC7 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, Data WPI, PAJ, Data BEILSTEIN, Data CHEM ABS, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J; VERNIER JEAN MICHEL (US); CUBE ROWENA V (US); VARN) 8 de marzo de 2001 (2001-03-08) página 3, línea 18-página 4, línea 16; reivindicaciones 64-67 página 6, líneas 11-22 página 8, línea 16 página 9, línea 11 página 11, líneas 1-9	1-9 11-15
A	WO 91/00277 A (DU PONT) 10 de enero de 1991 (1991-01-10) tabla 4	1-15

☐ 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

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

'I' 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

25 de noviembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/12/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Rudolf, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009558**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 16

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

ver SIGUIENTE INFORMACIÓN hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Información continuada de PCT/ISA/210**Continuación de la Casilla II.2**

reivindicaciones Nos.: 16

La reivindicación 16 no contiene ninguna característica técnica la cual permita una búsqueda significativa sobre el alcance completo reivindicado (Regal 6.3 PCT).

Se atrae la atención del solicitante al hecho de que no es necesario que las reivindicaciones relacionadas con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional sean el sujeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se le notifica al solicitante que la política de la EPO al actuar como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar en asuntos que no se han buscado. Este es el caso prescindiendo de si las reivindicaciones han sido enmendadas siguiendo el recibo del reporte o durante algún proceso de Capítulo II. Si la reivindicación procede a la fase regional ante la EPO, se le recomienda al solicitante que puede llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver los Lineamientos de la EPO C-VI, 8.5), si los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17(2) se superan.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL **INFORMACIÓN EN MIEMBROS FAMILIA DE PATENTES**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009558

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
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 9100277	A	10-01-1991	AT	134368 T	15-03-1996
			AU	644802 B2	23-12-1993
			AU	5957990 A	17-01-1991
			CA	2060656 A1	31-12-1990
			DE	69025473 D1	28-03-1996
			DE	69025473 T2	17-10-1996
			DK	479903 T3	18-03-1996
			EP	0479903 A1	15-04-1992
			ES	2084702 T3	16-05-1996
			HU	62575 A2	28-05-1993
			JP	2550442 B2	06-11-1996
			JP	4506522 T	12-11-1992
			KR	163595 B1	01-12-1998
			NO	915113 A	28-02-1992
			SG	52709 A1	28-09-1998
			RU	2099330 C1	20-12-1997
			US	5354867 A	11-10-1994
			WO	9100277 A1	10-01-1991
			US	5210079 A	11-05-1993
			ZA	9006013 A	25-03-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/009558A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/06 C07D401/14 A61K31/44

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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J ; VERNIER JEAN MICHEL (US); CUBE ROWENA V (US); VARN) 8 March 2001 (2001-03-08) page 3, line 18 - page 4, line 16; claims 64-67 page 6, lines 11-22 page 8, line 16 page 9, line 11 page 11, lines 1-9	1-9, 11-15
A	WO 91/00277 A (DU PONT) 10 January 1991 (1991-01-10) table 4	1-15



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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

25 November 2004

Date of mailing of the International search report

13/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/009558

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 16

Claim 16 does not contain any technical features which would allow a meaningful search over the whole claimed scope (Rule 6.3 PCT).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009558

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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 9100277	A	10-01-1991	AT 134368 T	15-03-1996
			AU 644802 B2	23-12-1993
			AU 5957990 A	17-01-1991
			CA 2060656 A1	31-12-1990
			DE 69025473 D1	28-03-1996
			DE 69025473 T2	17-10-1996
			DK 479903 T3	18-03-1996
			EP 0479903 A1	15-04-1992
			ES 2084702 T3	16-05-1996
			HU 62575 A2	28-05-1993
			JP 2550442 B2	06-11-1996
			JP 4506522 T	12-11-1992
			KR 163595 B1	01-12-1998
			NO 915113 A	28-02-1992
			SG 52709 A1	28-09-1998
			RU 2099330 C1	20-12-1997
			US 5354867 A	11-10-1994
			WO 9100277 A1	10-01-1991
			US 5210079 A	11-05-1993
			ZA 9006013 A	25-03-1992

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

17 de Marzo de 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/023795 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 401/06,
401/14, A61K 31/44

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/009558

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Agosto de 2004
(27.08.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

03019604.2 4 de septiembre de 2003 (04.09.2003) EP

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

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente): BUETTTELMANN,
Bernd [DE/DE]; Ammelweg 10, 79650 Schopfheim (DE).
CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH]; Offenburgerstrasse
29, CH-4057 Basel (CH). JÄSCHKE, Georg [DE/CH];
Eulerstrasse 82, CH-4051 Basel (CH). KOLCZEWSKI, Sabine
[DE/DE]; Schillerstrasse 35, 79618 Rheinfelden (DE).
PORTER, Richard, Hugh, Philip [GB/CH]; Herrenweg 34,
CH-4153 Reinach (CH). VIEIRA, Eric, [CH/CH];
Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf (CH).

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

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección nacional requerida): 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.

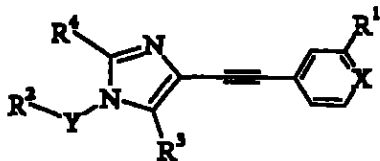
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, 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).

Publicando:

— 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
edición regular de la Gaceta PCT.

(54)Título: DERIVADOS DE IMIDAZOL



(57) Resumen: La presente invención se refiere a derivados de imidazol de
la fórmula general (I) en la que R¹, R², R³, R⁴, X y Y tienen los significados
definidos anteriormente, un proceso para la obtención de los mismos, su uso
para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por receptores
metabotrópicos de glutamato, su uso para la fabricación de medicamentos
destinados al tratamiento de dichos trastornos y las preparaciones
farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1A

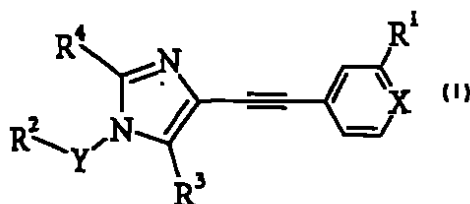
(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023795 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 401/06, 401/14, A61K 31/44
- (74) Agent: BRAUN, Axel; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP2004/009558
- (22) International Filing Date: 27 August 2004 (27.08.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 03019604.2 4 September 2003 (04.09.2003) EP
- (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, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, 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, 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).
- (71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BUETTELDMANN, Bernd [DE/DE]; Amsehweg 10, 79650 Schopfheim (DE). CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH]; Offenburgstrasse 29, CH-4057 Basel (CH). JARSCHKE, Georg [DE/CH]; Eulerstrasse 82, CH-4051 Basel (CH). KOLCZEWSKI, Sabine [DE/DE]; Schillerstrasse 35, 79618 Rheinfelden (DE). PORTER, Richard, Hugh, Philip [GB/CH]; Herrenweg 34, CH-4153 Reinach (CH). VIEIRA, Eric [CH/CH]; Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf (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 beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to imidazole derivatives of the general formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, X and Y are as defined herein, a process for the manufacture thereof, their use for treating or preventing metabotropic glutamate receptors mediated disorders, their use for the preparation of medicaments for treating such disorders and pharmaceutical compositions containing them.

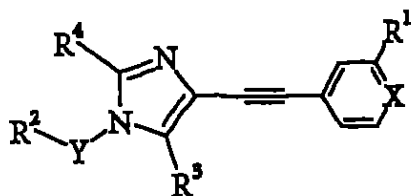
18

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

21

Claims

1. A compound of the general formula



wherein

5 R¹ signifies halogen, lower alkyl, lower alkoxy, CF₃ or cyano;

R² signifies aryl or heteroaryl, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, lower alkoxy, CF₃ or cyano;

10 R³ signifies hydrogen, C(O)H or CH₂R⁵ wherein R⁵ is hydrogen, OH, C₁-C₆-alkyl or C₃-C₁₂-cycloalkyl;

R⁴ signifies lower alkyl or C₃-C₁₂-cycloalkyl;

X signifies N or CH;

Y signifies -(CHR)_{1,2 or 3}

R signifies hydrogen or lower alkyl;

15 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof

2. A compound of formula I in accordance with claim 1, wherein R¹, R², R³, X, Y and R are as defined in claim 1 and R⁴ is lower alkyl.

3. A compound of formula I in accordance with claim 1, wherein

R¹ signifies halogen, lower alkyl, lower alkoxy, CF₃ or cyano;

20 R² signifies aryl or heteroaryl, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, lower alkoxy, CF₃ or cyano;

R³ signifies H;

R⁴ signifies methyl;

X signifies N or CH;

Y signifies $-(CH_2R)_{1,2 \text{ or } 3}$

R signifies hydrogen or lower alkyl;

5 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof

4. A compound of formula I in accordance with claim 1, wherein R¹, R³, R⁴, Y and R are as defined in claim 1; X is CH and R² is pyridyl, optionally substituted by lower alkyl or halogen.

5. A compound of formula I in accordance with claim 4, wherein the compounds
10 are

2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-ylmethyl]-pyridine,

2-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-ylmethyl]-6-methyl-pyridine,

5-[4-(3-chloro-phenylethynyl)-2-methyl-imidazol-1-ylmethyl]-2-methyl-pyridine, and

3-[1-(5-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-benzonitrile.

15

6. A compound of formula I in accordance with claim 1 wherein R¹, R³, R⁴, Y and R are as defined in claim 1; X is N and R² is pyridyl, optionally substituted by lower alkyl or halogen.

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

4-[1-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-2-methyl-pyridine,

4-[1-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-2-chloro-pyridine,

25 4-[1-(2-methyl-pyridin-5-ylmethyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-2-chloro-pyridine,

4-[1-(5-chloro-pyridin-3-ylmethyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-2-methyl-pyridine,

30 4-[1-(2-Chloro-pyridin-5-ylmethyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-2-chloro-pyridine, and

4-[1-(2-chloro-pyridin-5-ylmethyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-2-methyl-pyridine.

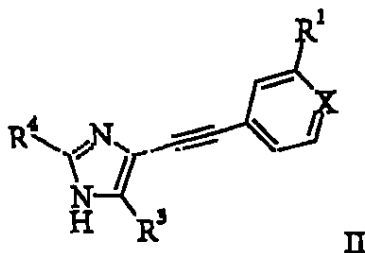
8. A compound of formula I in accordance with claim 1 wherein R^1 , R^3 , R^4 , Y and R are as defined in claim 1; X is N and R^2 is phenyl, optionally substituted by halogen.

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

- 4-(1-benzyl-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl)-2-methyl-pyridine,
 4-(1-benzyl-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl)-2-chloro-pyridine,
 10 rac-2-methyl-4-[2-methyl-3-(1-phenyl-ethyl)-3H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine,
 (+)-2-methyl-4-[2-methyl-3-(1-phenyl-ethyl)-3H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine,
 (-)-2-methyl-4-[2-methyl-3-(1-phenyl-ethyl)-3H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine,
 rac-2-chloro-4-[2-methyl-1-(1-phenyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine,
 4-[3-(4-fluoro-benzyl)-2-methyl-3H-imidazol-4-ylethynyl]-2-methyl-pyridine,
 15 4-[3-(3,4-difluoro-benzyl)-2-methyl-3H-imidazol-4-ylethynyl]-2-methyl-pyridine, and
 2-methyl-4-(2-methyl-1-phenethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl)-pyridine.

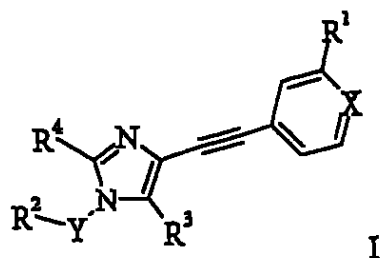
10. A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 to 9, which process comprises

- 20 a) reacting a compound of formula



with a compound of formula R^2Yhal

to a compound of formula



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X and Y are as described above and hal is halogen, preferably chloro, bromo or iodo, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

11. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 9 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

12. A medicament according to claim 11 for the treatment and prevention of acute and/or chronic neurological disorders, in particular anxiety, or for the treatment of chronic and acute pain.

13. A compound in accordance with any one of claims 1 to 9 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of diseases.

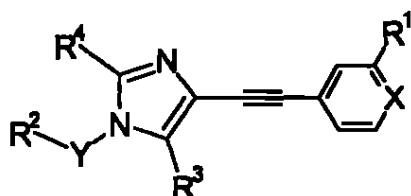
14. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 9 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

15. The use according to claim 14 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.

16. The invention as hereinbefore described.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general



en la que

- 5 R¹ significa halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃ o ciano;
- R² significa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, CF₃ y ciano;
- 10 R³ significa hidrógeno, C(O)H o CH₂R⁵, en el que R⁵ es hidrógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂;
- R⁴ significa alquilo inferior o cicloalquilo C₃-C₁₂;
- X significa N o CH;
- 15 Y significa -(CHR)_{1, 2 ó 3}
- R significa hidrógeno o alquilo inferior;
- así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹, R², R³, X, Y y R tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R⁴ es alquilo inferior.

20

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

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

25 R² significa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido

por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, CF₃ y ciano;

R³ significa H;

5 R⁴ significa metilo;

X significa N o CH;

Y significa - (CHR)_{1, 2 ó 3}

R significa hidrógeno o alquilo inferior;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹, R³, R⁴, Y y R tienen los significados definidos en la reivindicación 1; X es CH y R² es piridilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o halógeno.

5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 15 4, los compuestos son:

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

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

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

3-[1-(5-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo.

6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 25 1 en la que R¹, R³, R⁴, Y y R tienen los significados definidos en la reivindicación 1; X es N y R² es piridilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o halógeno.

7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación

6, los compuestos son:

4-[1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina,

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

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

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

4-[1-(2-cloro-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina y

4-[1-(2-cloro-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina.

8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en la que R^1 , R^3 , R^4 , Y y R tienen los significados definidos en la reivindicación 1; X es N y R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno.

9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 8, los compuestos son:

4-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-2-metil-piridina,
4-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-2-cloro-piridina,
rac-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,

(+)-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,

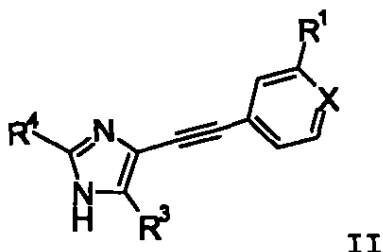
(-)-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,

rac-2-cloro-4-[2-metil-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

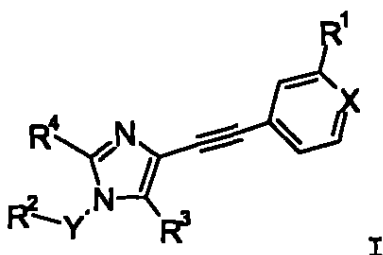
nil]-piridina,
 4-[3-(4-fluor-bencil)-2-metil-3H-imidazol-4-iletinil]-2-me-
 til-piridina,
 4-[3-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-3H-imidazol-4-iletinil]-2-
 5 metil-piridina y
 2-metil-4-(2-metil-1-fenetil-1H-imidazol-4-iletinil)-piri-
 dina.

10. Un proceso de obtención de un compuesto de la
 fórmula I ya definido en las reivindicaciones de 1 a 9, dicho
 10 proceso consiste en:

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula R^2Yhal
 para obtener un compuesto de la fórmula



15

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y Y tienen los significados
 definidos anteriormente y hal es halógeno, con preferencia
 cloro, bromo o yodo, y
 si se desea, se convierten los compuestos obtenidos en sales
 20 de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

11. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

12. Un medicamento según la reivindicación 11 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.

13. Un compuesto según una cualquiera de las de reivindicaciones de 1 a 9 así como su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

14. El uso de un compuesto con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

15. El uso según la reivindicación 14 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o al tratamiento del dolor crónico y agudo.

16. La invención descrita anteriormente.

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 21871	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2004/009558	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.08.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.09.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/06, C07D401/14, A61K31/44																										
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 transmitido 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 _____ 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)) _____, 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: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 21.02.2005	Fecha de terminación de este reporte 19.01.2006																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Rudolf, M Teléfono No. +49 89 2399-8604																									

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

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 has 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

1-22 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-9, 10 (parte 2) como se presentaron originalmente
10 (parte 1), 11-16 recibida el 22.06.2005 con carta del 20.06.2005

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

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 70.2G)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 16

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.37,38 se relaciona con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 42 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.16

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Hoja Separada para detalles adicionales.

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-15
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7):

ver hoja separada

Re ítem III.

La reivindicación 16 no contiene ninguna característica técnica para describir la invención definida en esta, contrario a los requerimientos de la Regla 6.3 PCT. Por lo tanto, no es posible una búsqueda completa y examen de dicha reivindicación.

Re ítem V.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación:

D1: WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J; VERNIER JEAN MICHEL (US);
CUBE ROWENA V (US); VARN) Marzo 8 de 2001 (2001-03-08)

D1 revela compuestos para modular los receptores de glutamate metabotrópicos y útiles para el tratamiento de enfermedades tales como, e.g., trastornos del dolor, trastornos depresivos, ansiedad, etc. (página 3, líneas 18-32), y se considera como la técnica previa más cercana.

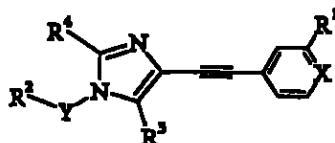
D1 no revela específicamente compuestos como se definen en la presente reivindicación 1. Los compuestos estructuralmente más cercanos de D1 se basan en tiazol y portan sustituyentes diferentes como los reivindicados presentemente (e.g., D1, ejemplos 88, 89).

La presente invención se considera como una selección de los compuestos A-L-B sugeridos en D1, en donde A es imidazolilo sustituido (D1, página 9 línea 11; página 8, línea 20-22). L alquilileno (página 4 línea 13), y B es arilo o heterociclilo tal como piridilo, que puede portar sustituyentes que incluyen aquellos como se definieron para R¹ en la presente solicitud (D1 página 11 líneas 1-9).

El uso de tales compuestos para el tratamiento del dolor, ansiedad, depresión, etc., ya es conocido de D1 (reivindicaciones 64-67), por lo tanto la provisión de compuestos adicionales que caen dentro de la formula general de los compuestos de D1, y que tienen la misma utilidad, es obvia a la luz del documento D1.

El proceso para la alquilación de un compuesto de imidazol con un haluro como se reivindica en 10

parecen ser obvio para el experto en la técnica y solo puede considerarse si conduce a compuestos finales novedosos e inventivos.



(I)

en la que R¹, R², R³, R⁴, X y Y tienen los significados definidos anteriormente y hal es halógeno, con preferencia cloro, bromo o yodo, y si se desea, se convierten los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

11. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

12. Un medicamento según la reivindicación 11 para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, para el tratamiento del dolor crónico y agudo, o para el tratamiento de incontinencia urinaria.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 así como su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

14. El uso de un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

15. El uso según la reivindicación 14 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, para el tratamiento del dolor crónico y agudo, o para el tratamiento de incontinencia urinaria.

16. La invención descrita anteriormente.

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 21871	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2004/009558	International filing date (day/month/year) 27.08.2004	Priority date (day/month/year) 04.09.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/06, C07D401/14, A61K31/44		
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 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 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 21.02.2005	Date of completion of this report 19.01.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Rudolf, M Telephone No. +49 89 2399-8604 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/009558

36

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, 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

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-9, 10(part 2) as originally filed

10(part 1), 11-16 received on 22.06.2005 with letter of 20.06.2005

☐ 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."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/009558

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 16

because:

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

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

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 16

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/009558

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	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/009558

Re Item III.

Claim 16 does not contain any technical features to describe the invention therein defined, contrary to the requirements of Rule 6.3 PCT. Thus a complete search and examination of said claim is not possible.

Re Item V.

1 The following document is referred to in this communication:

D1 : WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J ; VERNIER JEAN MICHEL (US);
CUBE ROWENA V (US); VARN) 8 March 2001 (2001-03-08)

D1 discloses compounds for modulating metabotropic glutamate receptors and useful for the treatment of diseases such as e.g. pain disorders, depressive disorders, anxiety, etc. (page 3 lines 18-32), and is considered as the closest prior art.

D1 does not specifically disclose compounds as defined in present claim 1. The structurally closest compounds of D1 are based on thiazole and bear different substituents as those presently claimed (e.g. D1, examples 88, 89).

The present invention is considered as a selection from the compounds A-L-B suggested in D1, wherein A is substituted imidazolyl (D1, page 9 line 11; page 8 line 20-22), L alkynylene (page 4 line 13), and B is aryl or heterocyclyl such as pyridyl, which may bear substituents including those as defined for R¹ in the present application (D1 page 11 lines 1-9).

The use of such compounds for the treatment of pain, anxiety, depression, etc. is already known from D1 (claims 64-67), therefore the provision of further compounds falling within the general formula of the compounds of D1, and having the same utility, is obvious in the light of document D1.

The process for alkylation of an imidazole compound with a halide as claimed in claim 10

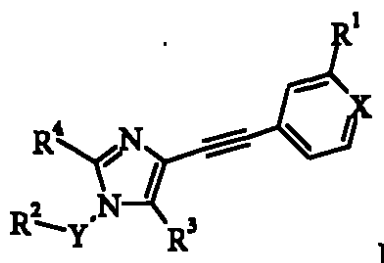
167

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/009558

appears to be obvious to the person skilled in the art and may only be considered if leading to novel and inventive final compounds.



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X and Y are as described above and hal is halogen, preferably chloro, bromo or iodo, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

11. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 9 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

12. A medicament according to claim 11 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.

13. A compound in accordance with any one of claims 1 to 9 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of diseases.

14. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 9 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

15. The use according to claim 14 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.

16. The invention as hereinbefore described.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

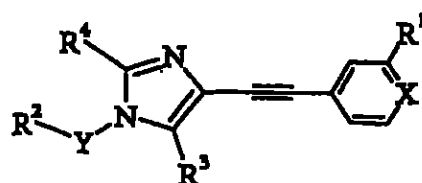
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

DERIVADOS DE IMIDAZ L

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



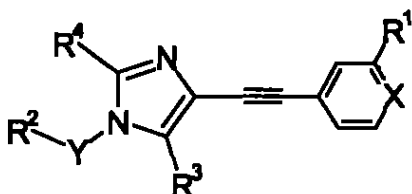
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y Y tienen los significados definidos anteriormente, un proceso para la obtención de los mismos, su uso para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por receptores metabotrópicos de glutamato, su uso para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de dichos trastornos y las preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

/

DERIVADOS DE IMIDAZOL

- 2 -

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



5 en la que

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

R² significa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, CF₃ y ciano;

R³ significa hidrógeno, C(O)H o CH₂R⁵, en el que R⁵ es hidrógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂;

R⁴ significa alquilo inferior o cicloalquilo C₃-C₁₂;

15 X significa N o CH;

Y significa -(CHR)_{1, 2 ó 3}

R significa hidrógeno o alquilo inferior;

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son antagonistas de receptores de glutamato metabotrópicos. Los compuestos de la fórmula I se distinguen por tener valiosas propiedades terapéuticas. Pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de los trastornos mediados por receptores mGluR5.

En el sistema nervioso central (SNC), la transmisión de

los estímulos se realiza por interacción de un neurotransmisor, emitido por una neurona, con un neuroreceptor.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitante del cerebro y desempeña un papel imprescindible en la gran
5 variedad de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes del glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber el de los receptores ionotrópicos, forma canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos de
(glutamato (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal y,
10 además, pertenecen al grupo de receptores asociados a la proteína G.

Actualmente se conocen ocho componentes distintos de estos mGluR y de ellos algunos tienen incluso subtipos. Según
15 su homología de secuencia, mecanismos de transducción de señales y selectividad de agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos.

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

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

Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral restringida por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo pobre del cerebro, las lesiones de columna vertebral, las lesiones craneales, la hipoxia provocada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia provocada 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 glutamato, por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a productos opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresiones.

Los trastornos mediados total o parcialmente por el mGluR5 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 amiotrófica 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)).

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

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, a los compuestos

recién mencionados en su condición de sustancias farmacéuticamente activas y a su fabricación.

La invención se refiere también a un proceso de obtención de un compuesto según general fórmula I con arreglo
5 a los procedimientos generales descritos para los compuestos de la fórmula I.

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

La invención se refiere además al uso de un compuesto
15 según la presente invención así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5 recién mencionados.

En la presente descripción se utilizan las definiciones
20 siguientes de los términos generales que se aplican a los términos en cuestión, con independencia de que aparezcan solos o en combinación.

El término "alquilo inferior" utilizado en la presente descripción denota restos hidrocarburo saturado de cadena
25 lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, etcétera.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo O-alquilo C_1-6 , en el que alquilo tiene los significados definidos anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, 5 hexiloxi, incluidos sus isómeros.

El término "cicloalquilo" denota un grupo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6.

El término "halógeno" denota flúor, cloro, bromo o 10 yodo.

El término "arilo" denota un resto carbocíclico aromático monovalente formado por uno o varios anillos fusionados, de los que por lo menos uno es de naturaleza aromática y que puede contener de 5 a 12 átomos de carbono como eslabones del 15 anillo, por ejemplo el fenilo, el bencilo, el naftilo, el bifenilo o el indanilo.

El término "heteroarilo" significa un resto carbocíclico aromático monovalente, que tiene por lo menos un heteroátomo y que puede contener de 3 a 11 átomos de carbono 20 como eslabones del anillo y uno, dos o tres heteroátomos, por ejemplo el piridilo, el pirazinilo, el pirimidinilo, el piridazinilo o el triazinilo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal derivada de un ácido o una base, inorgánicos 25 u orgánicos.

Son preferidos aquellos compuestos en los que R^4 es alquilo inferior y más preferido el metilo.

Entre estos compuestos son especialmente preferidos los

compuestos en los que

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

5 R² significa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, CF₃ y ciano;

R³ significa H;

R⁴ significa metilo;

10 X significa N o. CH;

Y significa - (CHR)_{1, 2 ó 3} y

R significa hidrógeno o alquilo inferior;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Son especialmente preferidos aquellos compuestos en los que R¹, R³, R⁴, Y y R tienen los significados definidos anteriormente; X es CH y R² es piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior o halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

20 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-ilmetil]-piridina,

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

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

25 3-[1-(5-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo.

Son también especialmente preferidos aquellos compuestos,

en los que R¹, R³, R⁴, Y y R tienen los significados definidos anteriormente; X es N y R² es piridilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior o halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 4-[1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina,
4-[1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina,
(4-[1-(2-metil-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina,
10 4-[1-(5-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina,
4-[1-(2-cloro-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina y
15 4-[1-(2-cloro-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina.

Son también preferidos aquellos compuestos, en los que R¹, R³, R⁴, Y y R tienen los significados definidos anteriormente; X es N y R² es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 20 4-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-2-metil-piridina,
4-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-2-cloro-piridina,
rac-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,
25 (+)-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,
(-)-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,

rac-2-cloro-4-[2-metil-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina,

4-[3-(4-fluor-bencil)-2-metil-3H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina,

5 4-[3-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-3H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina y

2-metil-4-(2-metil-1-fenetil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina.

Son también preferidos aquellos compuestos, en los que
10 R¹, R³, R⁴, y X tienen los significados definidos anteriormente; Y significa - (CHR)_{1, 2 ó 3}, siendo R alquilo inferior. En este caso, Y forma 1, 2 ó 3 centro(s) quiral(es). Dichos centros quirales permiten la formación de isómeros ópticos, por ejemplo enantiómeros o racematos de los compuestos de la
15 invención. Se da por supuesto que dichos isómeros ópticos o racematos están comprendidos también dentro del alcance de la presente invención. Entre los compuestos mencionados anteriormente son ejemplos de tales enantiómeros o racematos los compuestos siguientes:

20 rac-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,

(+)-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,

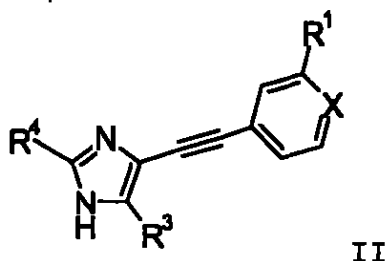
(-)-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina y
25

rac-2-cloro-4-[2-metil-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

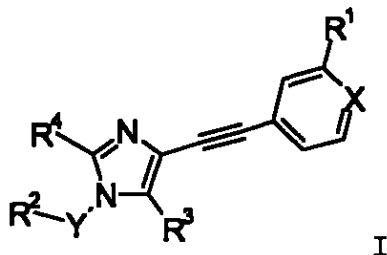
Los compuestos de la fórmula general I y sus sales farma-

céuticamente aceptables pueden obtenerse por el procedimiento general que se indica seguidamente:

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



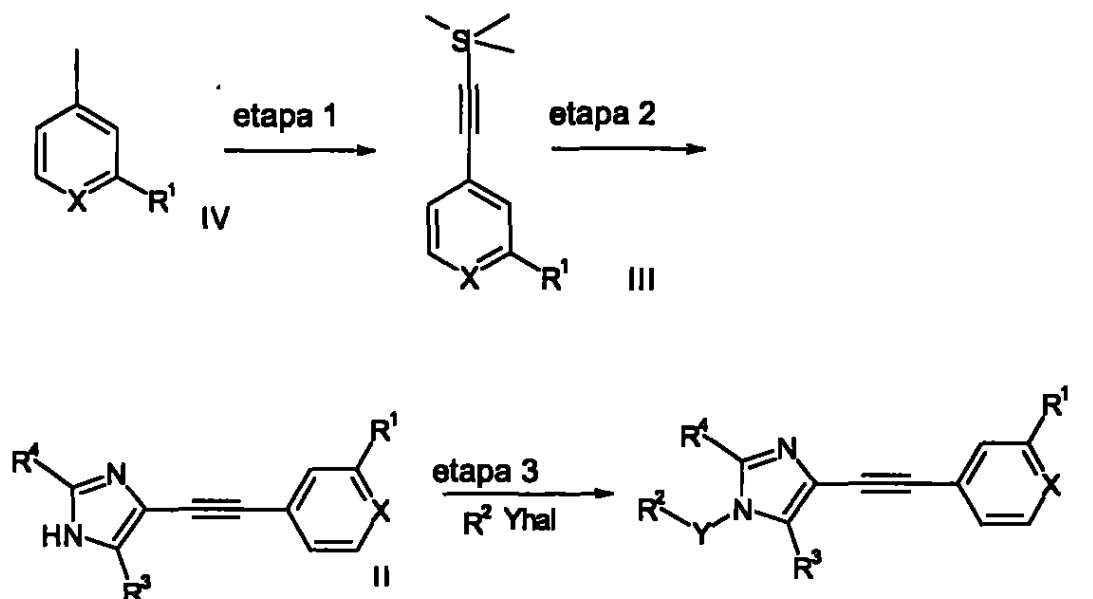
5 con un compuesto de la fórmula R^2Yhal para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y Y tienen los significados definidos anteriormente y hal es halógeno, con preferencia
10 cloro, bromo o yodo, y
si se desea, se convierten los compuestos obtenidos en las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los materiales de partida son compuestos conocidos o que pueden obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos de la
15 técnica.

Los compuestos pueden sintetizarse con arreglo al procedimiento que se indica en el esquema siguiente:

Esquema 1

en el que R¹, R², R³, R⁴, X y Y tienen los significados
5 definidos anteriormente.

Etapa 1

Se disuelve un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo la 2-cloro-4-yodo-piridina, en THF seco y trietilamina. Se somete esta mezcla al vacío y se neutraliza el vacío con
10 argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añaden la trifenilfosfina y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden el yoduro de cobre (I) y el trimetilsililacetileno. Se agita la mezcla
15 reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente, se seca el producto de la fórmula III y se purifica por cromatografía.

Etapa 2

Solución 1: se disuelven un compuesto de la fórmula

III, por ejemplo la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina, y un compuesto 5-yodo-1H-imidazol sustituido en posición 2 (p.ej. el 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (síntesis: M.D. Cliff, S.G. Pyne, *Synthesis* 1994, 681-682) en THF seco y DMF seca.

5 Se somete esta mezcla al vacío y se neutraliza el vacío con argón varias veces 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 trietilamina en THF seco. También esta solución se
10 somete a vacío y se neutraliza dicho vacío con argón varias veces 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 le añade por goteo durante 45 min. una solución de
15 fluoruro de tetrabutilamonio. A continuación se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente, se seca y se purifica por cromatografía. Se obtiene un compuesto de la fórmula II.

Etapa 3

20 Se suspende hidruro sódico en THF. Se le añade una solución de un compuesto de la fórmula II, por ejemplo la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina en THF seco y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade el correspondiente compuesto de la
25 fórmula R^2Yhal , por ejemplo el bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina, el clorhidrato de la 2-clorometil-6-metil-piridina o el (2-bromoetil)benceno y se prosigue la agitación durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante

sobre agua, se extrae, se seca y se purifica por cromatografía flash, obteniéndose una mezcla de dos regioisómeros de un compuesto de la fórmula I. Esta mezcla puede separarse por cristalización.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse fácilmente con arreglo a métodos de por sí conocidos y teniendo en cuenta la naturaleza del compuesto que quiere convertirse en sal. Para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de
10 compuestos básicos de la fórmula I son idóneos los ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico o el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido
15 succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, etcétera. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio, etcétera, o aminas básicas o aminoácidos básicos, son idóneos para la formación
20 de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, tal como se ha indicado anteriormente, antagonistas de receptores metabotrópicos de glutamato y pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de
25 trastornos mediados por el receptor mGluR5, por ejemplo los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, así como el dolor agudo y crónico. Son trastornos neurológicos que pueden tratarse

por ejemplo la epilepsia, la esquizofrenia, la ansiedad, los procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la corea de Huntington, la ALS, la esclerosis múltiple, la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados patológicos que se traducen en funciones de deficiencia de glutamato, por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción etílica, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a productos opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresión. Otras indicaciones tratables son la función cerebral restringida, causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo pobre del cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones craneales, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en especial como analgésicos. Los tipos de dolor que pueden tratarse con ellos incluyen el dolor inflamatorio, por ejemplo la artritis y las enfermedades reumatoides, la vasculitis, el dolor neuropático, por ejemplo las neuralgias de trigémino o de herpes, el dolor neuropático diabético, la causalgia, la hiperalgesia, el dolor crónico grave, el dolor post-operatorio y el dolor asociado a varios estados patológicos, por ejemplo el cáncer, la angina de pecho, el cólico renal o biliar, la menstruación, la migraña y la gota.

La actividad farmacológica de los compuestos se verifica mediante el método siguiente:

Para los ensayos de fijación se transfecta de modo transitorio el cDNA que codifica al receptor mGlu 5a humano a 5 células EBNA empleando el procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Se almacenan los materiales homogeneizados de membrana celular a -80°C hasta el día de la realización del ensayo, en tal día se descongelan y se resuspenden y politronizan en el tampón 10 de fijación compuesto por 15 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 100 mM de KCl, 25 mM de CaCl₂, 25 mM de MgCl₂, a pH 7,4, hasta una concentración final de ensayo de 20 µg de proteína/hoyo.

Se determinan las isotermas de saturación por adición 15 de doce concentraciones de MPEP[H³] (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) durante 1 h a 4°C. Los ensayos de competencia se realizan con una concentración fija de MPEP[H³] (2 nM) y se evalúan los valores de la IC₅₀ 5 empleando 11 concentraciones (0,3-10.000 nM). Las incu- 20 baciones se realizan a 4°C durante 1 h.

Al término de la incubación se filtran las membranas a través de un Unifilter (se preincuba la microplaca blanca de 96 hoyos con filtro GF/C fijado durante 1 h en un 0,1% de PEI en tampón de lavado, Packard BioScience, Meriden, CT) con un 25 colector del tipo Filtermate 96 Harvester (Packard BioScience) y se lavan 3 veces con tampón 50 mM de Tris-HCl, pH 7,4, frío. Se determina la fijación no específica en presencia de 10 µM de MPEP. Se hace el recuento de la

radiactividad sobre el filtro (3 min) con un contador de centelleo de microplaca del tipo Packard Top-count con corrección de atenuación después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y 5 agitación durante 20 min.

Para los ensayos funcionales se realizan mediciones de $[Ca^{2+}]_i$ del modo descrito anteriormente por Porter y col. [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] empleando receptores mGlu 5a recombinantes humanos en células HEK-293. Las células 10 se tiñen antes de cargarlas empleando el Fluo 4-AM (suministrado por FLUKA, concentración final: 0,2 µM). Las mediciones del $[Ca^{2+}]_i$ se realizan empleando un lector de placas fluorimétrico por la imagen (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, EE.UU.). La evaluación del 15 antagonista se realiza después de una preincubación de 5 min con los compuestos a ensayar y posterior adición submáxima del agonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustan con una ecuación lógica de cuatro parámetros, que indican la IC_{50} 20 y el coeficiente Hill, empleando un programa informático de ajuste iterativo no lineal de las curvas (Xcel fit).

De los ensayos de fijación se recogen los valores K_i de los compuestos ensayados. El valor K_i se define mediante la ecuación siguiente:

25
$$K_i = IC_{50} / [1 + L / K_d]$$

en la que los valores IC_{50} son las concentraciones de los compuestos ensayados que provocan una inhibición del 50 % del radioligando competidor (MPEP[H^3]). L es la concentración de

radioligando empleado en el ensayo de fijación y el valor K_d del radioligando se determina empíricamente para cada lote de membranas que se prepara.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor mGluR 5a. Las actividades de los compuestos de la fórmula I determinadas en los ensayos recién descritos se sitúan dentro del intervalo de $K_i < 100$ nM.

Ejemplo n°	K_i (nM)	Ejemplo n°	K_i (nM)
3	40	23	77
4	93	29	33
18	94		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse junto con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. Para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse como excipientes por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo,

el talco, el ácido esteárico o sus sales, etcétera. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etcétera; sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo por lo general no se requiere el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa, etcétera. Los adyuvantes, por ejemplo alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, etcétera, pueden utilizarse en las soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de la fórmula I solubles en agua, pero como regla general no son necesarios. Los excipientes idóneos de los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, etcétera.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Tal como se ha dicho anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de tales medi-

camentos que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de dosificación galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, se deberá adaptar a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosis eficaz para la administración oral o parenteral se sitúa entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano que pese 70 kg se sitúa por consiguiente entre 0,7 y 1400 mg al día, con preferencia entre 7 y 700 mg al día.

Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar la invención con mayor detalle:

Ejemplo 1

4-[1-(piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina

Se prepara una suspensión de hidruro sódico (69 mg, 55%, 1,59 mmoles) en 2 ml de THF seco. Se añade una solución de 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina (95 mg, 0,48 mmoles) en 8 ml de THF seco y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade el bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina (162 mg, 0,63 mmoles) y se prosigue la agitación durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 70 ml de agua y se extrae

tres veces con acetato de etilo (70 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol 100:0 -> 90:10), obteniéndose una mezcla de dos regioisómeros. Esta mezcla puede separarse por cristalización en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (35 mg, 25%), EM: $m/e = 289,1$ ($M+H^+$).

10 **Ejemplo 2**

4-[1-(piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 309,2$ ($M+H^+$); con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina.

Ejemplo 3

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 308,1$ ($M+H^+$), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo del 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y del bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina.

Ejemplo 4

25 **4-[1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 303,1$ ($M+H^+$), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo

de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del clorhidrato de la 2-clorometil-6-metil-piridina.

Ejemplo 5

4-[1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 323,2$ ($M+H^+$), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del clorhidrato de la 2-clorometil-6-metil-piridina.

Ejemplo 6

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 322,4$
5 $(M+H^+)$, con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo
del 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y del clorhi-
drato de la 2-clorometil-6-metil-piridina.

Ejemplo 7

**3-[2-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-
10 iletinil]-benzonitrilo**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 313,2$
 $(M+H^+)$, con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo
del 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y del
clorhidrato de la 2-clorometil-6-metil-piridina.

15 Ejemplo 8

**4-[1-(2-metil-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-
iletinil]-2-cloro-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 323,4$
 $(M+H^+)$, con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo
20 de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y
del clorhidrato de la 5-clorometil-2-metil-piridina.

Ejemplo 9

**4-[1-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-
iletinil]-2-metil-piridina**

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 303,2$
 $(M+H^+)$, con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo
de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y
del clorhidrato de la 2-clorometil-3-metil-piridina.

Ejemplo 10

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 313,2
5 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo del 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y del clorhidrato de la 2-clorometil-3-metil-piridina.

Ejemplo 11

**4-[1-(piridin-3-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-ileti-
10 nil]-2-metil-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 288,9
(M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del bromhidrato de la 3-(bromometil)piridina.

15 Ejemplo 12

**4-[1-(piridin-3-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-ileti-
nil]-2-cloro-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 309,3
(M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo
20 de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del bromhidrato de la 3-(bromometil)piridina.

Ejemplo 13

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 299,2
25 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo del 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y del bromhidrato de la 3-(bromometil)piridina.

Ejemplo 14

4-[1-(2-metil-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 303,2
5 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del clorhidrato de la 5-clorometil-2-metil-piridina.

Ejemplo 15

**5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-ilmetil]-
10 2-metil-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 322,5
(M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo del 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y del clorhidrato de la 5-clorometil-2-metil-piridina.

15 Ejemplo 16

4-[1-(5-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 323,1
(M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo
20 de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y de la 2-cloro-5-clorometil-piridina.

Ejemplo 17

4-[1-(2-cloro-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 323,2
(M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del clorhidrato de la 3-cloro-5-clorometil-piridina.

Ejemplo 18

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 333,1$ (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo del 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y del clorhidrato de la 3-cloro-5-clorometil-piridina.

Ejemplo 19

4-[1-(piridin-4-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 333,1$ (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del clorhidrato de la 4-(clorometil)piridina.

Ejemplo 20

4-[1-(2-metil-piridin-4-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 323,3$ (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del clorhidrato de la 4-clorometil-2-metil-piridina.

Ejemplo 21

4-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-2-metil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 288,1$ (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y de bromuro de bencilo.

Ejemplo 22

4-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-2-cloro-
piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 308,2
5 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo
de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y
del bromuro de bencilo.

Ejemplo 23

rac-2-metil-4-[2-metil-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-4-
10 iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 302,2
(M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo
de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y
del (1-bromoetil)benceno.

15 Ejemplo 24

(+)-2-metil-4-[2-metil-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-4-
iletinil]-piridina

Se separa la rac-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-
3H-imidazol-4-iletinil]-piridina en sus enantiómeros emplean-
20 do una cromatografía HPLC (columna Chiralpac AD, isopropanol
al 10 % en heptano). El enantiómero de menor tiempo de
retención se determina como enantiómero (+).

Ejemplo 25

(-)-2-metil-4-[2-metil-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-4-
25 iletinil]-piridina

Se separa la rac-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-
3H-imidazol-4-iletinil]-piridina en sus enantiómeros emplean-
do una cromatografía HPLC (columna Chiralpac AD, isopropanol

al 10 % en heptano). El enantiómero de mayor tiempo de retención se determina como enantiómero (-).

Ejemplo 26

rac-2-cloro-4-[2-metil-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 322,1 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del (1-bromoetil)benceno.

10 **Ejemplo 27**

4-[1-(4-fluor-bencil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 306,2 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del bromuro de 4-fluor-bencilo.

Ejemplo 28

4-[1-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina

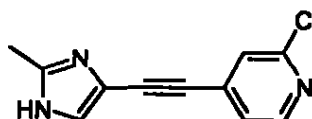
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 324,2 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del bromuro de 3,4-difluor-bencilo.

Ejemplo 29**2-metil-4-(2-metil-1-fenetil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 302,2$
 5 $(M+H^+)$, con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y del (2-bromoetil)benceno.

Ejemplo 30**4-[1-(2-cloro-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 343,1$
 $(M+H^+)$, con arreglo al método general del ejemplo 1 partiendo de la 2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina y de la 2-cloro-5-clorometil-piridina.

15 Síntesis de los compuestos intermedios:**Ejemplo A****2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina****20 Etapas 1****2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina**

Se disuelve la 2-cloro-4-yodo-piridina (10,0 g, 41,8
 mmoles) en 200 ml de THF seco y 17,5 ml de trietilamina. Se
 somete esta mezcla al vacío y se neutraliza dicho vacío con
 25 argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.
 Se añaden la trifenilfosfina (329 mg, 1,25 mmoles) y el clo-

uido de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,47 g, 2,09 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden el yoduro de cobre (I) (239 mg, 1,25 mmoles) y el trimetilsililacetileno (6,28 g, 6,39 5 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 reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se 10 filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80:20). Se obtiene el producto deseado en forma de semisólido ligeramente marrón (10 g, >100%). Este material se utiliza en la etapa siguiente sin 15 más purificación.

Etapas 2

2-cloro-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina

Solución 1: se disuelven la 2-cloro-4-trimetilsilanil-
etinil-piridina (8,9 g, pureza < 100% ya indicada en la etapa
20 1) y el 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (13,24 g, 64 mmoles, síntesis: M.D. Cliff, S.G. Pyne, *Synthesis* 1994, 681-682) en 75 ml de THF seco y 20 ml de DMF seca. Se somete esta mezcla al vacío y se neutraliza dicho vacío con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

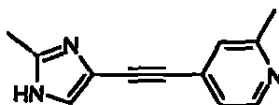
25 Solución 2: se disuelven la trifenilfosfina (223 mg, 0,85 mmoles), el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (1,79 g, 2,55 mmoles), el yoduro de cobre (I) (81 mg, 0,43 mmoles) y la trietilamina (8,87 ml, 64 mmoles) en 75 ml de

THF seco. También esta mezcla se somete a vacío y se neutraliza dicho vacío con argón varias veces 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 durante 45 min. una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M in THF, 55 ml, 55 mmoles). 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 filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol 95:5) y se recrystaliza en una mezcla de cloruro de metileno y acetato de etilo. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido de color ligeramente marrón (2,89 g, 31%).

Ejemplo B

20 **2-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina**

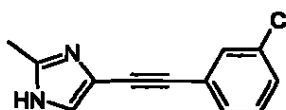


Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo A (etapas 1 y 2) partiendo de la 4-yodo-2-metil-piridina y del 5-yodo-2-metil-1H-imidazol.

25 Ejemplo C

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

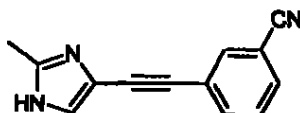
- 31 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo A (etapas 1 y 2) partiendo del 3-cloro-yodobenceno y del 5-yodo-2-metil-1H-imidazol.

5 **Ejemplo D**

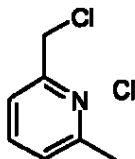
3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo A (etapas 1 y 2) partiendo del 3-bromo-benzonitrilo y del 5-yodo-2-metil-1H-imidazol.

Ejemplo E

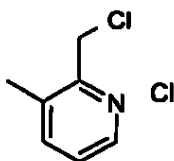
clorhidrato de la 2-clorometil-6-metil-piridina



Se añade la 2-(hidroximetil)-6-metilpiridina (3,7 g, 15 29,4 mmoles) a 0°C en porciones sobre cloruro de tionilo (35 ml, 477 mmoles). A continuación se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo con vacío y se utiliza el clorhidrato de la 2-clorometil-6-metil-piridina en bruto (5,1 20 g, sólido ligeramente marrón) sin más purificación.

Ejemplo F

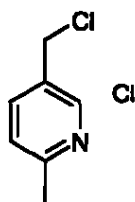
clorhidrato de la 2-clorometil-3-metil-piridina



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo E partiendo de la 2-(hidroximetil)-3-metilpiridina y del cloruro de tionilo.

5 **Ejemplo G**

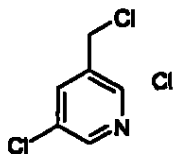
clorhidrato de la 5-clorometil-2-metil-piridina



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo E partiendo de la 5-(hidroximetil)-2-metilpiridina y del cloruro de tionilo.

Ejemplo H

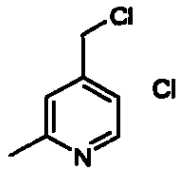
clorhidrato de la 3-cloro-5-(clorometil)piridina



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo E partiendo de la 5-(hidroximetil)-3-cloropiridina y del cloruro de tionilo.

Ejemplo I

clorhidrato de la 4-clorometil-2-metil-piridina



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo E partiendo de la 4-(hidroximetil)-2-metilpiridina y del cloruro de tionilo.

5 **Preparación de las composiciones farmacéuticas:**

Ejemplo I

Se fabrican tabletas de la composición siguiente por un método convencional:

	<u>mg/tableta</u>
10 ingrediente activo	100
lactosa en polvo	95
almidón de maíz blanco	35
polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidón Na	10
15 estearato magnésico	2
peso de la tableta	<u>250</u>

Ejemplo II

Se fabrican tabletas de la siguiente composición por un método convencional:

	<u>mg/tableta</u>
20 ingrediente activo	200
lactosa en polvo	100
almidón de maíz blanco	64
polivinilpirrolidona	12
25 carboximetilalmidón Na	20

estearato magnésico	4
peso de la tableta	<u>400</u>

Ejemplo III

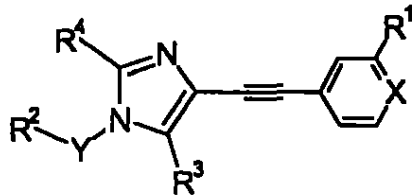
Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

5		<u>mg/cápsula</u>
	ingrediente activo	50
	lactosa cristalina	60
	celulosa microcristalina	34
	talco	5
10	estearato magnésico	1
	peso envasado en la cápsula	<u>150</u>

Se mezclan entre sí de modo homogéneo el ingrediente activo que tenga un tamaño de partícula idóneo, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina, se tamizan y
15 después se les añade el talco y el estearato de magnesio y se mezclan. Se envasa la mezcla final en cápsulas de gelatina dura del tamaño idóneo.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general



en la que

- 5 R¹ significa halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃ o ciano;
- R² significa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior,
- 10 CF₃ y ciano;
- R³ significa hidrógeno, C(O)H o CH₂R⁵, en el que R⁵ es hidrógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂;
- R⁴ significa alquilo inferior o cicloalquilo C₃-C₁₂;
- X significa N o CH;
- 15 Y significa -(CHR)_{1, 2 ó 3}
- R significa hidrógeno o alquilo inferior;
- así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹, R², R³, X, Y y R tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R⁴ es alquilo inferior.

20

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

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

25 R² significa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido

por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, CF₃ y ciano;

R³ significa H;

5 R⁴ significa metilo;

X significa N o CH;

Y significa - (CHR)_{1, 2 ó 3}

R significa hidrógeno o alquilo inferior;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹, R³, R⁴, Y y R tienen los significados definidos en la reivindicación 1; X es CH y R² es piridilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o halógeno.

5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 15 4, los compuestos son:

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

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

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

3-[1-(5-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo.

6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 25 1 en la que R¹, R³, R⁴, Y y R tienen los significados definidos en la reivindicación 1; X es N y R² es piridilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o halógeno.

7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación

6, los compuestos son:

- 4-[1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina,
 4-[1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina,
 4-[1-(2-metil-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina,
 4-[1-(5-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina,
 4-[1-(2-cloro-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina y
 4-[1-(2-cloro-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina.

8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en la que R^1 , R^3 , R^4 , Y y R tienen los significados definidos en la reivindicación 1; X es N y R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno.

9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 8, los compuestos son:

- 4-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-2-metil-piridina,
 4-(1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-2-cloro-piridina,
 rac-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,
 (+)-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,
 (-)-2-metil-4-[2-metil-3-(1-fenil-etil)-3H-imidazol-4-iletinil]-piridina,
 rac-2-cloro-4-[2-metil-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

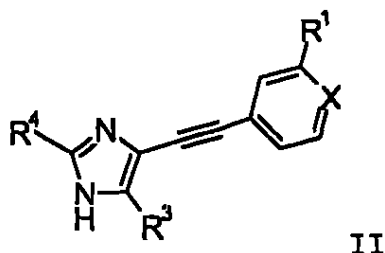
nil]-piridina,

4-[3-(4-fluor-bencil)-2-metil-3H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina,

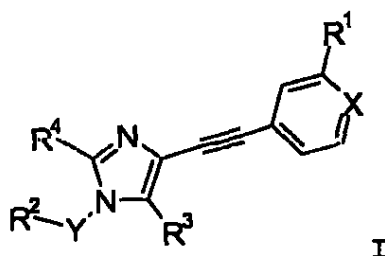
4-[3-(3,4-difluor-bencil)-2-metil-3H-imidazol-4-iletinil]-2-metil-piridina y
2-metil-4-(2-metil-1-fenetil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina.

10. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I ya definido en las reivindicaciones de 1 a 9, dicho proceso consiste en:

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula R^2Yhal para obtener un compuesto de la fórmula



15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y Y tienen los significados definidos anteriormente y hal es halógeno, con preferencia cloro, bromo o yodo, y
si se desea, se convierten los compuestos obtenidos en sales
20 de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

[Handwritten signature]

11. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

12. Un medicamento según la reivindicación 11 para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, para el tratamiento del dolor crónico y agudo, o para el tratamiento de incontinencia urinaria.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 así como su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

TRADUCCION OFICIAL No. 11191

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. 2004/300 por
el notario Peter Kuster, el 21.06.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la
copia de un documento de Cesión, caso 21871, 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 público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 22 de junio de 2004

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

8. bajo el No. 6439/10238

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Heidi Fischer

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

Bogotá, 22 de febrero de 2006

C. 1007

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

b.b 212-
Luz Amigó
Cuya firma aparece en el
documento de sempleña
las firmas de las copias

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 FEB 23 P 1 5h
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-02-23-143
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 21871

Declaración

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

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 21-06-2004 (día veintiuno de junio de dos mil cuatro)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2004 No. 300

(firma: ilegible)

Notario Público



84

Caso 21871

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Bernd Buettelmann, químico, ciudadano alemán
Amselweg 10, D-79650 Schopfheim, Alemania

Simona Maria Ceccarelli, química ciudadano italiana
~~Offenburgerstrasse 20, CH-4057 Basilea, Suiza~~ Unterer Rheinweg 62, 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
~~Burgfeldermattweg 63, CH-4123 Allschwil, Suiza~~ Lindenstrasse 9, CH-4402
Frenkendorf, Suiza

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

86

Derivados de Imidazol

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

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	04.09.2003	03019604.2

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 países 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 países:

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

En virtud de esta cesión 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 países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización
Ver el reverso para las firmas

Firmado en Basilea, Suiza
el 19 de septiembre 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

87

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

Basilea, Suiza 30 SEP 2003

No. 13'423

(firma: ilegible)

Hanna Lauerner

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Caso 21871

"¡Culdado, por favor!"

Ud. observará que la dirección del inventor Eric Vieira mencionada en la carátula de la solicitud internacional publicada no es idéntica a la mencionada en el documento de traspaso.

Se le informa que se ha cambiado de dirección mientras tanto y la dirección escrita en la carátula de la solicitud internacional es su nueva dirección de residencia.

F. Hoffmann-La Roche AG

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de febrero de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

Case 21871

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/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

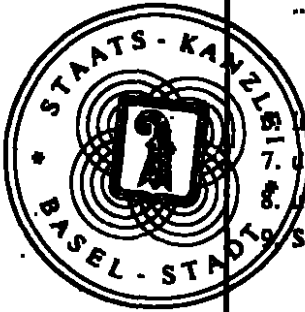
of Basle/Switzerland.

Basel/Switzerland this 21-06-2004 (twenty-first day of June two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

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

Leg. Prot. 2004 No. 300



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *D. P. Kuster*

3. in seiner Eigenschaft als *Notar*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Basel-Stadt*

Bestätigt **22 Juni 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. am

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. **6429/1028**

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift: *Heldi Flecher*
Heldi Flecher

Assignment

90

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~~ Unterer Rheinweg 62, CH-4057 Basel, Switzerland

Georg Jaschke, 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

~~Burgfelderstrasse 63, CH-4123 Allschwil, Switzerland~~ Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Switzerland

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

Imidazole derivatives

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

Country	Filing date	Serial No.
Europe	04.09.2003	03019604.2

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 fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

Signatures see reverse side

92

Signed at Basle, Switzerland

On September 19, 2003

Bernd Buettelmann

Bernd Buettelmann /

Simona Maria Ceccarelli

Simona Maria Ceccarelli

Georg Jaeschke

Georg Jaeschke /

Sabine Kolczewski

Sabine Kolczewski /

Richard Hugh Phillip Porter

Richard Hugh Phillip Porter /

Eric Vieira

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

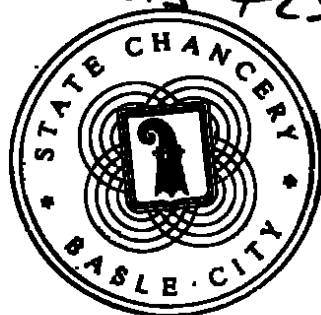
Richard Hugh Phillip Porter, biologist

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

Basle, Switzerland

30 Sep. 2003

No. 13.423



State Chancery of the
Canton of Basle-City

Hanna Lauener
Hanna Lauener

Case 21871

Caution please!!!

You will note that the address of the inventor Eric Vieira mentioned on the cover sheet of the published international application is not identical to the one mentioned on the assignment document.

Please be informed that meanwhile he has moved and the address written on the cover sheet of the international application is his new home address.

F. Hoffmann-La Roche AG

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06019310 00000000 Folios: 93
Fecha (UMB): 2006-02-27 17:08:26
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**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 invención [X] 1
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Febrero 27 de 2006

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

93

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 5

2020
Bogotá D.C.,

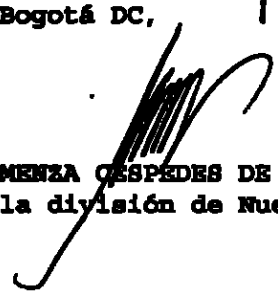
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 19310
	Solicitud internacional	EP2004/009558
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	295
	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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos