



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-120702

54. TÍTULO

"PIRIDIN-4-IL-ETINIL-IMIDAZOLES Y PIRAZOLES COMO ANTAGONISTAS DEL

RECEPTOR MGLU5"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/06 / A61K 31/4439

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

29 NOV. 2006

95

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-120702- -00000-0000
 E. Pag: 2005-11-29 15:09:15 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTE Y
 EYE: 379 FASE NACIONAL II
 Act 411 PRESENTACION Folios: 153

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

01/Enero/07

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BUETTELMMANN, Bernd; CECCARELLI, Simona, Marie; JAESCHKE, Georg; KOLCZEWSKI, Sabine; PORTER, Richard, Hugh, Phillip; VIEIRA, Eric y SPURR, Paul.

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 BL; Lindenstrasse 9, CH-4402 Fränkendorf y Grendelgasse 7, CH-4125 Riehen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005559

Fecha: 23/05/05

Publicación Internacional No. WO 2005/118588 A1

Fecha: 15/12/05

⑥

Título (54) "PIRIDIN-4-IL-ETINIL-IMIDAZOLES Y PIRAZOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MGLU5"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/06

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP
EP

(32) Fecha

01/08/04
07/09/04

(31) Número de Solicitud

PCT/EP2004/005881
04021216.9

⑨

Comprobante de Pago No. 06-88.787

Fecha: 17-11-06

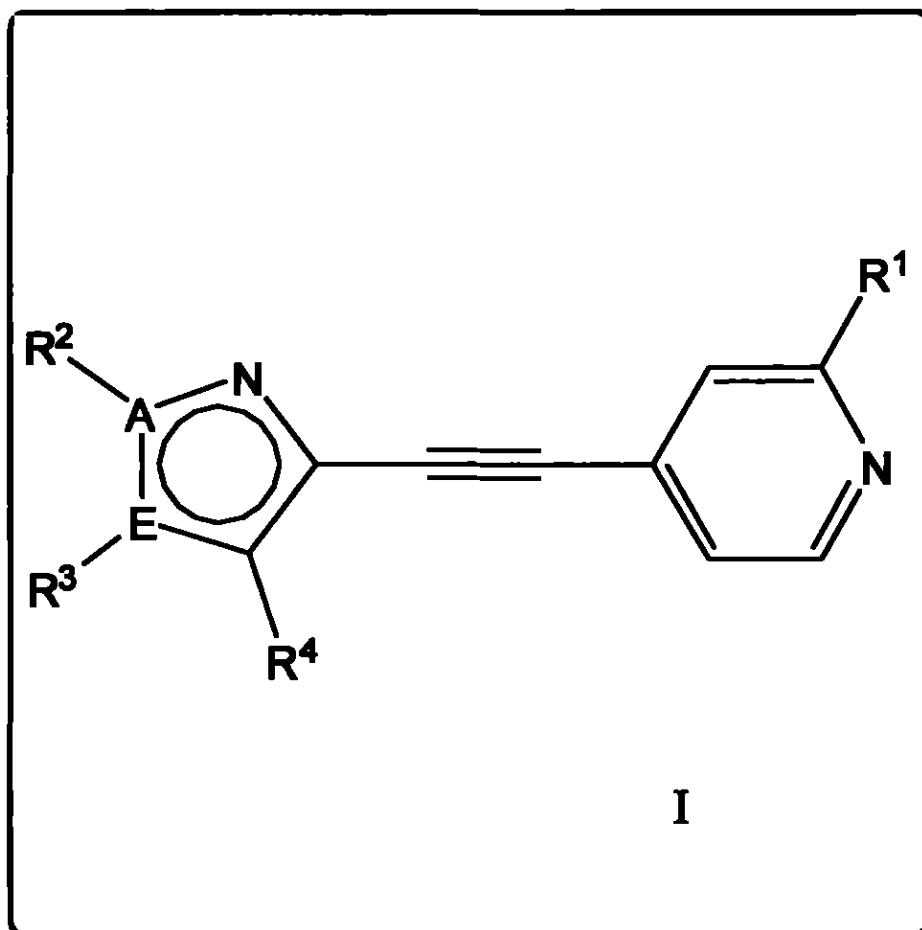
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita 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, Notificación del registro de Adición del inventor SPURR, Paul con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LORED RICAURTE

FIRMA:

C.C. 38.690.713

I.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120702-00000-0000
Fec: 2006-11-29 18:09:16 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYE
Eve: 579 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Form: 153

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 88,787
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2006

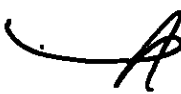
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643021	17/11/2006	4,837,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
		TOTAL :	463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores 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

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

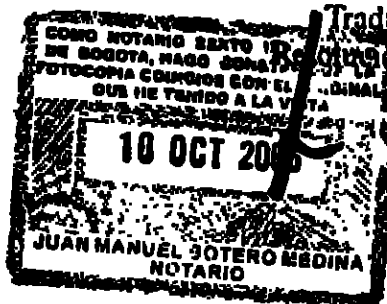
Ruedi Eggs

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
Maria Mercedes Uricoechea T.

Traductora Juramentada
 Registrada en 10607/81 Minjusticia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

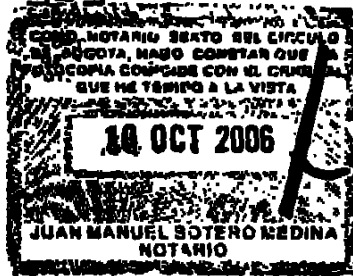
2004 SET - 3 P 12:12

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Pura Uncochea
SU FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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

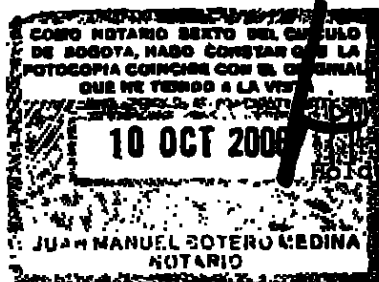
con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

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

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

Dado y firmado



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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

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

Given and signed this 11th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Widolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

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

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

Dr. P. Kuster
Notar

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

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



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Sede Central

7

Expediente No		06170752	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *Acta Final*

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document

2. is signed by Dr. [Signature]

3. in his/her function as Att. [Signature]

4. and certified by the seal of the Gm [Signature]

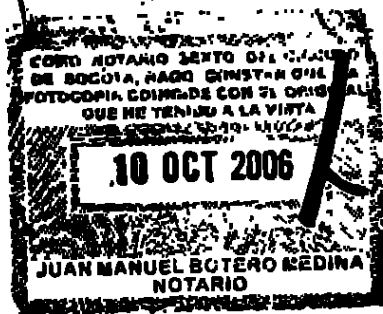
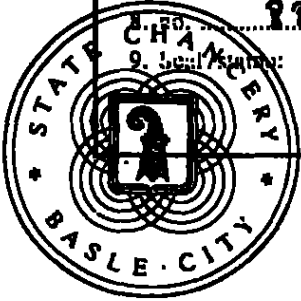
Certified. **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. No. 2235 / 12 276

9. Seal/Stamp: 10. Signature: [Signature]



Retiro folios 8 "Entrevista"

Retiro folios 9 y 10 Tarjetas.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Sede: Calle 100 No. 100-100, San José, Costa Rica

7

Expediente No		No de Folio
06170752		
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones: Acto Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005559

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 02/46166 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 de Junio de 2002 (2002-06-13) Resumen; reivindicaciones; ejemplos; página 8 , línea 1; página 17, párrafo 2; página 18, párrafo 2 a página 19.	1-19
Y	WO 01/16121 A (MERCK & CO., INC; COSFORD, NICHOLAS, D., P; MCDONALD, IAN, A; BLEICHER) 8 de Marzo de 2001 (2001-03-08) Resumen; página 3, párrafo anterior; página 8, líneas 12-26; página 11, párrafo 1; reivindicaciones; ejemplos.	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005559

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004080998	A	23-09-2004	WO	2004080998 A1	23-09-2004
			US	2004229917 A1	18-11-2004
WO 2005003117	A	13-01-2005	WO	2005003117 A1	13-01-2005
			US	2005009878 A1	13-01-2005
WO 2005023795	A	17-03-2005	WO	2005023795 A1	17-03-2005
			US	2005054686 A1	10-03-2005
WO 0246166	A	13-06-2002	AT	288898 T	15-02-2005
			AU	2956702 A	18-06-2002
			BA	107877 A	27-02-2004
			BR	0115871 A	28-10-2003
			CA	2430696 A1	13-06-2002
			CN	1478080 A	25-02-2004
			CZ	20031795 A3	14-01-2004
			DE	60108900 D1	17-03-2005
			WO	0246166 A1	13-06-2002
			EP	1349839 A1	08-10-2003
			HU	0400570 A2	28-06-2004
			JP	2004520292 T	08-07-2004
			NO	20032503 A	03-06-2003
			PL	366222 A1	24-01-2005
			SK	8402003 A3	06-04-2004
			US	2005131043 A1	16-06-2005
			US	2003208082 A1	06-11-2003
			US	2003225070 A1	04-12-2003
			US	2002128263 A1	12-09-2002
			ZA	200303870 A	19-08-2004
WO 0116121	A	08-03-2001	AU	780009 B2	24-02-2005
			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
			US	2005043307 A1	24-02-2005
			US	2005085523 A1	21-04-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/005559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/06 C07D401/14 A61K31/4439 A61K31/444 A61P25/22		
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 A61P		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/080998 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BUETTELMMANN, BERND; CECCARELLI, SIMONA, MARIA) 23 September 2004 (2004-09-23) Abstract; claims; examples.	1-19
P,Y	WO 2005/003117 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BUETTELMMANN, BERND; CECCARELLI, SIMONA, MARIA) 13 January 2005 (2005-01-13) Abstract; claims; examples.	1-19
P,Y	WO 2005/023795 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; BUETTELMMANN, BERND; CECCARELLI, SIMONA, MARIA) 17 March 2005 (2005-03-17) Abstract; claims; examples.	1-19
-/-		
☒ 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 (see 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 31 August 2005		Date of mailing of the international search report 09/09/2005
Name and mailing address of the 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		Authorized officer Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005559

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/46166 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 13 June 2002 (2002-06-13) Abstract; claims; examples; page 8, line 1; page 17, paragraph 2; page 18, paragraph 2 to page 19.	1-19
Y	WO 01/16121 A (MERCK & CO., INC; COSFORD, NICHOLAS, D., P; MCDONALD, IAN, A; BLEICHER) 8 March 2001 (2001-03-08) Abstract; page 3, last paragraph; page 8, lines 12-26; page 11, paragraph 1; claims; examples.	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005559

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080998	A	23-09-2004	WO 2004080998 A1	23-09-2004
			US 2004229917 A1	18-11-2004
WO 2005003117	A	13-01-2005	WO 2005003117 A1	13-01-2005
			US 2005009878 A1	13-01-2005
WO 2005023795	A	17-03-2005	WO 2005023795 A1	17-03-2005
			US 2005054686 A1	10-03-2005
WO 0246166	A	13-06-2002	AT 288898 T	15-02-2005
			AU 2956702 A	18-06-2002
			BG 107877 A	27-02-2004
			BR 0115871 A	28-10-2003
			CA 2430696 A1	13-06-2002
			CN 1478080 A	25-02-2004
			CZ 20031795 A3	14-01-2004
			DE 60108900 D1	17-03-2005
			WO 0246166 A1	13-06-2002
			EP 1349839 A1	08-10-2003
			HU 0400570 A2	28-06-2004
			JP 2004520292 T	08-07-2004
			NO 20032503 A	03-06-2003
			PL 366222 A1	24-01-2005
			SK 8402003 A3	06-04-2004
			US 2005131043 A1	16-06-2005
			US 2003208082 A1	06-11-2003
			US 2003225070 A1	04-12-2003
			US 2002128263 A1	12-09-2002
			ZA 200303870 A	19-08-2004
WO 0116121	A	08-03-2001	AU 780009 B2	24-02-2005
			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
			US 2005043307 A1	24-02-2005
			US 2005085523 A1	21-04-2005

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
15 de Diciembre de 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/118568 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
401/14, A61K 31/4439, 31/444, A61P 25/22

C07D 401/06

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

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/005559

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AI, 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, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 23 de Mayo de 2005 (23.05.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

PCT/EP2004/005881 1 de Junio de 2004 (01.06.2004)
04021216.9 7 de Septiembre de 2004 (07.09.2004)

EP
EP

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (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, IS, IT, LT, 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) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

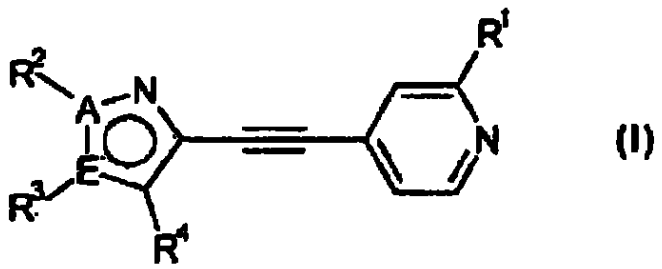
Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) BUETTELHANN, Bernd [DE/DE]; Amsehweg 10, 79650 Schopfheim (DE). CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH]; Offenburgstrasse 29, CH-4057 Basel (CH). JÄSCHKE, Georg, [DE/CH]; Eulerstrasse 82, CH-4051 Basel (CH). KOLCZEWSKI, Sabine [DE/DE]; Schillerstrasse 33, 79618 Rheinfelden (DE). PORTER, Richard, Hugh, Phillip [GB/CH]; Herrenweg 34, CH-4153 Reinach (CH). VIEIRA, Eric [CH/CH]; Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf (CH).

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

(54) Título: "PIRIDIN-4-IL-ETINIL-IMIDAZOLES Y PIRAZOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MGLU5"



(57) Resumen: La presente invención se refiere a derivados de diazol de la fórmula general (I) en la que A, E, R¹, W y R³ son como se definen en la descripción y reivindicaciones su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades y procesos para la preparación de los mismos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/118568 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/06,
401/14, A61K 31/4439, 31/444, A61P 25/22

✓ VETIRA, Eric [CH/CH]; Lindenstrasse 9, CH-4402
Frenkendorf (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/005559

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

(22) International Filing Date: 23 May 2005 (23.05.2005)

(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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/EP2004/005881 1 June 2004 (01.06.2004) EP
04021216.9 7 September 2004 (07.09.2004) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUETTELDMANN,
Bernd [DE/DE]; Amselweg 10, 79650 Schopfheim
(DE). CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH]; Offen-
burgerstrasse 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).

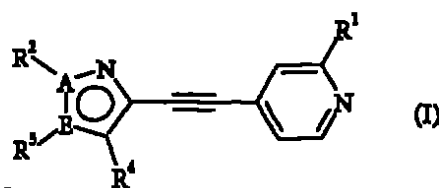
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PYRIDIN-4-YL-ETHYNYL-IMIDAZOLES AND PYRAZOLES AS MGLU5 RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract: The present invention relates to diazole derivatives of the general formula (I) wherein A, B, R¹, and R³ are as defined in the claims and description, their use for the preparation of medicaments for treating diseases and processes for preparing them.

WO 2005/118568 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

BRAUN, Axel
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SuizaFecha de envío por correo (día/mes/año)
18 de Enero de 2006 (18.01.2006)Archivo de referencia del solicitante o agente
Caso 22719

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005559Fecha de registro internacional (día/mes/año)
23 de Mayo de 2005 (23.05.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

País de Nacionalidad

País de Residencia

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

SPURR, Paul
Grandelgasse 7
CH-4125 Riehen
SuizaPaís de Nacionalidad
AUPaís de Residencia
CH

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

La persona identificada en la Casilla 2 ha sido agregada al registro como solicitante e inventor para los Estados Unidos de América únicamente.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.89.70

Funcionario autorizado
Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8970)

Teléfono No.: (41-22) 338 8395

23 Jan. 2006

CLr

PATENT COOPERATION TREATY

Si 17

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BRAUN, Axel
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)

18 January 2006 (18.01.2006)

Applicant's or agent's file reference

Case 22719

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2005/005559

International filing date (day/month/year)

23 May 2005 (23.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SPURR, Paul
Grendelgasse 7
CH-4125 Riehen
Switzerland

State of Nationality

AU

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The Person identified in Box 2 has been added to the record as applicant and inventor for the United States of America only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8970)

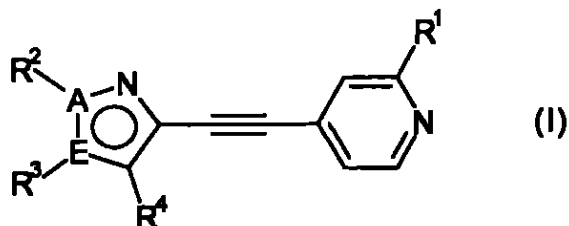
Telephone No. (41-22) 338 8385

2b

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

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general



en la que

5 uno de A y E es N y el otro es C;

R^1 es halógeno o ciano;

R^2 es alquilo inferior;

R^3 es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente
sustituidos por:

10 uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre el grupo
formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi infe-
rior, cicloalquilo, haloalquilo inferior, haloalcoxi
inferior, ciano, $NR'R''$ o por

1-morfolinilo, o por

15 1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por $(CH_2)_{0,1}OR$,
o por

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

1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por

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

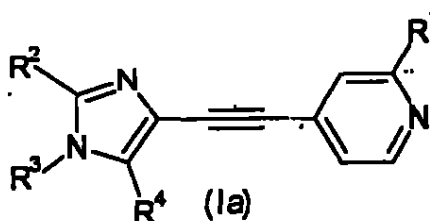
R es hidrógeno, alquilo inferior o $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo;

R' , R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
inferior, $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo o $(CH_2)_nOR$;

25 n es 1 ó 2;

R^1 es CHF_2 , CF_3 , o C(O)H , CH_2R^5 en la que R^5 es hidrógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{12}$; así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

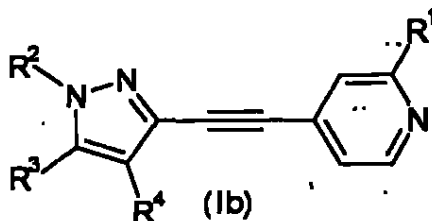
2. Un compuesto de la fórmula Ia:



5

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula Ib:



10

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que

- R^1 es halógeno;
 R^2 es metilo o i-propilo;
 R^3 se elige entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo que pueden estar sustituidos por uno o varios cloro, flúor, alquilo inferior, alcoxi infe-

20

rior, ciano, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior o cicloalquilo; y

R⁴ es CHF₂; CH₂R⁵ en el que R⁵ es hidrógeno, OH o C₁-C₆-alquilo; así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 5. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 2, en la que R³ es heteroarilo sin sustituir o sustituido y en la que los sustituyentes se eligen entre cloro, flúor, CF₃ y alquilo inferior.

10 6. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 5, que se elige entre el grupo formado por:

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

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

15 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina;

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

20 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-piridina;

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-(trifluormetil)-piridina; y

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

25 7. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 2, en la que R³ es arilo, sustituido por uno o varios cloro, flúor, CF₃, alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃O o 1-morfolinilo.

22

8. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 7, que se elige entre el grupo formado por:

2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

5 2-cloro-4-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

10 2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(4-fluor-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-(2,5-dimetil-1-p-tolil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina;

15 2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

20 2-cloro-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

25 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

60

- 2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 5 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(2-metil-4-trifluormetoksi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 10 2-cloro-4-[5-difluormetil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- [5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-metanol;
- 15 2-cloro-4-[1-(4-metoksi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-4-metoksi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(4-metoksi-3-trifluormetoksi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 20 2-cloro-4-[1-(3-metoksi-4-trifluormetoksi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 4-{3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-fluor-fenil}-morfolina;
- 25 2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-trifluormetoksi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(2-fluor-4-trifluormetoksi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

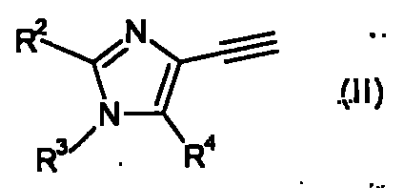
- 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 5 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-5-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 10 2-cloro-4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 15 2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina; y
- 2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.
- 20

9. Un compuesto de la fórmula Ib según la reivindicación 3, en la que en la que R^3 es arilo sustituido por uno o varios flúor.

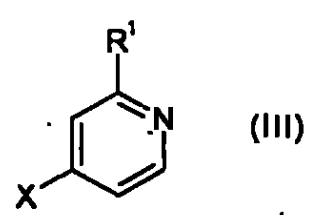
10. Un compuesto de la fórmula Ib según la reivindicación 9, dicho compuesto es la 2-cloro-4-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-iletinil]-piridina.

25

11. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

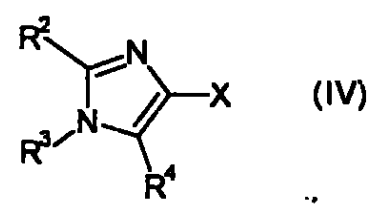


5 con un compuesto de la fórmula III



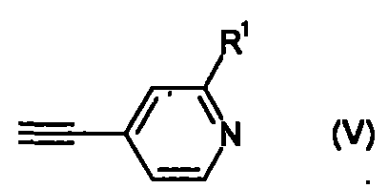
con el fin de obtener el compuesto de la fórmula Ia;
 en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno y, si se desea,
 10 convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

12. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula Ia ya definido en la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



15

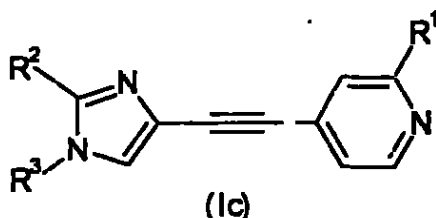
con un compuesto de la fórmula V



con el fin de obtener el compuesto de la fórmula Ia;

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

- 5 13. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula Ia ya definido en la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula Ic



con un compuesto de la fórmula VI

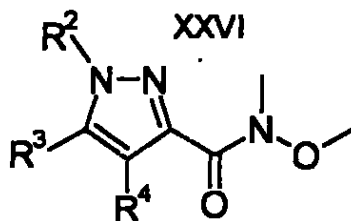


con el fin de obtener el compuesto de la fórmula Ia;

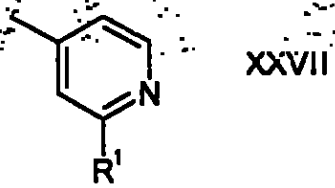
en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de

15 ácido farmacéuticamente aceptables.

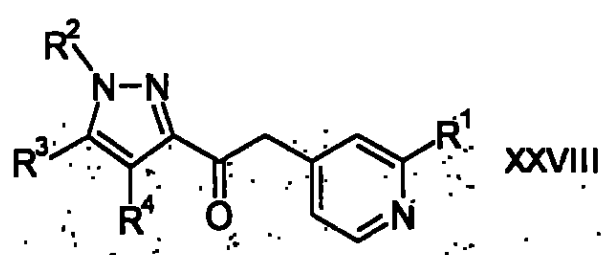
14. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula Ib ya definido en la reivindicación 3, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XXVI



- 20 con un compuesto de la fórmula XXVII



con el fin de obtener un compuesto de la fórmula XXVIII



Y convertir el compuesto de la fórmula XXVIII en el
5 compuesto de la fórmula Ib;

en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en
la reivindicación 1 y, si se desea, convertir los
compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuti-
camente aceptables.

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

15 16. Un medicamento según la reivindicación 15 para el
tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos
y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el trata-
miento del dolor agudo y crónico, la protección contra la
lesión o el fallo hepáticos inducidos por fármacos o por
20 enfermedad, la incontinencia urinaria, la obesidad, la X
frágil o el autismo.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 así como su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

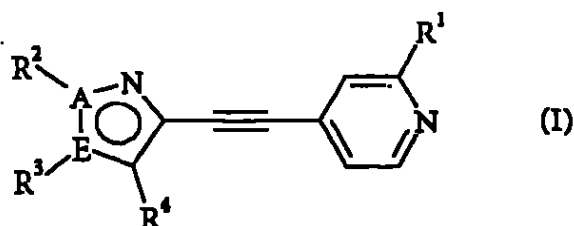
5 18. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

10 19. El uso según la reivindicación 18 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o destinados al tratamiento del dolor crónico y agudo, a la protección contra la lesión o el fallo
15 hepáticos, inducidos por fármacos o por enfermedad, la incontinencia urinaria, la obesidad, la X frágil o el autismo.

20. La invención tal como se ha descrito.

Claims

1. A compound of the general formula



wherein

- 5 one of A or E is N and the other is C;

R^1 is halogen or cyano;

R^2 is lower alkyl;

R^3 is aryl or heteroaryl, which are optionally substituted by:

- 10 one, two or three substituents, selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, lower alkoxy, cycloalkyl, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cyano, $NR'R''$ or by

1-morpholinyl, or by

1-pyrrolidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_{0,1}OR$, or by

piperidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_{0,1}OR$, or by

- 15 1,1-dioxo-thiomorpholinyl or by

piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl or $(CH_2)_{0,1}$ -cycloalkyl;

R is hydrogen, lower alkyl or $(CH_2)_{0,1}$ -cycloalkyl;

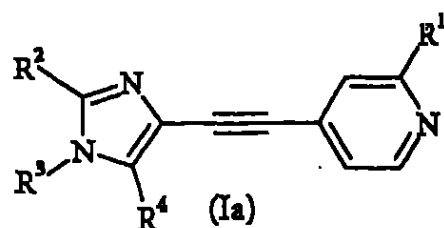
R' , R'' are independently from each other hydrogen, lower alkyl, $(CH_2)_{0,1}$ -cycloalkyl or $(CH_2)_nOR$;

- 20 n is 1 or 2;

R^4 is CHF_2 , CF_3 , or $C(O)H$, CH_2R^5 wherein R^5 is hydrogen, OH, C_1 - C_6 -alkyl or C_3 - C_{12} -cycloalkyl;

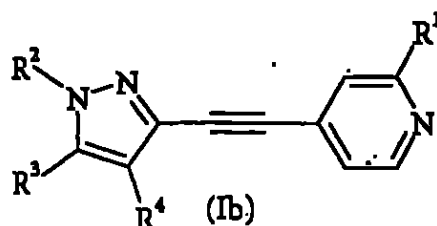
as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound of formula Ia:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1 as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A compound of formula Ib:



5 wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1 as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. A compound according to any one of claim 2 or 3, wherein

R^1 is halogen;

R^2 is methyl or i-propyl;

10 R^3 is selected from phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl which may be substituted by one or more chloro, fluoro, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, lower haloalkyl, lower haloalkoxy or cycloalkyl; and

R^4 is CHF_2 , CH_2R^5 wherein R^5 is hydrogen, OH or C_1 - C_6 -alkyl; as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

15 5. A compound of formula Ia in accordance with claim 2, wherein R^3 is unsubstituted or substituted heteroaryl, and wherein the substituents are selected from chloro, fluoro, CF_3 , and lower alkyl.

6. A compound of formula Ia in accordance with claim 5 which is selected from the group consisting of:

- 20 2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-5-methyl-pyridine;
2-Chloro-5-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-pyridine;
2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-6-methyl-4-trifluoromethyl-pyridine;
- 25 2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-pyrazine;
2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-6-methyl-pyridine;
2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-6-(trifluoromethyl)-pyridine; and
3-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-5-fluoro-pyridine.

7. A compound of formula Ia in accordance with claim 2, wherein R³ is aryl, substituted by one or more chloro, fluoro, CF₃, lower alkyl, lower alkoxy, CF₃O or 1-morpholinyl.

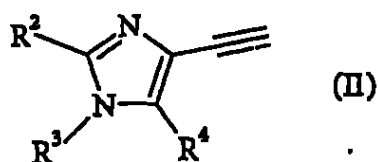
8. A compound of formula Ia in accordance with claim 7 which is selected from the group consisting of:
- 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(2,4-difluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(3,5-difluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-(2,5-dimethyl-1-p-tolyl-1H-imidazol-4-ylethynyl)-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(4-chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[1-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 - 2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;

- 2-Chloro-4-[5-difluoromethyl-1-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
[5-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-3H-imidazol-4-yl]-methanol;
- 5 2-Chloro-4-[1-(4-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3,5-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(4-methoxy-3-trifluoromethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
- 10 2-Chloro-4-[1-(3-methoxy-4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
4-[3-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-imidazol-1-yl]-5-fluoro-phenyl]-morpholine;
- 15 2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-2-trifluoromethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(2-fluoro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(4-methyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
- 20 2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
- 25 2-Chloro-4-[1-(3-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3,5-dichloro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
- 30 2-Chloro-4-[1-(3-chloro-5-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-fluoro-5-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-chloro-5-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine; and
- 35 2-Chloro-4-[1-(3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine.

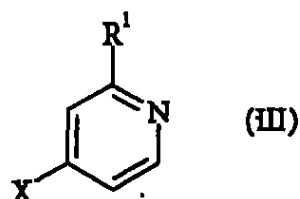
9. A compound of formula Ib in accordance with claim 3, wherein wherein R^3 is aryl, substituted by one or more fluoro.

10. A compound of formula Ib in accordance with claim 9, which is 2-Chloro-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl-ethynyl]-pyridine.

11. A process for preparing a compound of formula Ia according to claim 2, which process comprises reacting a compound of formula II

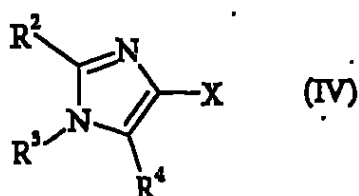


with a compound of formula III



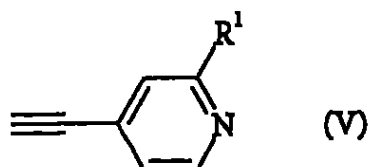
10 in order to obtain the compound of formula Ia;
wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1 and X is halogen, and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

12. A process for preparing a compound of formula Ia as defined in claim 2, which process comprises reacting a compound of formula IV



15

with a compound of formula V

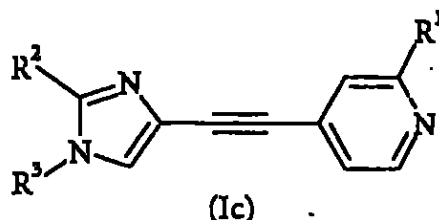


in order to obtain the compound of formula Ia;

wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1 and X is halogen, and if desired,

20 converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

13. A process for preparing a compound of formula Ia as defined in claim 2, which process comprises reacting a compound of formula Ic



with a compound of formula VI

5

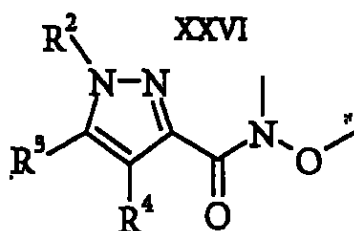


in order to obtain the compound of formula Ia;

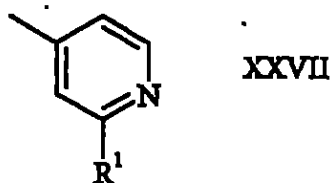
wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1 and X is halogen, and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

14. A process for preparing a compound of formula Ib as defined in claim 3, which process comprises reacting a compound of formula XXVI

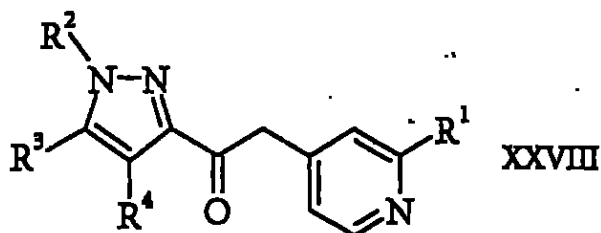
10



with a compound of formula XXVII



in order to obtain a compound of formula XXVIII



15

and convert the compound of formula XXVIII into the compound of formula Ib; wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1, and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

35
15. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 10 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

16. A medicament according to claim 15 for the treatment and prevention of acute and/or chronic neurological disorders, in particular anxiety, or for the treatment of chronic and acute pain, protection against liver damage or failure whether drug or disease induced, urinary incontinence, obesity, Fragile-X or Autism.

17. A compound in accordance with any one of claims 1 to 10 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of diseases.

10 18. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 10 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

19. The use according to claim 18 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, protection against liver damage, failure whether drug or disease induced, urinary incontinence, obesity, Fragile-X or Autism.

20. The invention as hereinbefore described.

48

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 22719	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005559	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 23.05.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01.06.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D401/06 C07D401/14 A61K31/4439 A61K31/444 A61P25/22		
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 7 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 8 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: ☒ 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 02.12.2005	Fecha de terminación de este reporte 29.09.2006	
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 -0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Weisbrod, Thomas Teléfono No. +49 89 2399-8931	

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/005559

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

☐ una traducción de la solicitud internacional a, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3(a) y 23.1 (b)).

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a)).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-41 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-19 recibidas el 24.03.2006 con carta de 20.03.2006

☐ 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 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ secuencia que enumera (especificar)

☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

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

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-19
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 4-6, 8, 10
	No: Reivindicaciones 1-3, 7, 9, 11-19
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-19
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

- 1. Se publicaron ciertos documentos (Regla 70.10)
y/o
- 2. Revelaciones no-escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional :

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.

PCT/EP2005/005559

Re Item I

Bases de la Opinión

Las modificaciones presentadas con carta del 20.03.2006 cumplen los Artículos 19(2) y 34(2)(b) PCT. Las modificaciones se refieren al reemplazo de "inferior" por "C₁₋₄" (bases: página 3, línea 25 a página 4, línea 11) y la introducción de una definición de "heteroarilo" (bases: página 4, líneas 15-16) en la reivindicación 1; la definición de las reivindicaciones 2 y 3 como dependientes de la reivindicación 1; el reemplazo de "trastornos mediados por el receptor de mGluR5" en la reivindicación 18 por las condiciones de la página 18, línea 23 a página 24, línea 3; y la eliminación de la reivindicación 20.

La solicitud está ahora dirigida a:

- (I) piridin-4-il-etinil-imidazoles y pirazoles (Reivindicación 1-10)
- (II) procesos para preparar los compuestos (Ia) (reivindicaciones 11-13)
- (III) un proceso para preparar los compuestos (Ib) (reivindicación 14),
- (IV) un medicamento que contiene los compuestos (I) (reivindicaciones 15-16)
- (v) el uso médico de los compuestos (I) (reivindicaciones 17-19).

Re Item IV

Declaración razonada bajo la Regla 86.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan tal declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 2004/080998 A, Septiembre 23 de 2004.
- D2: WO 2005/003117 A, Enero 13 de 2005.
- D3: WO 2005/023795 A, Marzo 17 de 2005.
- D4: WO 02/46166 A, Junio 13 de 2002.
- D5: WO 01/16121 A, Marzo 8 de 2001.

D1 a D3 fueron publicados después de la fecha de prioridad. Mientras que la prioridad sea válida para la materia reivindicada, estos documentos no se consideran como técnica previa bajo la Regla 84.1 PCT.

2. **Novedad**

2.1 D1 a D3 revelan piridin-4-il-etinil-imidazoles como antagonistas de mGluR5. Los presentes compuestos (I) difieren de D1 por R¹ (presente: halógeno, clavo; D1, alquilo) y de los de D2 y D3 por R² (presente: ariilo, heteroarilo; D2: e.g., alquilo, cicloalquilo; D3: -(CHR)₁₋₃arilo, -(CHR)₁₋₃heteroarilo). La materia

presente reivindicada es entonces novedosa sobre estos documentos. En la fase regional, sin embargo, pueden volverse relevantes al interrogante de nivel inventivo si la fecha reivindicada de prioridad no pueda ser reconocida.

- 2.2. D4 revela fenil-etinil-imidazoles y piraxoles como antagonistas mGluR5 (cf. reivindicación 1 y páginas 18-19). Los presentes piridin-4-il-etinil-imidazoles difieren de los compuestos de D4 por la mitad piridin-4-ilo (D4: fenilo) y R^3 (presente: arilo, heteroarilo; D4, R^{22} : e.g., hidrógeno, alquilo). Igualmente, los piridin-4-il-etinil-pirazoles presentes difieren de los compuestos de D4 por la mitad piridin-4-ilo y los sustituyentes de pirazol. La materia presente reivindicada es por ende novedosa vis-à-vis D4.

Adicionalmente, D5, se relaciona con los moduladores mGluR5 de la formula B-L-A, en donde B está *inter alia* sustituido por piridilo (reivindicación 1, B = heterociclo sustituido en combinación con la página 11, párrafo 1); L es alqueno, preferiblemente etileno (reivindicación 1, y página 7, líneas 5-8); y A incluye imidazolio y pirazolio (reivindicación 1, y página 8, líneas 12-25). Los presentes compuestos (I), (Ia) y (Ib) ya están generalmente comprendidos dentro de los compuestos de D5, pero no específicamente ejemplificados en el documento. La materia presente reivindicada puede entonces considerarse como una selección novedosa de la enseñanza de D5.

- 2.3 En vista de D1 a D5, la solicitud parece cumplir con los criterios de novedad.

3 Nivel Inventivo

- 3.1 La solicitud describe la síntesis de ciertos compuestos (I) y muestra que tales compuestos son antagonistas de mGluR5a (la solicitud, página 21).

3.2 D4 se puede considerar como la técnica previa más relevante del estado de la técnica. Partiendo de D4, el problema que subyace la solicitud puede entonces ser visto como la provisión de antagonistas de mGluR5 adicionales. Los presentes compuestos (I) difieren de los que D4 porque la mitad piridin-4-ilo (D4: fenilo) y la naturaleza de R^3 (presente: arilo, heteroarilo; D4, R^{22} : e.g., hidrógeno, alquilo). Estas características diferenciadoras están generalmente enseñadas en D5 que son compatibles con una actividad moduladora en los receptores mGlu (cf., reivindicación 1 y página 8, líneas 12-26: A es imidazolio o pirazolio sustituido con arilo o heteroarilo; así como la reivindicación 1 y página 11, párrafo 1: B es piridilo sustituido). Partiendo de

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.

PCT/EP2005/005559

D4 en combinación con D5, el experto asumiría, por ende, que también los presentes compuestos (I) exhiben la actividad deseada, al menos hasta un cierto punto. Una comparación de los presentes ejemplos probados (página 21, párrafo 2) con el ejemplo 29 más cercanamente relacionado de D4 (página 19: 1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol, $IC_{50} = 0.50 \mu M$) indica, sin embargo, que los presentes compuestos probados tienen una afinidad de enlace mayor en el receptor mGluR5a ($K_i \approx 6-211 \text{ nM}$). Como tal afinidad mejorada no parece obvia en vista de la técnica previa relacionada, se puede reconocer un nivel inventivo para los compuestos (I) probados y las generalizaciones posibles de los mismos, i.e., los compuestos de las reivindicaciones 4-6, 8 y 10.

Sin embargo, se le recuerda al solicitante que un efecto técnico que justifique un nivel inventivo debe ser uno que pueda asumirse imparcialmente que se produce en todos los compuestos reivindicados. En este contexto se nota que el término "arilo" usado en las reivindicaciones 1-3, 7 y 9 es abierto y por ende, probablemente comprende estructuras que no resolverán ningún problema técnico relevante. Para tales compuestos (I) abiertos y la materia objeto que se refiere a ellos, no se le reconocería nivel inventivo. Así, las reivindicaciones 1-3, 7, 9 y 11-19 al momento no cumplen con los requerimientos de nivel inventivo.

Re Item VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
WO 2004/080988 A	23.09.2004	05.03.2004	10.03.2003
WO 2005/003117 A	13.01.2005	01.07.2004	03.07.2003
WO 2005/023795 A	17.03.2005	27.08.2004	04.09.2003

Re Item VII

Ciertos defectos en la solicitud Internacional

La técnica previa relevante revelada en D4 y D5 no se menciona en la descripción, ni estos documentos están identificados allí (Regla 5.1(a)(II) PCT).

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud Internacional

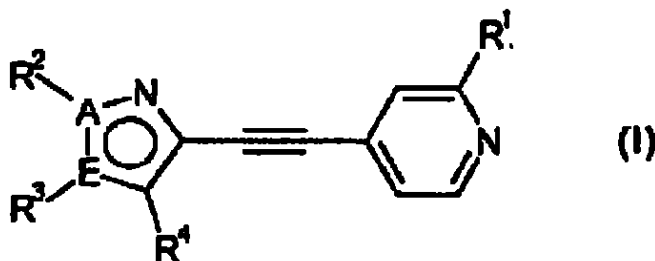
La solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT por las siguientes razones.

Forma PCT/Hoja Separada 409 (Hoja 3) (EPO-Abril 2005)

El significado del término "ALS" en la reivindicación 18 al momento no es evidente, produciendo así una falta de claridad de la reivindicación. Adicionalmente, los términos "trasplantes" y "falla inducida por fármaco o enfermedad" en la reivindicación 18 no parecen representar enfermedades o condiciones patológicas agregando así, no claridad a la reivindicación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula general



en donde

uno de A o E es N y el otro es C;

R¹ es halógeno o ciano;

R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es anillo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por:

uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, NR⁵R⁶ o por

1-morfolinilo, o por

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)_nOR, o por

piperidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)_nOR, o por

1,1-dioxo-1-morfolinilo o por

piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_ncicloalquilo,

en donde el heteroarilo es un anillo aromático de 5- o 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno o azufre:

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_n-cicloalquilo;

R⁵, R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_n-cicloalquilo o (CH₂)_nOR;

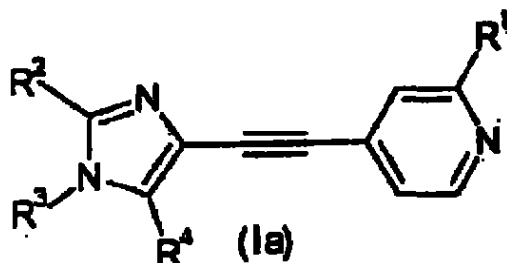
n es 1 o 2;

R⁴ es CHF₂, CF₃, o C(O)H, CH₂R⁵ en donde R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

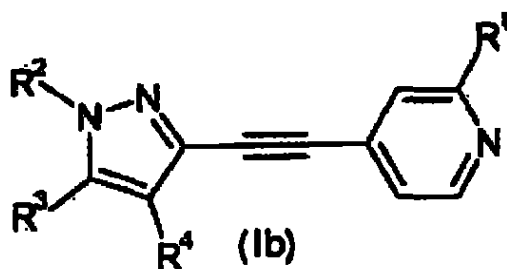
HOJA ENMENDADA

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula la:



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 con como se definen en la reivindicación 1, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula lb:



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 con como se definen en la reivindicación 1, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en donde

R^1 es halógeno;

R^2 es metilo o l-propilo;

R^3 se elige entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, que puede estar sustituido por uno o más cloro, fluoro, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , clano, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , o cicloalquilo, y

R^4 es CHF_2 , CH_2R^5 en donde R^5 es hidrógeno, OH alquilo C_1-C_6 ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^3 es heteroarilo no sustituido o sustituido, y en donde los sustituyentes se eligen de cloro, fluoro, CF_3 y alquilo C_1-C_6 .

6. Un compuesto de fórmula la de acuerdo con la reivindicación 5, que se elige del grupo que consiste de:

HOJA ENMENDADA

1

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-metil-piridina;
2-cloro-5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-piridina;
2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluorometoxi-piridina;
2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-pirazina;
2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-piridina;
2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-(trifluorometil)-piridina; y
3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina;

7. Un compuesto de formula Ia de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R³ es arilo, sustituido por uno o más cloro, fluoro, CF₃, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, CF₃O o 1-morfolinilo.

8. Un compuesto de formula Ia de acuerdo con la reivindicación 7, que es elegido del grupo que consiste de:

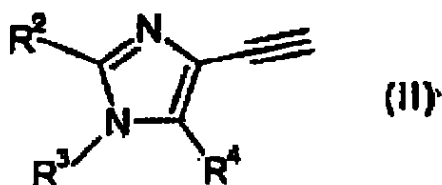
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-(2,5-dimetil-1-p-tolil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina;
2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[5-difluorometil-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluoro-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-metanol;
2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
4-[3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-4-il]-5-fluoro-fenil]-morfolina;

2-cloro-4-[1-(4-fluoro-2-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[1-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[1-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
 2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina; y
 2-cloro-4-[1-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

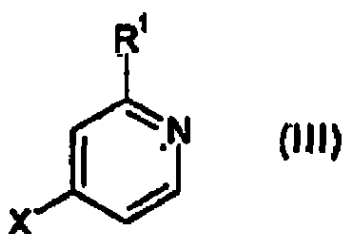
9. Un compuesto de formula Ib de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³ es arilo sustituido por uno o varios fluoro.

10. Un compuesto de formula Ib de acuerdo con la reivindicación 9, que es 2-clor-[5-(4-fluoro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-iletinil]-piridina.

11. Un proceso para preparar un compuesto de la formula Ia de acuerdo con la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de formula II



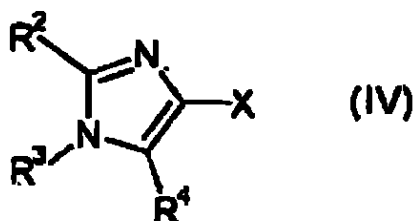
con un compuesto de formula III



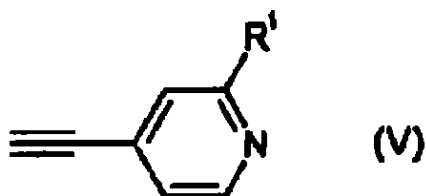
con el fin de obtener un compuesto de la formula Ia;

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron en la reivindicación 1 y X es halógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

12. Un proceso para preparar un compuesto de formula Ia como se definió en la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de formula IV



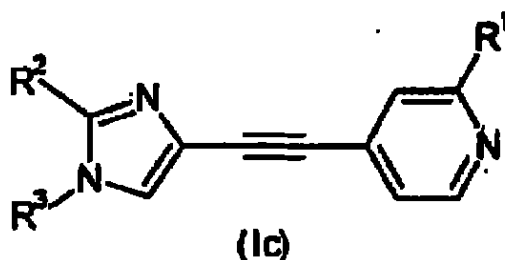
con un compuesto de formula V



con el fin de obtener un compuesto de la formula Ia;

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron en la reivindicación 1 y X es halógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Un proceso para preparar un compuesto de formula Ia como se definió en la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de formula Ic



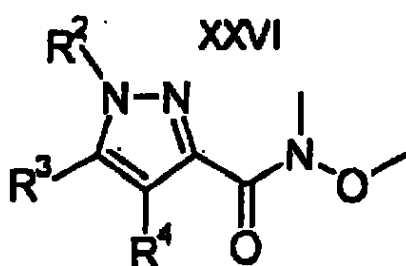
con un compuesto de formula VI



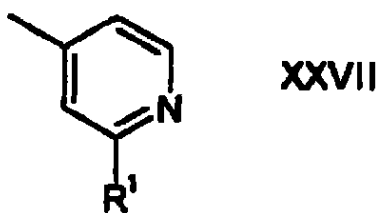
con el fin de obtener un compuesto de la formula Ia;

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron en la reivindicación 1 y X es halógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

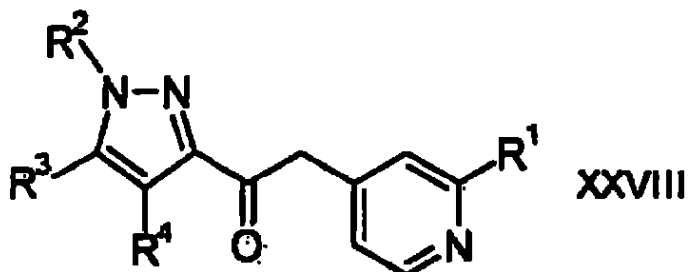
14. Un proceso para preparar un compuesto de formula Ib como se definió en la reivindicación 3, dicho proceso consiste en hacer reacciona un compuesto de formula XXVI



con un compuesto de formula XXVII



con el fin de obtener un compuesto de formula XXVIII



y convertir el compuesto de formula XXVIII en el compuesto de formula Ib;

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron en la reivindicación 1, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

HOJA ENMENDADA

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

16. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor agudo y crónico, la protección contra la lesión o el fallo hepáticos inducidos por fármacos o por enfermedad, la incontinencia urinaria, la obesidad, la X frágil o el autismo.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 así como su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

18. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y crónicos, trastornos cognitivos, déficit de memoria, dolor agudo y crónico, epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, ALS, esclerosis múltiple, demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático, parkinsonismo causado por medicamentos, espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción al etanol, adicción a la nicotina, psicosis, adicción al opio, ansiedad, vómito, disquinesia, depresión, función cerebral restringida causada por operaciones de bypass (derivación), trasplantes, suministro escaso de sangre al cerebro, lesiones de la médula espinal, hipoxia causada por embarazo, paro cardíaco e hipoglicemia, lesión o el fallo hepáticos inducidos por fármaco o enfermedad, obesidad, X frágil o Autismo.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22719	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/EP2005/005559	International filing date (day/month/year) 23.05.2005	Priority date (day/month/year) 01.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/06 C07D401/14 A61K31/4439 A61K31/444 A61P25/22		
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 38. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 8 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic 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 report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02.12.2005	Date of completion of this report 29.09.2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Weisbrod, Thomas Telephone No. +49 89 2399-8931 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005559

51

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-41 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 received on 24.03.2006 with letter of 20.03.2006

- ☐ 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."

54

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005559

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	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	4-6,8,10
	No: Claims	1-3,7,9,11-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

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

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the opinion

The amendments filed with letter of 20.03.2006 comply with Articles 19(2) and 34(2)(b) PCT. The amendments concern the replacement of "lower" with "C₁₋₆" (basis: page 3, line 25 to page 4, line 11) and the introduction of a definition of "heteroaryl" (basis: page 4, lines 15-16) into claim 1; the definition of claims 2 and 3 as dependent from claim 1; the replacement of "mGluR5 receptor mediated disorders" in claim 18 with the conditions of page 18, line 23 to page 24, line 3; and the deletion of claim 20.

The application is now directed to

- (i) pyridine-4-yl-ethynyl-imidazoles and pyrazoles (I) (claim 1-10),
- (ii) processes for preparing compounds (Ia) (claims 11-13),
- (iii) a process for preparing compounds (Ib) (claim 14),
- (iv) a medicament containing compounds (I) (claims 15-16), and
- (v) the medical use of compounds (I) (claims 17-19).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents.

- D1: WO 2004/080998 A, 23 September 2004.
- D2: WO 2005/003117 A, 13 January 2005.
- D3: WO 2005/023795 A, 17 March 2005.
- D4: WO 02/46166 A, 13 June 2002.
- D5: WO 01/16121 A, 8 March 2001.

D1 to D3 were published after the priority date. Insofar as the priority is valid for the claimed matter these documents are not considered as prior art under Rule 64.1 PCT.

2 Novelty

- 2.1 D1 to D3 disclose pyridine-4-yl-ethynyl-imidazoles as mGluR5 antagonists. The present compounds (I) differ from those of D1 through R¹ (present: halogen, cyano; D1: alkyl) and from those of D2 and D3 through R³ (present: aryl, heteroaryl; D2: e.g. alkyl, cycloalkyl; D3: -(CHR)₁₋₃aryl, -(CHR)₁₋₃heteroaryl). The present

claimed matter is thus novel over these documents. In the regional phase they may, however, become relevant to the question of inventive step in as far as the claimed date of priority cannot be acknowledged.

- 2.2 D4 discloses phenyl-ethynyl-imidazoles and pyrazoles as mGluR5 antagonists (cf. claim 1 and pages 18-19). The present pyridine-4-yl-ethynyl-imidazoles differ from the compounds of D4 through the pyridin-4-yl moiety (D4: phenyl) and R³ (present: aryl, heteroaryl; D4, R²²: e.g. hydrogen, alkyl). Similarly, the present pyridine-4-yl-ethynyl-pyrazoles differ from the compounds of D4 through the pyridin-4-yl moiety and the pyrazole substituents. The present claimed matter is thus novel vis-à-vis D4.

D5, furthermore, relates to mGluR modulators of the formula B-L-A, wherein B is inter alia substituted pyridyl (claim 1, B = substituted heterocycle in combination with page 11, paragraph 1); L is alkynylene, preferably ethynylene (claim 1, and page 7, lines 5-8); and A includes imidazolyl and pyrazolyl (claim 1, and page 8, lines 12-25). The present compounds (I), (Ia), and (Ib) are already generally comprised within the compounds of D5, but not specifically exemplified in the document. The present claimed matter may thus be considered as a novel selection of the teaching of D5.

- 2.3 In view of D1 to D5 the application appears to comply with the criterion of novelty.

3 Inventive Step

- 3.1 The application describes the synthesis of certain compounds (I) and shows that such compounds are mGluR5a antagonists (the application, page 21).
- 3.2 D4 may be considered as most relevant state of the art, because it discloses already mGluR5 antagonists. Starting from D4 the problem underlying the application may thus be seen in the provision of further mGluR5 antagonists. The present compounds (I) differ from those of D4 through the pyridin-4-yl moiety (D4: phenyl) and the nature of R³ (present: aryl, heteroaryl; D4, R²²: e.g. hydrogen, alkyl). These distinguishing features are generally taught in D5 to be compatible with a modulatory activity at mGlu receptors (cf. claim 1 and page 8, lines 12-26: A is imidazolyl or pyrazolyl substituted with (R)aryl or heteroaryl; as well as claim 1 and page 11, paragraph 1: B is substituted pyridyl). Starting from D4 in combination with D5 the skilled person would thus assume that also the present compounds (I) exhibit the desired activity, at least to a certain extent. A comparison of

the present tested examples (page 21, paragraph 2) with the structurally closest related example 29 of D4 (page 19: 1-methyl-4-phenylethynyl-1H-imidazole, $IC_{50} = 0.50 \mu M$) indicates, however, that the present tested compounds have a higher binding affinity at the mGluR5a receptor ($K_i = 6-211 \text{ nM}$). Since such improved affinity does not appear obvious in view of the cited prior art, an inventive step may be acknowledged for the tested compounds (I) and plausible generalisations thereof, i.e. the compounds of claims 4-6, 8, and 10.

The applicant is however reminded that a technical effect which justifies an inventive step must be one which can be fairly assumed to be produced by substantially all the claimed compounds. In this context it is noted that the term "aryl" used in claims 1-3, 7, and 9 is open-ended and thus likely to comprise structures which will not solve any relevant technical problem. For such open-ended compounds (I) and subject-matter referring to them no inventive step would thus be acknowledged. Hence, the claims 1-3, 7, 9, and 11-19 do at present not comply with the requirement of inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2004/080998 A	23.09.2004	05.03.2004	10.03.2003
WO 2005/003117 A	13.01.2005	01.07.2004	03.07.2003
WO 2005/023795 A	17.03.2005	27.08.2004	04.09.2003

Re Item VII

Certain defects in the international application

The relevant background art disclosed in D4 and D5 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not comply with the requirements of Article 6 PCT for the following

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

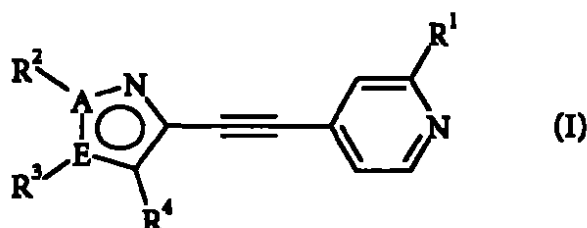
International application No.

PCT/EP2005/005559

reasons. The meaning of the term "ALS" in claim 18 is at present not evident, thereby resulting in a lack of clarity of the claim. In addition, the terms "transplants" and "failure whether drug or disease induced" in claim 18 do not appear to represent diseases or pathological conditions and add, thus, to the unclarity of the claim.

Claims

1. A compound of the general formula



wherein

one of A or E is N and the other is C;

R¹ is halogen or cyano;

R² is C₁-C₆ alkyl;

R³ is aryl or heteroaryl, which are optionally substituted by:

one, two or three substituents, selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, cycloalkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, cyano, NR'R'' or by 1-morpholinyl, or by

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

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

1,1-dioxo-thiomorpholinyl or by

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

wherein the heteroaryl is an aromatic 5- or 6-membered ring containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or (CH₂)_{0,1}-cycloalkyl;

R', R'' are independently from each other hydrogen, C₁-C₆ alkyl, (CH₂)_{0,1}-cycloalkyl or (CH₂)_nOR;

n is 1 or 2;

R⁴ is CHF₂, CF₃, or C(O)H, CH₂R⁵ wherein R⁵ is hydrogen, OH, C₁-C₆-alkyl or C₃-C₁₂-cycloalkyl;

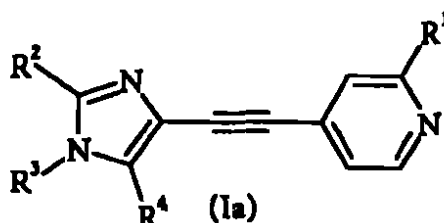
as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof.

ET/VB/IG 20.03.2006

AMENDED SHEET

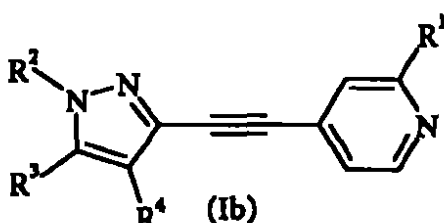
60

2. The compound of claim 1, wherein the compound is of formula Ia:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1 as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The compound of claim 1, wherein the compound is of formula Ib:



wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1 as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. A compound according to any one of claim 2 or 3, wherein

R^1 is halogen;

R^2 is methyl or i-propyl;

R^3 is selected from phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl which may be substituted by one or more chloro, fluoro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, cyano, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy or cycloalkyl; and

R^4 is CHF_2 ; CH_2R^5 wherein R^5 is hydrogen, OH or C_1 - C_6 -alkyl;

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. A compound of formula Ia in accordance with claim 2, wherein R^3 is unsubstituted or substituted heteroaryl, and wherein the substituents are selected from chloro, fluoro, CF_3 , and C_1 - C_6 alkyl.

6. A compound of formula Ia in accordance with claim 5 which is selected from the group consisting of:

ET/VB/IG 20.03.2006

International Patent Appl. No. PCT/EP2005/005559

Case 22719 WO

-44-

2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-5-methyl-pyridine;
2-Chloro-5-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-pyridine;
2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-6-methyl-4-trifluoromethyl-pyridine;
2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-pyrazine;
2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-6-methyl-pyridine;
2-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-6-(trifluoromethyl)-pyridine; and
3-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-1-yl]-5-fluoro-pyridine.

7. A compound of formula Ia in accordance with claim 2, wherein R³ is aryl, substituted by one or more chloro, fluoro, CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, CF₃O or 1-morpholinyl.

8. A compound of formula Ia in accordance with claim 7 which is selected from the group consisting of:

2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(2,4-difluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3,5-difluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-(2,5-dimethyl-1-p-tolyl-1H-imidazol-4-ylethynyl)-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(4-chloro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;

ET/VB/IG 20.03.2006

AMENDED SHEET

60

International Patent Appl. No. PCT/EP2005/005559

Case 22719 WO

-45-

2-Chloro-4-[1-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(2-methyl-4-trifluoromethoxy-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[5-difluoromethyl-1-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
[5-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-3H-imidazol-4-yl]-methanol;
2-Chloro-4-[1-(4-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3,5-difluoro-4-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(4-methoxy-3-trifluoromethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-methoxy-4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
4-{3-[4-(2-Chloro-pyridin-4-ylethynyl)-2,5-dimethyl-imidazol-1-yl]-5-fluoro-phenyl}-morpholine;
2-Chloro-4-[1-(4-fluoro-2-trifluoromethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(2-fluoro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(4-methyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-methyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[2,5-dimethyl-1-(3-methyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3,5-dichloro-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
2-Chloro-4-[1-(3-chloro-5-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
ET/VB/IG 20.03.2006

AMENDED SHEET

62

61

International Patent Appl. No. PCT/EP2005/005559

Case 22719 WO

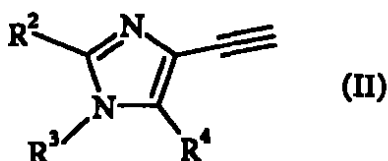
-46-

2-Chloro-4-[1-(3-fluoro-5-methyl-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 2-Chloro-4-[1-(3-chloro-5-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine;
 and
 2-Chloro-4-[1-(3-fluoro-5-methoxy-phenyl)-2,5-dimethyl-1H-imidazol-4-ylethynyl]-pyridine.

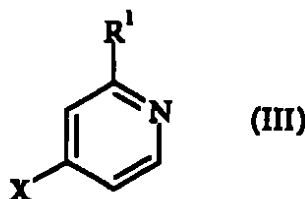
9. A compound of formula Ib in accordance with claim 3, wherein wherein R^3 is aryl, substituted by one or more fluoro.

10. A compound of formula Ib in accordance with claim 9, which is 2-Chloro-4-[5-(4-fluoro-phenyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrazol-3-ylethynyl]-pyridine.

11. A process for preparing a compound of formula Ia according to claim 2, which process comprises reacting a compound of formula II

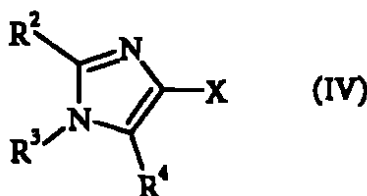


with a compound of formula III



in order to obtain the compound of formula Ia;
 wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1 and X is halogen, and if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

12. A process for preparing a compound of formula Ia as defined in claim 2, which process comprises reacting a compound of formula IV



ET/VB/IG 20.03.2006

AMENDED SHEET

64

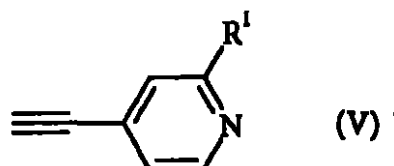
62

International Patent Appl. No. PCT/EP2005/005559

Case 22719 WO

-47-

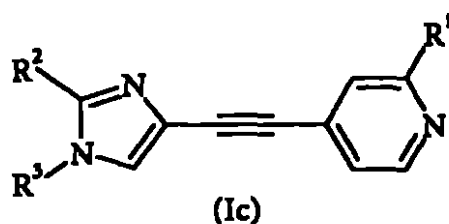
with a compound of formula V



in order to obtain the compound of formula Ia;

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

13. A process for preparing a compound of formula Ia as defined in claim 2, which process comprises reacting a compound of formula Ic



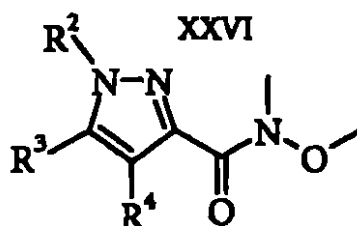
with a compound of formula VI



in order to obtain the compound of formula Ia;

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

14. A process for preparing a compound of formula Ib as defined in claim 3, which process comprises reacting a compound of formula XXVI



with a compound of formula XXVII

ET/VB/IG 20.03.2006

AMENDED SHEET

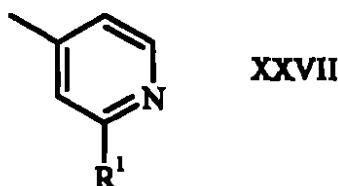
dr

63

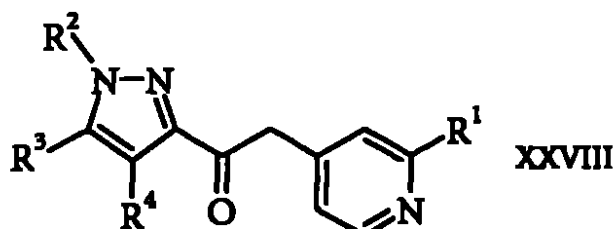
International Patent Appl. No. PCT/EP2005/005559

Case 22719 WO

-48-



in order to obtain a compound of formula XXVIII



and convert the compound of formula XXVIII into the compound of formula Ib;
wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in claim 1, and if desired, converting the compounds
obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

15. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 10 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of mGluR5 receptor mediated disorders.

16. A medicament according to claim 15 for the treatment and prevention of acute and/or chronic neurological disorders, in particular anxiety, or for the treatment of chronic and acute pain, protection against liver damage or failure whether drug or disease induced, urinary incontinence, obesity, Fragile-X or Autism.

17. A compound in accordance with any one of claims 1 to 10 as well as its pharmaceutically acceptable salt for use in the treatment or prevention of diseases.

18. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 10 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of medicaments for the treatment and prevention of acute and chronic neurological disorders, cognitive disorders, memory deficits, acute and chronic pain, epilepsy, schizophrenia, anxiety, acute, traumatic or chronic degenerative processes of the nervous system, Alzheimer's disease, senile dementia, Huntington's chorea, ALS, multiple sclerosis, dementia caused by AIDS, eye injuries, retinopathy, idiopathic

ET/VB/IG 20.03.2006

AMENDED SHEET

64

64

International Patent Appl. No. PCT/EP2005/005559

Case 22719 WO

-49-

parkinsonism, parkinsonism caused by medicaments, muscle spasms, convulsions, migraine, urinary incontinence, ethanol addiction, nicotine addiction, psychoses, opiate addiction, anxiety, vomiting, dyskinesia, depression, restricted brain function caused by bypass operations, transplants, poor blood supply to the brain, spinal cord injuries, head injuries, hypoxia caused by pregnancy, cardiac arrest and hypoglycemia, liver damage, failure whether drug or disease induced, obesity, Fragile-X or Autism.19. The use according to claim 18 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, protection against liver damage, failure whether drug or disease induced, urinary incontinence, obesity, Fragile-X or Autism.

ET/VB/IG 20.03.2006

AMENDED SHEET

67

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

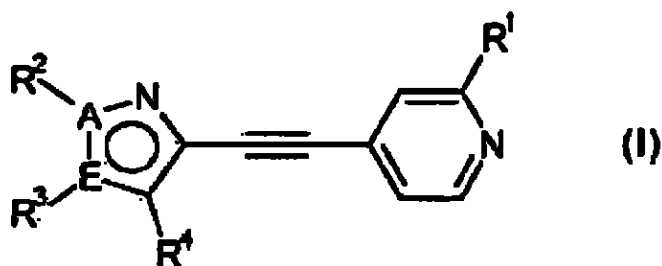
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

**PIRIDIN-4-IL-ETINIL-IMIDAZ LES Y PIRAZOLES COMO ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR MGLU5**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

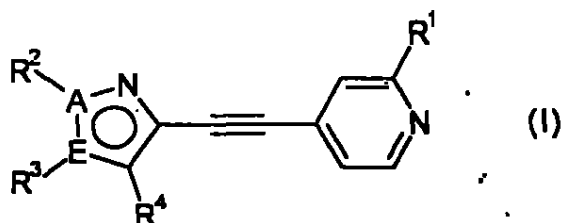
La presente invención se refiere a derivados de diazol de la fórmula general



en la que A, E, R¹, W y R³ son como se definen en la descripción y reivindicaciones su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades y procesos para la preparación de los mismos.

**PIRIDIN-4-IL-ETINIL-IMIDAZOLES Y PIRAZOLES COMO ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR MGLU5**

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



en la que

5 uno de A y E es N y el otro es C;

R¹ es halógeno o ciano;

R² es alquilo inferior;

R³ es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente susti-
tuidos por:

10 uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre el
grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi
inferior, cicloalquilo, haloalquilo inferior, halo-
alcoxi inferior, ciano, NR'R'' o por
1-morfolinilo, o por

15 1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por
(CH₂)_{0,1}OR, o por
piperidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)_{0,1}OR,
o por

1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por
20 piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo
inferior o (CH₂)_{0,1}-cicloalquilo;

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

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

25 n es 1 ó 2;

R¹ es CHF₂, CF₃, o C(O)H, CH₂R⁵ en el que R⁵ es hidrógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂; así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

En el sistema nervioso central (SNC), la transmisión de estímulos se realiza por interacción de un neurotransmisor, emitido por una neurona, con un neuroreceptor.

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

Actualmente se conocen ocho miembros diferentes de
25 estos mGluR y además existen algunos subtipos de estos. Con arreglo a 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 mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

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

10 Otras indicaciones que pueden tratarse al respecto son la función cerebral restringida, provocada por operaciones de "bypass" o trasplantes, riego sanguíneo pobre del cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras
15 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 patológicos que conducen a
20 funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. 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
25 mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral

70
amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la angustia, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)).

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

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a los compuestos ya mencionados antes como sustancias farmacéuticamente activas y
10 a su obtención.

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

15 La invención se refiere además a medicamentos que contienen uno o varios compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de los trastornos mediados por el receptor mGluR5, como son los trastornos neurológicos agudos y/o
20 crónicos, en particular la ansiedad y el dolor crónico o agudo, para la protección contra la lesión o el fallo hepáticos inducidos por drogas o por enfermedad.

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

-

73

Las siguientes definiciones de términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen o en combinación.

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

El término "alcoxi inferior" denota un resto alquilo inferior en el sentido de la definición anterior, unido mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de restos "alcoxi inferior" incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

15 El término "halógeno" denota flúor, cloro, bromo e yodo.

"Haloalcoxi inferior" denota un grupo alcoxi inferior ya definido que está sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalcoxi inferior incluyen, pero no se
20 limitan a: metoxi o etoxi, sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos descritos posteriormente. Los restos haloalcoxi inferior preferidos son el difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

25 "Haloalquilo inferior" denota un resto alquilo inferior ya definido, que está sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalquilo inferior incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-

N

butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos descritos posteriormente. Los restos haloalquilo inferior preferidos son el
5 difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

"Ariilo" significa un resto carbocíclico aromático que contiene un anillo individual, o uno o varios anillos fusionados, de dichos anillos por lo menos uno es de naturaleza aromática. El resto ariilo preferido es el fenilo.

10 El término "heteroarilo" significa un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o varios heteroátomos, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los restos heteroarilo preferidos se eligen entre los que contienen nitrógeno. Son ejemplos de tales restos heteroarilo el piri-
15 dinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

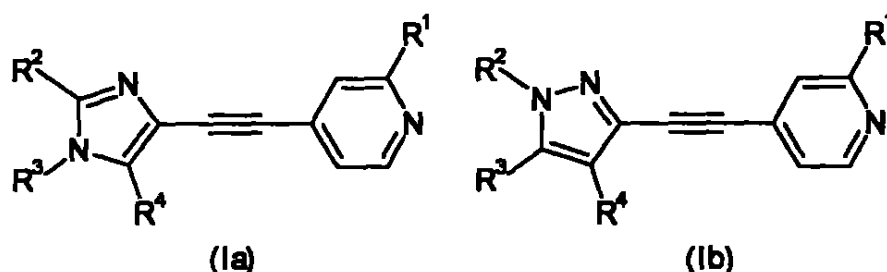
El término "cicloalquilo" denota un resto carbocíclico saturado, que contiene 3-12 átomos de carbono, con preferencia 3-6 átomos de carbono.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa
20 cualquier sal derivada de un ácido o base, inorgánicos u orgánicos. Dichas sales incluyen: las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o las formadas con ácidos orgánicos, por
25 ejemplo el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxii-

76

naftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico o ácido trimetilacético.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos compuestos de las fórmulas Ia y Ib:



en las que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

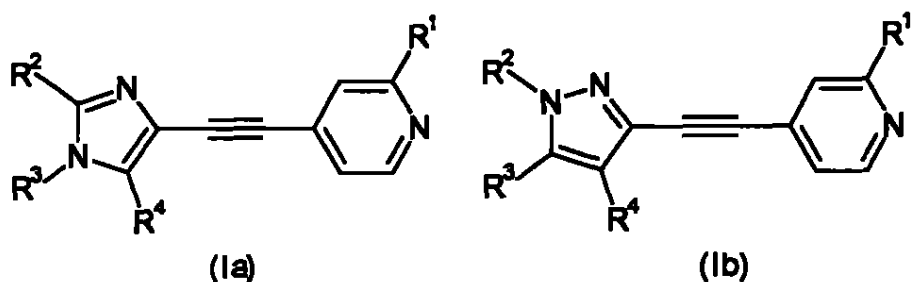
En los compuestos de las fórmulas I, Ia o Ib, según la invención, el R¹ preferido es halógeno y con preferencia cloro o ciano.

El R² preferido es metilo o i-propilo.

El R³ preferido se elige entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo que pueden estar sustituidos por uno o varios cloro, flúor, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior o cicloalquilo.

El R⁴ preferido es alquilo inferior, CHF₂ o CH₂OH y con preferencia metilo.

Son compuestos preferidos los de las fórmulas Ia y Ib en las que:



R¹ es halógeno y con preferencia cloro o ciano;

R² es metilo o i-propilo;

R³ se elige entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimi-
 5 dinilo o piridazinilo que pueden estar sustituidos por
 uno o varios cloro, flúor, alquilo inferior, alcoxi in-
 ferior, ciano, haloalquilo inferior, haloalcoxí inferior
 o cicloalquilo; y

R⁴ es CHF₂, CH₂R⁵ en los que R⁵ es hidrógeno, OH o alquilo
 10 C₁-C₆ y R⁴ es con preferencia metilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son preferidos los compuestos de la fórmula Ia, en la
 que R³ es heteroarilo sin sustituir o sustituido, en el que
 el sustituyente se elige entre cloro, flúor, CF₃ y alquilo
 15 inferior, por ejemplo los compuestos siguientes:

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

2-cloro-5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-im-
 idazol-1-il]-piridina;

20 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-
 il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina;

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

25 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-
 il]-6-metil-piridina;

74

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-(trifluormetil)-piridina; y
3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina.

5 Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula Ia, en la que R³ es arilo, sustituido por uno o varios cloro, flúor, CF₃ y alquilo inferior, alcoxi inferior, CF₃O, 1-morfolinilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
10 2-cloro-4-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
15 2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(4-fluor-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-(2,5-dimetil-1-p-tolil-1H-imidazol-4-iletinil)-pi-
20 ridina;
2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
25 2-cloro-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

- 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 5 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 10 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 15 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(2-metil-4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[5-difluormetil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- [5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-metanol;
- 20 2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 25 2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

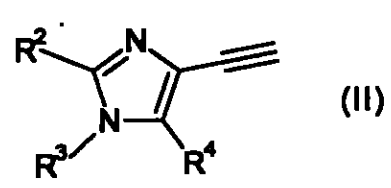
- 4-{3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-fluor-fenil}-morfolina;
- 2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 5 2-cloro-4-[1-(2-fluor-4-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 10 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-5-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 15 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 20 2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
- 2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina; y
- 25 2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

Otros compuestos preferidos son además los compuestos de la fórmula Ib, en la que R³ es arilo, sustituido por uno o

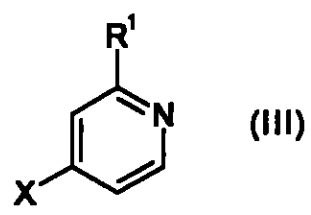
varios átomos de flúor, en especial el compuesto siguiente:
2-cloro-4-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-ileti-
nil]-piridina.

Los compuestos de la fórmula Ia de la invención pueden
5 obtenerse con arreglo a diversos procesos.

En una forma de ejecución, el proceso de la invención
consiste en los pasos siguientes: la reacción de un compuesto
de la fórmula II

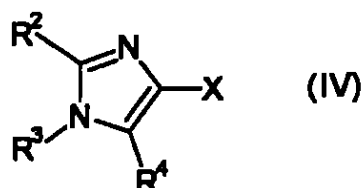


10 con un compuesto de la fórmula III

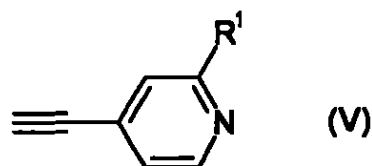


con el fin de obtener el compuesto de la fórmula Ia;
en las que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos
anteriormente y X es halógeno y, si se desea, la conversión
15 de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido far-
macéuticamente aceptables. Este proceso se describe con mayor
detalle en el esquema 1 y en el procedimiento general 1.

En otra forma de ejecución se pueden obtener los
compuestos de la fórmula Ia con arreglo al siguiente proceso
20 de la invención que consiste en el paso de la reacción de un
compuesto de la fórmula IV



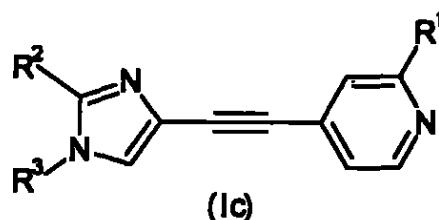
con un compuesto de la fórmula V



con el fin de obtener el compuesto de la fórmula Ia;

5 en las que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno y, si se desea, en la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Este proceso se describe con mayor detalle en el esquema 2 y en el procedimiento
10 general 2.

En otra forma de ejecución más se pueden obtener los compuestos de la fórmula Ia con arreglo al siguiente proceso de la invención que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula Ic



15

con un compuesto de la fórmula VI

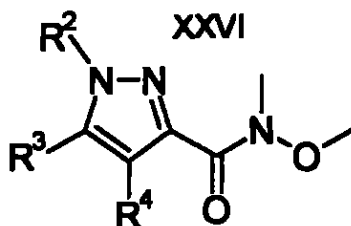


con el fin de obtener el compuesto de la fórmula Ia;

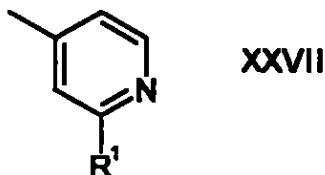
en las que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos
20 anteriormente y X es halógeno y, si se desea, en la con-

versión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Este proceso se describe con mayor detalle en el esquema 3 y en el procedimiento general 3.

5 Los compuestos de la fórmula Ib pueden obtenerse con arreglo al siguiente proceso de la invención que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula XXVI

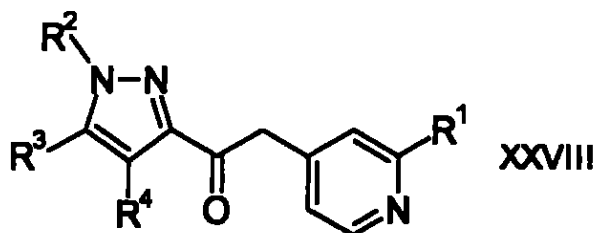


con un compuesto de la fórmula XXVII



10

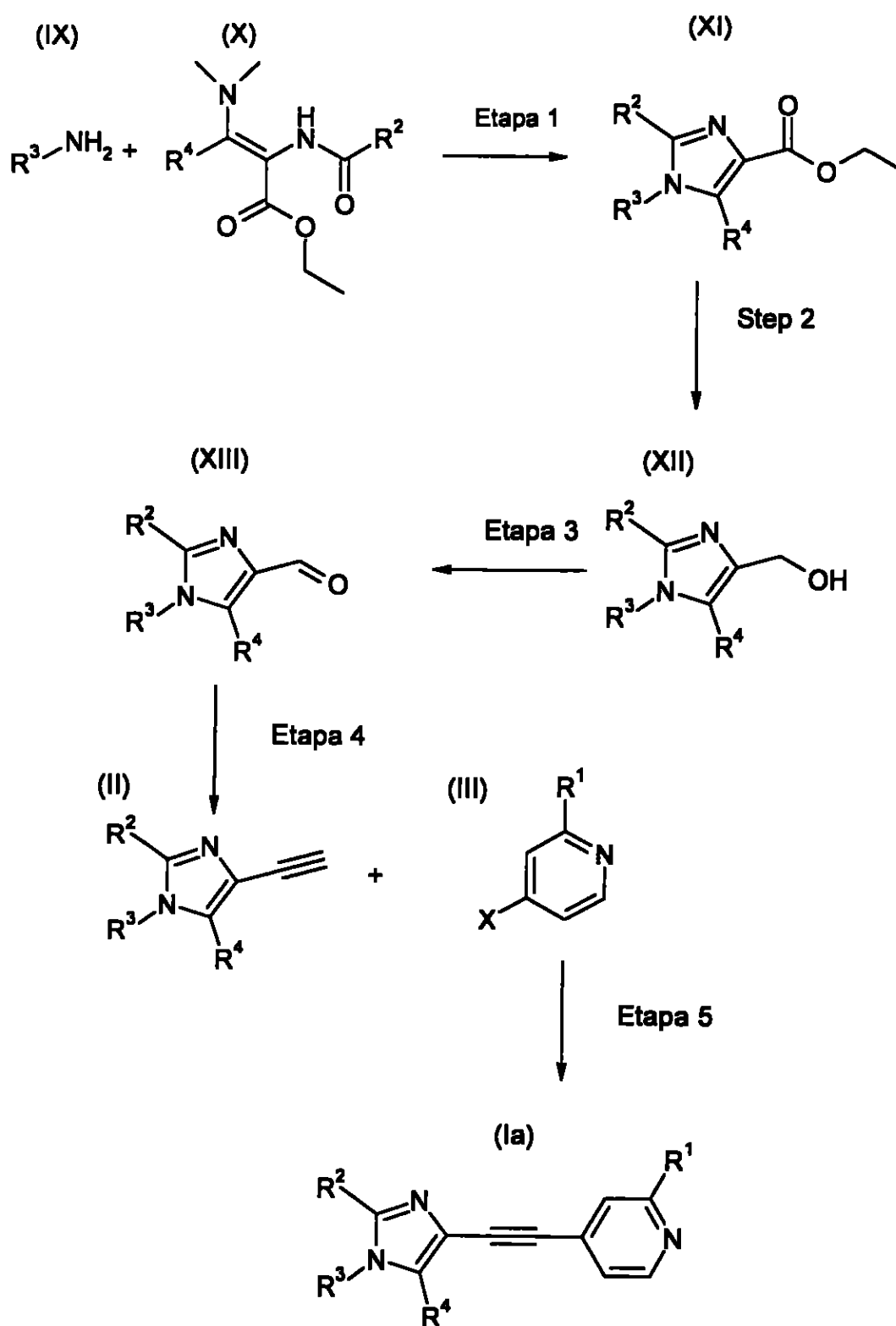
con el fin obtener un compuesto de la fórmula XXVIII



y convertir el compuesto de la fórmula XXVIII en el compuesto de la fórmula Ib;

15 en las que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, en la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Este proceso se describe con mayor detalle en el esquema 4 y en el procedimiento general 4.

Los diversos procesos de la invención se describen con más detalle en los siguientes esquemas que corresponden a los procedimientos generales siguientes:

Esquema 1

Procedimiento general 1

En el esquema 1, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

Paso 1: compuesto de la fórmula XI

5 El compuesto de la fórmula X, cuya obtención se describe en la sección de síntesis de productos intermedios (ver ejemplo A) y el compuesto IX se hacen reaccionar a temperatura ambiente en un disolvente apropiado (p.ej. ácido acético). Se aísla el producto en bruto y se purifica por
10 métodos convencionales.

Paso 2: compuesto de la fórmula XII

Se disuelve el compuesto de la fórmula XI en un disolvente apropiado (p.ej. THF seco) y se enfría. Se añade un agente reductor apropiado (p.ej. hidruro de litio y alu-
15 minio).

Paso 3: compuesto de la fórmula XIII

Se disuelve el compuesto de la fórmula XII en un disolvente apropiado (p.ej. diclorometano) y se añade un agente oxidante apropiado (p.ej. óxido de manganeso (IV)).

20 Paso 4: compuesto de la fórmula II

Se hace reaccionar el compuesto XIII con el (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo. Se aísla el producto en bruto y se purifica por métodos convencionales.

Paso 5: compuesto de la fórmula Ia

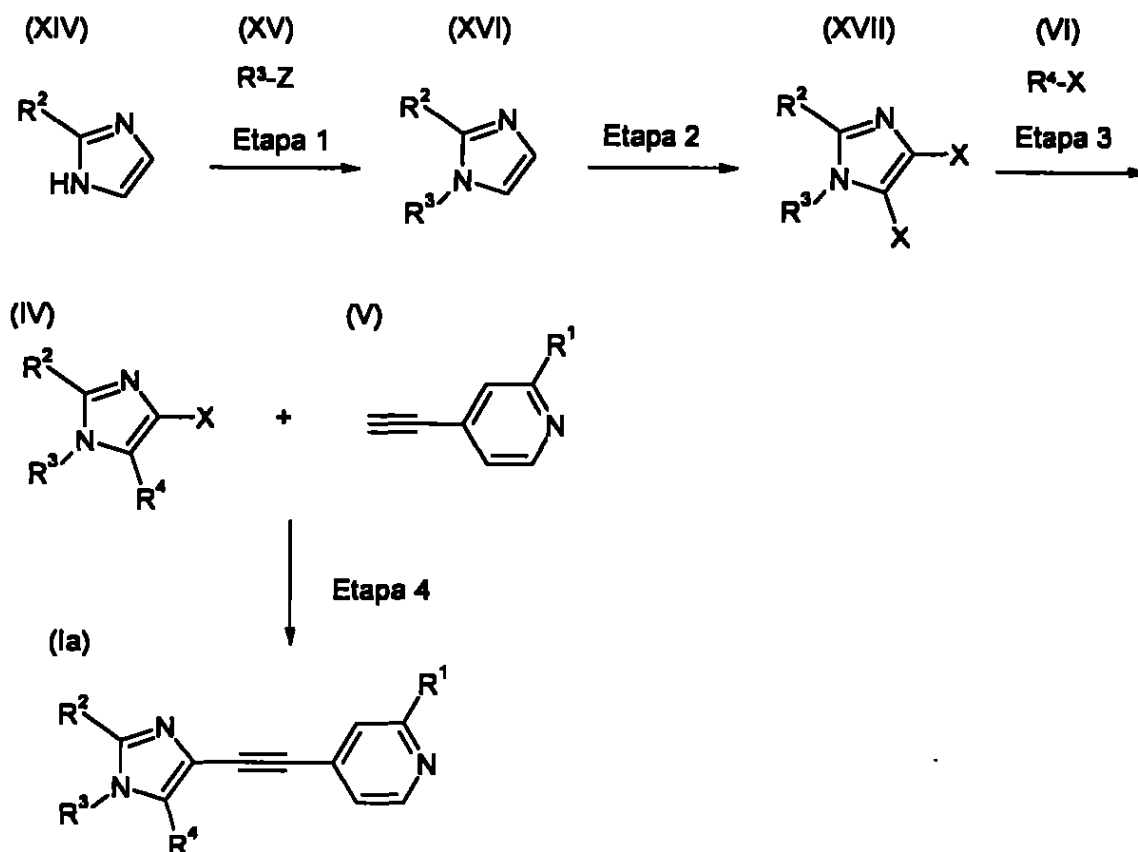
25 Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula II con el compuesto de la fórmula III en presencia de un catalizador apropiado (p.ej. trifenilfosfina, cloruro de bis(trifenil-

fosfina)paladio (II) e yoduro de cobre (I)). Se aísla el producto en bruto y se purifica por métodos convencionales.

El esquema 1 y el procedimiento general 1 se ilustran con mayor detalle en la siguiente sección de los ejemplos.

5

Esquema 2



Procedimiento general 2

En el esquema 2, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente.

10

Paso 1: compuesto de la fórmula XVI

Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de la fórmula XV (Z es con preferencia $B(OH)_2$) con un catalizador apropiado (p.ej. $[Cu(OH)TMEDA]_2Cl_2$ (1,13 g, 2 mmoles)).

Paso 2: compuesto de la fórmula XVII

Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula XVI con un halógeno apropiado X (p.ej. yodo en ácido yódico, ácido acético y ácido sulfúrico concentrado en agua con tetraclo-
5 ruro de carbono) y se agita durante una noche. Se aísla el producto en bruto y se purifica por métodos convencionales.

Paso 3: compuesto de la fórmula IV

Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula XVII con el compuesto de la fórmula VI en la que X es halógeno (p.ej.
10 yodometano). Se purifica el producto en bruto por métodos convencionales.

Paso 4: compuesto de la fórmula Ia

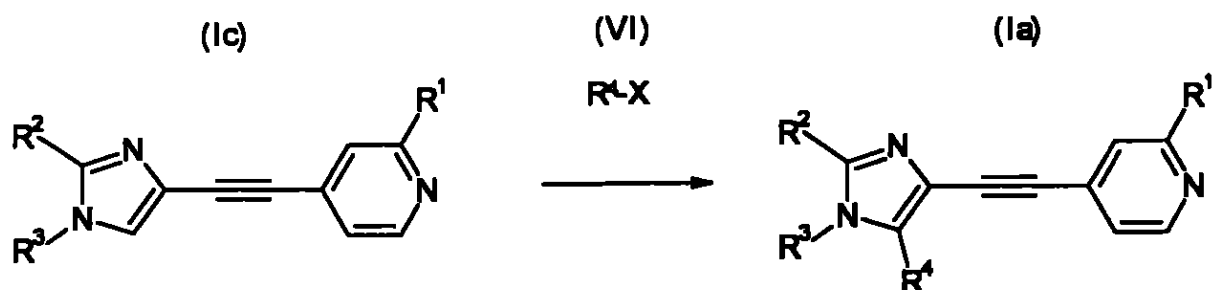
Solución 1: se mezclan en atmósfera de gas inerte (p.ej. argón) el compuesto de la fórmula IV, cuya obtención
15 se describe en la sección de síntesis de productos intermedios (véase ejemplo C) y el compuesto de la fórmula V.

Solución 2: en atmósfera de gas inerte se prepara la mezcla de catalizador apropiada (p.ej. trifenilfosfina, cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II), yoduro de cobre
20 (I) y trietil-amina en THF).

Se mezclan las soluciones 1 y 2 con calentamiento (p.ej. 40°C) y se agitan. Se purifica el producto en bruto por métodos convencionales.

El esquema 2 y el procedimiento general 2 se ilustran
25 con mayor detalle en la siguiente sección de los ejemplos.

Esquema 3

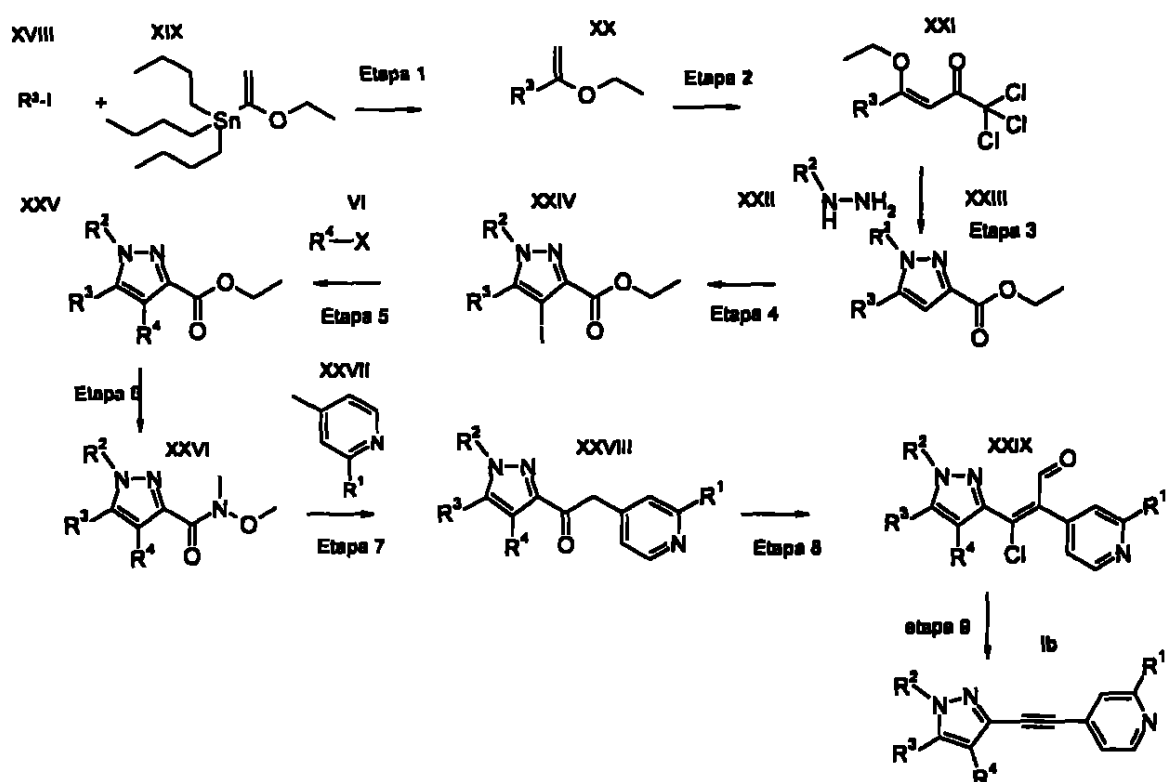


Procedimiento general 3

5 En el esquema 3, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente.

Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula Ic con el compuesto de la fórmula VI en la que X es halógeno (p.ej. yodometano). Se purifica el producto en bruto por métodos
 10 convencionales.

El esquema 3 y el procedimiento general 3 se ilustran con mayor detalle en la siguiente sección de los ejemplos.

Esquema 4Procedimiento general 4

- 5 En el esquema 4, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

Paso 1: compuesto de la fórmula XX

- Se hace reaccionar una solución del compuesto de la fórmula XVIII y del compuesto de la fórmula XIX en presencia de un catalizador apropiado (p.ej. 1-etoxiviniltributil-
10 estaño y tetrakis(trifenilfosfina)paladio en 130 ml de tolueno). El producto en bruto se utiliza directamente en el paso siguiente.

Paso 2: compuesto de la fórmula XXI

- 15 Se vierte una solución del compuesto de la fórmula XX (p.ej. en piridina) sobre cloruro de tricloroacetilo. Se

obtiene el producto de la fórmula XXI mediante una purificación convencional.

Paso 3: compuesto de la fórmula XXIII

Se vierte una solución del compuesto de la fórmula XXI
5 (p.ej. en etanol) sobre una solución del compuesto de la fórmula XII. Se obtiene el compuesto de la fórmula XXIII mediante una purificación convencional.

Paso 4: compuesto de la fórmula XXIV

A una solución bien agitada del compuesto de la fórmula
10 XXIII (p.ej. en acetonitrilo) se le añaden yodo y nitrato de cerio y amonio. Se obtiene el compuesto de la fórmula XXIV mediante purificación convencional.

Paso 5: compuesto de la fórmula XXV

A una solución del compuesto de la fórmula XXIV (p.ej.
15 en THF seco) se le añade una solución de n-butil-litio en THF. A continuación se añade el compuesto de la fórmula VI (X es halógeno). Se obtiene el producto de la fórmula XXV por purificación convencional.

Paso 6: compuesto de la fórmula XXVI

20 A una suspensión de éster etílico de la N,O-dimetilhidroxilamina (p.ej. en cloruro de metileno seco) se le añade una solución de trimetil-aluminio (p.ej. en heptano). Después se añade una solución del compuesto de la fórmula XXV (p.ej. en cloruro de metileno seco). Se obtiene
25 el producto de la fórmula XXVI mediante purificación convencional.

Paso 7: compuesto de la fórmula XXVIII

Se añade una solución de sodio-bis(trimetilsilil)amida (p.ej. en THF) al compuesto de la fórmula XXVII (p.ej. en THF seco). A continuación se añade una solución del compuesto de la fórmula XXVI (p.ej. en THF seco). Se obtiene el producto de la fórmula XXVIII por purificación convencional.

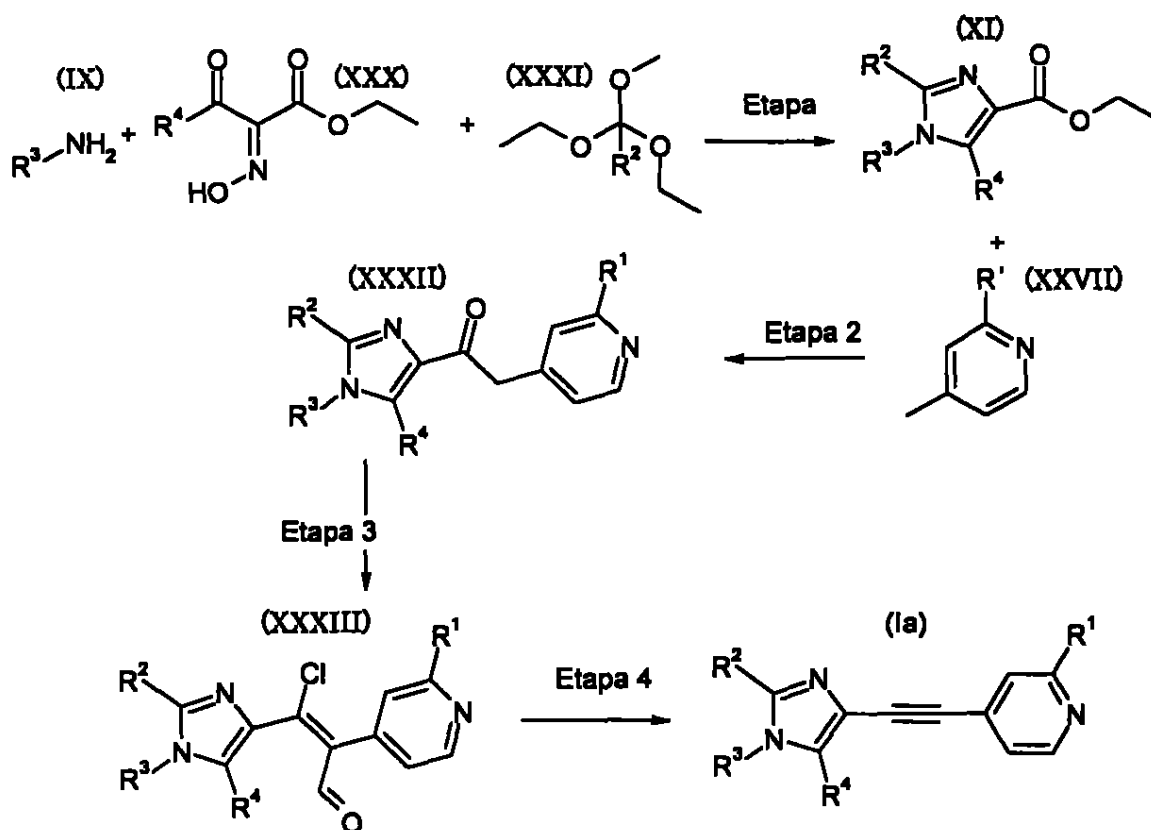
Paso 8: compuesto de la fórmula XXIX

Al cloruro de metileno seco se le añade el cloruro de clorometileno-dimetilimidio. Seguidamente se añade una solución del compuesto de la fórmula XXVIII (p.ej. en cloruro de metileno seco). Se obtiene el producto de la fórmula XXVIII por purificación convencional.

Paso 9: compuesto de la fórmula Ib

Al tert-butilato potásico (p.ej. en THF y agua) se le añade una solución del compuesto de la fórmula XXIX (p.ej. en THF). Se obtiene el producto deseado de la fórmula Ib por purificación convencional.

El esquema 4 y el procedimiento general 4 se ilustran con mayor detalle en la siguiente sección de los ejemplos.

Esquema 5Procedimiento general 5

- 5 En el esquema 5, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente.

Paso 1: compuesto de la fórmula XI

Se hacen reaccionar el compuesto de la fórmula XXX, cuya obtención se describe en la sección de síntesis de
 10 productos intermedios (véase ejemplo C) y el compuesto IX a temperatura ambiente o una temperatura más elevada, en un disolvente apropiado (p.ej. tolueno). Se concentra el producto en bruto y se hace reaccionar con un compuesto de la
 15 fórmula XXXI en atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio para obtener un compuesto de la fórmula XI que se aísla y purifica por métodos convencionales.

Paso 2: compuesto de la fórmula XXXII

Se añade una solución de sodio-bis(trimetilsilil)amida (p.ej. en THF) al compuesto de la fórmula XXVII (p.ej. en THF seco). Seguidamente se añade una solución del compuesto de la fórmula XI (p.ej. en THF seco). Se obtiene el producto de la fórmula XXXII por purificación convencional.

Paso 3: compuesto de la fórmula XXXIII

Al cloruro de metileno seco se le añade el cloruro de clorometileno-dimetilimidio. Seguidamente se añade una solución de compuesto de la fórmula XXXII (p.ej. en cloruro de metileno seco). Se obtiene el producto de la fórmula XXXIII mediante purificación convencional.

Paso 4: compuesto de la fórmula Ib

Al tert-butilato potásico (p.ej. en THF y agua) se le añade una solución del compuesto de la fórmula XXXIII (p.ej. en THF). Se obtiene el producto deseado de la fórmula Ib por purificación convencional.

El esquema 5 y el procedimiento general 5 se ilustran con mayor detalle en la siguiente sección de los ejemplos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib pueden obtenerse fácilmente con arreglo a métodos de por sí conocidos y tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se quiere convertir en una sal. Los ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-

toluenosulfónico y similares son idóneos para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la fórmula I. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, aminas básicas o aminoácidos básicos son idóneos para la formación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas de receptores metabotrópicos de glutamato y pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de 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. Los trastornos neurológicos tratables son por ejemplo la epilepsia, esquizofrenia, ansiedad (angustia), procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la corea de Huntington, el ALS, la esclerosis múltiple, la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones deficitarias de glutamato, p.ej. los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción al etanol, la adicción a la nicotina, las psicosis, la adicción a productos opiáceos, la ansiedad, vómitos, la discinesia y la depresión. Otras indicaciones

tratables son la función cerebral restringida provocada por operaciones de "bypass" o transplantes, riego sanguíneo pobre al cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia debida al embarazo, paro cardíaco e
5 hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son la protección contra la lesión o el fallo hepáticos inducidos por los fármacos o por enfermedad, la incontinencia urinaria, la obesidad, la X frágil o el autismo.

Se ha propuesto además que los antagonistas del
10 receptor mGlu5 protegen contra la lesión / fallo hepáticos, inducidos por los fármacos o por enfermedad.

Storto, Marianna; Battaglia, Giuseppe; Gradini, Roberto; Bruno, Valeria; Nicoletti, Ferdinando; Vairetti, Mariapia. Los hepatocitos de ratón que carecen de receptores
15 metabotrópicos mGlu5 de glutamato son menos sensibles a las lesiones hipóxicas. European Journal of Pharmacology (2004), 497(1), 25-27.

Storto, Marianna; Ngomba, Richard Teke; Battaglia, Giuseppe; Freitas, Isabel; Griffini, Patrizia; Richelmi, Plinio; Nicoletti, Ferdinando; Vairetti, Mariapia. El bloqueo
20 selectivo de receptores metabotrópicos mGlu5 de glutamato protege contra hepatotoxicidad por acetaminofeno en ratones. Journal of Hepatology (2003), 38(2), 179-187.

Storto, Marianna; De Grazia, Ugo; Knopf, Thomas;
25 Canonico, Pier Luigi; Copani, Agata; Richelmi, Plinio; Nicoletti, Ferdinando; Vairetti, Mariapia. El bloqueo selectivo de los receptores metabotrópicos mGlu5 de glutamato protege

los hepatocitos de la rata contra el daño hipóxico. Hepatology (Philadelphia) (2000), 31(3), 649-655.

Los compuestos de la fórmula I, Ia y Ib y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como analgésicos. Los tipos de dolor tratables incluyen el dolor inflamatorio, por ejemplo la artritis y la enfermedad reumatoide, la vasculitis, el dolor neuropático, por ejemplo la neuralgia de trigémino o de herpes, el dolor de la neuropatía diabética, la causalgia, la hiperalgesia, el dolor crónico grave, el dolor post-operativo y el dolor asociado con varios estados patológicos, por ejemplo el cáncer, la angina de pecho, el cólico renal o biliar, la menstruación, la migraña y la gota.

La actividad farmacológica de los compuestos se ensaya mediante el método siguiente.

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

Se determinan las isotermas de saturación por adición de dos concentraciones de MPEP[H³] (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) a 4°C durante 1 h.

Se realizan ensayos de competencia con una concentración fija de MPEP[H³] (2 nM) y se determinan los valores de IC₅₀ de los compuestos ensayados empleando 11 concentraciones (0,3-10.000 nM). Las incubaciones se llevan a cabo a 4°C durante 1 h.

5 Al término de la incubación se filtran las membranas en un unifiltro (microplaca blanca de 96 hoyos con filtro GF/C fijado, preincubado durante 1 h en tampón de lavado de 0,1% PEI, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector del tipo Filtermate 96 (Packard BioScience) y se lavan 3 veces
10 con un tampón frío 50 mM Tris-HCl, pH 7,4. Se mide la fijación inespecífica en presencia de 10 µM de MPEP. Se recuenta la radiactividad del filtro (3 min) mediante un contador de centelleo para microplacas del tipo Packard Top-count con corrección de atenuación después de la adición de
15 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitando durante 20 min.

Para los ensayos funcionales se realizan mediciones de [Ca²⁺]_i del modo descrito previamente por Porter y col. [Br. J. Pharmacol. 128, 13-20 (1999)] en receptores recombinantes
20 humanos mGlu 5a en células HEK-293. Las células se cargan con colorante empleando el Fluo 4-AM (suministrado por FLUKA, concentración final: 0,2 µM). Las mediciones de [Ca²⁺]_i se realizan mediante un lector de placas fluorimétrico por la imagen (FLIPR, Molecular Devices Corporación, La Jolla, CA,
25 USA). La evaluación de antagonistas se realiza después de 5 min de preincubación con los compuestos de ensayo, por adición de una cantidad submáxima de agonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustan con arreglo a una ecuación lógica de cuatro parámetros, que da la IC₅₀ y el coeficiente de Hill empleando un programa informático (Xcel fit) de ajuste de curvas iterativo no lineal.

5 De los ensayos de fijación se dan los valores K_i de los compuestos ensayados. El valor K_i se define mediante la fórmula siguiente:

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

10 en la que los valores IC₅₀ son aquellas concentraciones de los compuestos ensayados que provocan una inhibición del 50 % del radioligando competidor (MPEP[H³]). L es la concentración de radioligando empleada en el ensayo de fijación y el valor K_d de radioligando se determina empíricamente para cada lote de membranas que se prepara.

15 Los compuestos de la presente invención son antagonistas de receptor mGluR 5a. Las actividades de los compuestos de la fórmula I se determinan en el ensayo recién descrito y se sitúan en un intervalo de K_i < 250 nM.

Ejemplo	K _i (nM)
1	39
2	40
13	14
26	6
27	42
28	211

20 Los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib 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. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de 5 supositorios o por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse junto con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéutica- 10 mente inertes, para la fabricación de preparados farmacéuticos. Como excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Para las cápsulas de 15 gelatina blanda son excipientes idóneos, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; en función de la naturaleza del principio activo es posible habitualmente prescindir del uso de excipientes en las cápsulas de gelatina 20 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 y similares. Para las soluciones inyectables acuosas de las sales solubles en agua de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse 25 adyuvantes, por ejemplo alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, pero por lo general no son necesarios. Los excipientes necesarios para supositorios son,

9B

por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humec-
5 tantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, sabori-
zantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otros principios activos terapéuticamente valiosos.

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

La dosis puede variar dentro de amplios límites y, ob-
20 viamente, se adaptará a las peculiaridades individuales de
cada caso particular. En general, una dosis efectiva para la
administración oral o parenteral se sitúa entre 0,01 y 20
mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1-10 mg/kg/día pa-
ra todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un
25 adulto humano de 70 kg de peso se situará por tanto entre 0,7
y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg por día.

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

104

99

Ejemplo 1

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

(obtenido con arreglo al procedimiento general 3)

5 Puede obtenerse el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general 1 o al procedimiento general 3. La obtención del compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento general 3 se describe seguidamente en el ejemplo 1 y la obtención del compuesto epigrafiado con arreglo al
10 procedimiento general 1 se describe en el ejemplo 3.

Este compuesto se obtiene con arreglo al procedimiento general 3 descrito anteriormente.

Se disuelve la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina (200 mg, 0,607 mmoles) en 10 ml
15 de THF y se enfría a -75°C. Se añade la diisopropilamida de litio (0,45 ml, 0,91 mmoles) y se agita la mezcla durante 15 min a -75°C. Se añade yodometano (0,05 ml, 0,85 mmoles) y se continúa la agitación a -75 °C durante 2 h. Se interrumpe la reacción con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrae con agua
20 y acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, gradiente de 90:10 -> 20:80) y por recristalización en acetato de
25 etilo. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido blanco (40 mg, 19%), EM: m/e = 326,5 (M+H⁺).

Ejemplo 2

102

100

2-cloro-4-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento general 1 descrito anteriormente.

5 Paso 1: 1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se agitan a temperatura ambiente el (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo (5,5 g, 26 mmoles) (ejemplo A) y la 2,4-difluoranilina (3,3 g, 26 mmoles) en 10 ácido acético (45 ml) durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación con vacío a 40°C para obtener 10,3 g de un sólido de color marrón oscuro [(Z)-2-acetilamino-3-(2, 4-difluor-fenilamino)-but-2-enoato de etilo] [EM: m/e = 299,2 (M+H)], que se mantiene en reflujo 15 durante una noche a 145°C con sulfato amónico finamente pulverizado (0,17 g, 1 mmoles) en hexametildisilazano (64 ml, 306 mmoles). Se enfría lentamente la mezcla reaccionante a 0-5°C. Se filtra el sólido precipitado y se lava con n-hexano, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido 20 cristalino de color marrón claro (1,76 g, 25%), EM: m/e = 281,1 (M+H).

Paso 2: [1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il]-metanol

Se disuelve el 1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H- 25 imidazol-4-carboxilato de etilo (0,5 g, 2 mmoles) en 15 ml de THF seco y se enfría a 0°C. Se añade por goteo el hidruro de litio y aluminio (2,0 ml, 1M en THF, 2 mmoles) y se agita durante 45 min a 0°C. Se interrumpe la reacción con 76 µl de

103

agua, 76 µl de hidróxido sódico del 15 % y 230 µl de agua. Se añade sulfato sódico, se agita durante 10 min, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (0,39 g, 92%), EM: m/e = 239,2 (M+H+).

5 Paso 3: 1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-carbaldehído

Se disuelve el [1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il]-metanol (0,38 g, 1,6 mmoles) en 35 ml de diclorometano. Se añade el óxido de manganeso (IV) (1,38 g,
10 16 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite Speed Plus y se lava con diclorometano. Se evaporan los disolventes y se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite amarillo (0,325 g, 86%), EM: m/e = 237,1 (M+H+).

15 Paso 4: 1-(2,4-difluor-fenil)-4-etinil-2,5-dimetil-1H-imidazol

Se disuelve el (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (0,37 g, 2 mmoles) en 20 ml de metanol. Se le añade carbonato potásico (0,38 g, 3 mmoles). Se añade por goteo una
20 solución de 1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-carbaldehído (0,32 g, 1 mmol) en 5 ml de metanol a temperatura ambiente. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en 15 ml de agua y se extrae tres veces con
25 acetato de etilo (15 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano / acetato de

102

etilo, gradiente de 90:10 → 50:50) y se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (0,165 g, 52%), EM: m/e = 233,1 (M+).

Paso 5: 2-cloro-4-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-5 1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se disuelve la 2-cloro-4-yodo-piridina (0,21 g, 1 mmoles) en 10 ml de THF seco y 0,29 ml de trietil-amina. Se somete la mezcla al vacío y se llena de nuevo con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añaden 10 la trifenilfosfina (5 mg, 0,03 eq.) y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (24 mg, 0,05 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. Se añaden el 1-(2,4-difluor-fenil)-4-etinil-2,5-dimetil-1H-imidazol (0,16 g, 1 mmoles) y el yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,02 15 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en 10 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo (10 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. 20 Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 1:1) y se recrystaliza en éter de dietilo. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (0,1 g, 42%), EM: m/e = 344,0 (M+).

25 Ejemplo 3

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

(obtenido con arreglo al procedimiento general 1)

195

103

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 326,2 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 4-fluoranilina.

5 Ejemplo 4

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 344,0 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 3,5-difluoranilina.

Ejemplo 5

2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 340,0 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 4-fluor-2-metilanilina.

Ejemplo 6

20 2-cloro-4-[1-(4-fluor-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 340,0 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 4-fluor-3-metilanilina.

25 Ejemplo 7

2-cloro-4-(2,5-dimetil-1-p-tolil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina

464

104

Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento general 3 ya descrito anteriormente. Se disuelve la 2-cloro-4-(2-metil-1-p-tolil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina (220 mg, 0,71 mmoles) en 5 ml de THF y se enfría a -75°C. Se añade la diisopropilamida de litio (0,61 ml, 1,22 mmoles) y se agita la mezcla durante 15 min a -75°C. Se añade yodometano (0,08 ml, 1,14 mmoles) y se continúa la agitación a -75 °C durante 2 h. Se interrumpe la reacción con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrae con agua y acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano / acetato de etilo, gradiente de 90:10 -> 0:100) y por recristalización en diclorometano y éter de diisopropilo. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (30 mg, 13%), EM: m/e = 322,3 (M+H⁺).

Ejemplo 8

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 356,1 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 3-cloro-4-metilanilina.

Ejemplo 9

2-cloro-4-[1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 356,1 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedi-

105

miento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 2-fluor-p-anisidina.

Ejemplo 10

2-cloro-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 338,1 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la p-anisidina.

10 Ejemplo 11

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 392,1 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 4-(trifluormetoxi)anilina.

Ejemplo 12

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 392,1 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 3-(trifluormetoxi)anilina.

Ejemplo 13

25 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento general 2 ya descrito anteriormente.

Paso 1: 2-metil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol

Se disuelve el 2-metilimidazol (1,0 g, 12 mmoles) en 35
5 ml de THF. Se le añaden el ácido 4-(trifluormetil)fenilbo-
rónico (2,66 g, 14 mmoles) y el $[\text{Cu}(\text{OH})\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ (1,13 g, 2
mmoles). Se hace burbujear oxígeno a través de la mezcla
reaccionante durante 30 minutos y se continúa la agitación a
temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla
10 reaccionante a través de un lecho de Dicalite Speed Plus, se
lava con 80 ml de THF y se concentra. Se purifica el producto
en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice
con acetato de etilo. Se obtiene el compuesto deseado en
forma de sólido ligeramente amarillo (1,6 g, 58%), EM: m/e =
15 227,2 (M+H+).

Paso 2: 4,5-diiodo-2-metil-1-(4-trifluormetil-fenil)-
1H-imidazol

Se agita durante una noche a 80°C una mezcla de 2-me-
til-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol (1,6 g, 7,1
20 mmoles), yodo (2,15 g, 8,5 mmoles), ácido yódico (0,75 g, 4,2
mmoles), 25 ml de ácido acético, 2,5 ml de ácido sulfúrico al
30 % en agua y 4 ml de tetracloruro de carbono. Se enfría la
mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se decolora con
una solución de NaHSO_3 al 5 % y se basifica hasta pH 9 con
25 hidróxido sódico. Se añade agua y se extrae dos veces con 50
ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con
salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se re-
cristaliza el producto en bruto en un poco de acetato de eti-

.107

lo y ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (1,05 g, 31%). EM: m/e = 479,0 (M+).

Paso 3: 4-yodo-2,5-dimetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-
5 1H-imidazol

Se disuelve el 4,5-diiodo-2-metil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol (1,0 g, 2,1 mmoles) en 15 ml de THF y se enfría a -75°C. Se añade el n-butil-litio (1,6M en hexano) (1,60 ml, 2,5 mmoles) y se agita la mezcla durante 60 min a
10 -75°C. Se añade yodometano (0,19 ml, 3,0 mmoles) y se continúa la agitación a -75°C durante 30 min. y después durante 1h sin baño de hielo seco. Se interrumpe la reacción con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrae con agua y acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan
15 con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano / acetato de etilo, gradiente de 100:0 -> 60:40) y por recristalización en un poco de acetato de etilo y ciclohexano. Se obtiene el compuesto deseado en forma de
20 sólido blanco (197 mg, 26%), EM: m/e = 367,0 (M+H⁺).

Paso 4: 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Solución 1: se disuelven la 2-cloro-4-trimetilsilanil-
etinil-piridina (144 mg, 0,69 mmoles) (ejemplo B) y el 4-
25 yodo-2,5-dimetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol (180 mg, 0,49 mmoles) en 3 ml de THF seco. Se somete la mezcla al vacío y se llena de nuevo con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

40

108

Solución 2: se disuelven la trifenilfosfina (4 mg, < 0,1 mmoles), el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (21 mg, < 0,1 mmoles), el yoduro de cobre (I) (3 mg, < 0,1 mmoles) y la trietil-amina (0,1 ml, 0,71 mmoles) en 4 ml de THF seco. Se somete esta mezcla a vacío y se llena de nuevo 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 una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 0,7 ml, 0,7 mmoles). Seguidamente se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 h. Se recoge el residuo en 15 ml de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo (15 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:1) y se recristaliza en un poco acetato de etilo y ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (95 mg, 51%), EM: m/e = 376,3 (M+H⁺).

Ejemplo 14

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 406,2 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 13 (procedimiento 2) a partir del 2-metilimidazol y del ácido 3-metil-4-(trifluormetoxi)fenilborónico (obtenido a partir del 4-bromo-2-metil-1-trifluormetoxi-benceno).

411

109

Ejemplo 15

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

Paso 1: 5-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-piridina

5 Se disuelven el 2-metilimidazol (2,0 g, 24 mmoles) y la 2-fluor-5-metilpiridina (5,41 g, 49 mmoles) en 40 ml de dimetilformamida. Se añade carbonato de cesio (23,8 g, 73 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de agua
10 y se extrae tres veces con acetato de etilo (150 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite marrón (4,0 g, 95%), EM: m/e = 174,1 (M+H+).

15 Paso 2: 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 323,3 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 13, pasos 2, 3 y 4 (procedimiento 2) a partir de la 5-metil-2-(2-metil-
20 imidazol-1-il)-piridina.

Ejemplo 16

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 344,1
25 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 5-amino-2-cloropiridina.

112

Ejemplo 17

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 391,1 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 15 a partir del 2-metilimidazol y de la 2-cloro-6-metil-4-(trifluormetil)-piridina.

Ejemplo 18

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 310,2 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 15, paso 1 y ejemplo 12, paso 4, a partir del 5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol (véase la síntesis de los productos intermedios, ejemplo C) y de la 2-cloropirazina.

Ejemplo 19

2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 342,1 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 13 (procedimiento 2) a partir del 2-metilimidazol y del ácido 4-clorofenilborónico.

Ejemplo 20

2-cloro-4-[1-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 360,1 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 2 (proce-

dimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 3-cloro-2-fluoranilina.

Ejemplo 21

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 376,3 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 13 (procedimiento 2) a partir del 2-metilimidazol y del ácido 3-(trifluormetil)fenilborónico.

10 Ejemplo 22

2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 360,0 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 3-cloro-4-fluoranilina.

Ejemplo 23

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-piridina

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 323,3 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 15 a partir del 2-metilimidazol y de la 2-cloro-6-metil-piridina.

Ejemplo 24

25 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-(trifluormetil)-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 377,1 (M+H+), con arreglo al método general del ejemplo 15 a partir del 2-metilimidazol y de la 2-cloro-6-trifluormetilpiridina.

Ejemplo 25

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(2-metil-4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 2-metil-4-(trifluormetoxi)anilina.

Ejemplo 26

2-cloro-4-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método general del procedimiento general 4 y esquema 4.

Paso 1: 1-(1-etoxi-vinil)-4-fluor-benceno

Se mantiene en reflujo durante una noche en atmósfera de argón una solución de 10,0 g del 4-fluor-yodobenceno, 21,1 g del 1-etoxiviniltributil-estaño y 2,6 g del tetrakis(trifluorofosfina)paladio en 130 ml de tolueno. Se filtra la solución de color marrón oscuro a través de un filtro auxiliar y se concentra con vacío. Se utiliza el aceite en bruto, de color marrón oscuro (7,49 g) directamente en el paso siguiente.

Paso 2: [1,1,1-tricloro-4-etoxi-4-(4-fluor-fenil)-but-3-en-2-ona

Se vierte una solución de 7,49 g de 1-(1-etoxi-vinil)-4-fluorbenceno en 3,6 ml de piridina a 0°C sobre 8,19 g de cloruro de tricloroacetilo. Se diluye la suspensión con 15 ml de cloruro de metileno seco y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra con vacío la suspensión

resultante de color marrón oscuro, se filtra a través de una columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de heptano y acetato de etilo. Después de concentrar la mezcla se obtienen 28 g de un aceite marrón rojizo que se purifica de nuevo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 19:1 de heptano y acetato de etilo. Se utiliza el aceite marrón obtenido (10,15 g) directamente en el paso siguiente.

Paso 3: 5-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añade por goteo una solución de 10,15 g de [1,1,1-tricloro-4-etoxi-4-(4-fluor-fenil)-but-3-en-2-ona en 50 ml de etanol a una solución de 2,1 ml de metilhidrazina y 4,7 ml de HCl 9N/EtOH en 250 ml de etanol. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 hrs. Se deja enfriar la solución amarilla y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en 200 ml de cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución 1N de HCl y con agua. Después de secar con sulfato magnésico y concentrar se purifica el producto en bruto (8,56 g) por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 2:1 de heptano y acetato de etilo. Se evaporan los disolventes y se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite amarillo (2,79 g, 35%), que solidifica en repodo, EM: m/e = 249,1 ($[M+1]^+$).

Paso 4: 5-(4-fluor-fenil)-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución bien agitada de 2,79 g de 5-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en 100 ml de acetonitrilo se le añaden 1,71 g de yodo y 3,70 g de nitrato de cerio y amonio. Se agita la mezcla durante 3 h a 50°C. Después se deja enfriar la solución roja y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en 200 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución de bisulfito sódico al 5 % y con salmuera. Se seca con sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose 4,06 g de un sólido beige (96%) que es suficientemente puro y se emplea directamente en el paso siguiente. EM: m/e = 375,3 ([M+1]⁺).

Paso 5: 5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución enfriada a -78°C de 4,06 g de 5-(4-fluor-fenil)-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en 80 ml de THF seco se le añaden por goteo 8,13 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en THF manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agita la solución durante 15 min a -75°C y se le añaden 1,4 ml de yoduro de metilo. Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min a -75°C y se deja calentar a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y salmuera. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto (3,15 g) por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 2:1). Se obtiene el producto deseado en forma de aceite

114

amarillo (1,00 g, 35%), que solidifica en reposo. EM: m/e = 263,1 ([M+1]⁺).

Paso 6: metoximetil-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

5 A una suspensión enfriada a 0°C de 0,54 g de éster de etilo de la N,O-dimetilhidroxilamina en 10 ml de cloruro de metileno seco se le añaden por goteo 2,8 ml de una solución 2M de trimetilaluminio en heptano. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 30 min y después se enfría a
10 0°C. A continuación se añade por goteo a 0°C una solución de 0,65 g de 5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en 4 ml de cloruro de metileno seco. Se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le
15 añaden por goteo 20 ml de agua. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 7-8 con una solución 1N de hidróxido sódico. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y agua. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por
20 cromatografía a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 7:3). Se obtiene el producto deseado en forma de aceite incoloro (0,52 g, 68%), EM: m/e = 278,0 ([M+1]⁺).

Paso 7: 2-(2-cloro-piridin-4-il)-1-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il]-etanona

25 A 10 ml de THF seco, enfriado a -65°C, se le añaden 1,35 ml de una solución 2M de bis(trimetilsilil)amida sódica en THF. Seguidamente se añade por goteo una solución de 0,32 g de la 2-cloro-4-metilo piridina en 1 ml de THF seco mante-

MB

niendo la temperatura en -70°C durante 30 min. A continuación se añade por goteo una solución de 0,50 g de metoximetilamida del ácido 5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico en 5 ml de THF seco durante un período de 10 min
5 manteniendo la temperatura por debajo de -65°C . Se agita la solución a -60°C durante 2h y después se deja calentar a 0°C y se agita durante 20 min a esta temperatura. Se añaden por goteo 0,31 ml de ácido acético a -50°C y se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se agita durante una noche.
10 Se concentra la mezcla con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto (0,67 g, aceite amarillo) por cromatografía a través
15 de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 4:1). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (0,27 g, 70%), EM: m/e = 344,0 ($[M+1]^+$).

Paso 8: 3-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il]-propenal

20 A 15 ml de cloruro de metileno seco, enfriado a 0°C , se les añaden 0,34 ml de cloruro de clorometileno-dimetilimidio. A continuación se añade una solución de 0,35 g de 2-(2-cloropiridin-4-il)-1-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il]-etanona en 6 ml de cloruro de metileno seco a 0°C durante
25 un período de 5 min. Se agita la suspensión amarilla durante 2,5 h a 0°C y después se diluye con 20 ml de cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato y agua, se seca con sulfato magnésico, se

118

filtra y se concentra. Se utiliza el producto en bruto (0,42 g, sólido ligeramente amarillo) directamente en el paso siguiente. EM: m/e = 389,1 (M+).

Paso 9: 2-cloro-4-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-iletinil]-piridina

A 11 ml de THF enfriado a 0°C se le añaden 0,26 g de tert-butilato potásico y 20 µl de agua.

Después se añade a 0°C una solución de 0,40 g del 3-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il]-propenal en 7 ml de THF. Se agita a 5°C durante 1 h, se añaden 10 ml de una solución de bicarbonato al 5 % y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto (0,28 g, aceite amarillo) por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 4:1). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (0,275 g, 82%), EM: m/e = 326,0 (M+).

20 Ejemplo 27

2-cloro-4-[5-difluormetil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento general 3 descrito anteriormente.

25 Paso 1: 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído:

Se disuelve la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina (2,0 g, 6,42 mmoles) en 50 ml

120

de THF y se enfría a -70°C . Se añade la diisopropilamida de litio 2M/THF (4,8 ml, 9,6 mmoles) y se agita la mezcla durante 15 min a -70°C . Se añade la dimetilformamida (0,69 ml, 9,0 mmoles) y se continúa la agitación a -70°C durante 3 h. Se interrumpe la reacción con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrae la mezcla reaccionante con agua y acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:2). Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido amarillo (220 mg, 10%), EM: $m/e = 340,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 2: 2-cloro-4-[5-difluormetil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina:

15 A una solución de 100 mg (0,29 mmoles) del 5-(2-cloropiridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído en 3 ml de cloruro de metileno seco se le añaden 125 mg (0,775 mmoles) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 d. Se interrumpe la reacción con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrae con agua y cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:1). Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (47 mg, 44%), EM: $m/e = 362,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 28

[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-metanol

A una solución de 100 mg (0,29 mmoles) del 5-(2-cloro-
5 piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-
carbaldehído (ejemplo 26) en 5 ml de metanol se le añaden a
0°C 11 mg (0,29 mmoles) de borhidruro sódico y se agita la
mezcla a 0°C durante 1 h. Se interrumpe la reacción con una
solución sat. de NaHCO₃ y se concentra. Se extrae el residuo
10 con agua y acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgá-
nicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concen-
tran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía
flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo
1:1). Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido
15 blanco (40 mg, 40%), EM: m/e = 342,1 (M+H⁺).

Ejemplo 29

2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dime-
til-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento
20 general 5 descrito anteriormente.

Paso 1: 1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-
1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se agitan a 75°C el 2-hidroxiimino-3-oxobutanoato de
etilo (1,67 g, 10,5 mmoles) (ejemplo C), la 3-trifluormetil-
25 4-metoxianilina (2,0 g, 10,5 mmoles) y el p-toluenosulfonato
de piridinio (0,13 g, 0,52 mmoles) en tolueno (15 ml) durante
4 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación con
vacío a 40°C. Se disuelve el residuo en ortoacetato de

trietilo (14,3 ml, 78 mmoles) y se añaden el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,1 g, 0,52 mmoles) y paladio sobre carbón (0,6 g). Se agita la mezcla reaccionante durante 4 h en atmósfera de hidrógeno. Se filtra la suspensión oscura y se concentra a sequedad. Se recristaliza el producto en bruto a 0°C en TBME y n-heptano. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (1,28 g, 36%), EM: m/e = 343,1 (M+H+).

Paso 2: 2-(2-cloro-piridin-4-il)-1-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il]-etanona

Se disuelven el 1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,8 g, 2,3 mmoles) y la 2-cloro-4-metilpiridina (0,36 g, 2,8 mmoles) en 10 ml de tolueno. Se vierte esta solución por goteo sobre una mezcla enfriada (0°C) de bis(trimetilsilil)amida potásica (1,17 g, 5,84 mmoles) en 15 ml de tolueno. Se agita la mezcla reaccionante durante 90 min. a 0°C. Se añaden 0,4 ml de ácido acético y se extrae la mezcla con agua, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se lava la fase acuosa con tolueno (100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se evapora el disolvente y se utiliza el producto en bruto [(0,8 g, 81%), [EM: m/e = 424,5 (M+H+)] sin más purificación en el paso siguiente.

Paso 3: 3-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il]-propenal

Se vierte por goteo una solución de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-1-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-

121

imidazol-4-il]-etanona (0,8 g, 1,9 mmoles) en 8 ml de diclorometano sobre una suspensión enfriada (0°C) de cloruro de clorometilenodimetiliminio (0,6 g, 4,7 mmoles) en 4 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante
5 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con 10 ml de agua y se basifica con una solución saturada de NaHCO₃ hasta pH 8. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 100 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con agua, se reúnen y se secan con sulfato magnésico. Se evapora el disol-
10 vente y se utiliza el producto en bruto [(0,9 g, 100%), EM: m/e = 470,3 (M+H⁺)] sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 4: 2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

15 Se vierte por goteo una solución de 3-cloro-2-(2-cloropiridin-4-il)-3-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il]-propenal (0,9 g, 1,9 mmoles) en 8 ml de THF sobre una suspensión enfriada (0°C) de tert-butoxido potásico (0,47 g, 4,2 mmoles) en 4 ml de THF y agua (0,04 ml,
20 2,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante ligeramente marrón a 0°C durante 1 h. Se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo, una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se
25 purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo 90:10 -> 0:100), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (0,15 g, 19%), EM: m/e = 406,2 (M+H⁺).

124

122

Ejemplo 30

2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado [EM: m/e = 373,9 (M+H)], con arreglo al método general del ejemplo 29 (procedimiento general 5) a partir del 2-hidroxiimino-3-oxobutanoato de etilo (ejemplo C) y de la 3,5-difluor-4-metoxianilina (ejemplo D).

Ejemplo 31

2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado [EM: m/e = 421,9 (M+H)], con arreglo al método general del ejemplo 29 (procedimiento general 5) a partir del 2-hidroxiimino-3-oxobutanoato de etilo (ejemplo C) y de la 4-metoxi-3-trifluormetoxianilina (ejemplo E).

Ejemplo 32

2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado [EM: m/e = 421,9 (M+H)] con arreglo al método general del ejemplo 29 (procedimiento general 5) a partir del 2-hidroxiimino-3-oxobutanoato de etilo (ejemplo C) y de la 3-metoxi-4-trifluormetoxianilina (ejemplo F).

Ejemplo 33

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

125

123

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 327,0 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 15 a partir del 2-metilimidazol y de la 3,5-difluorpiridina.

Ejemplo 34

5 4-{3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-fluor-fenil}-morfolina

Se agita a 100°C durante 60 h una mezcla de 2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2,5-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina (0,08 g, 0,23 mmoles) (ejemplo 4), morfolina (0,041 g, 0,46 mmoles) y carbonato potásico (0,13 g, 0,92 mmoles) en 1 ml de DMSO. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae dos veces con acetato de etilo y agua. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se reúnen y se secan con sulfato sódico. Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto
15 por cromatografía a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo, de 90:10 -> 30:70) y se recristaliza en éter de diisopropilo, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (8,0 mg, 8%), EM: m/e = 411,2 (M+H⁺).

Ejemplo 35

20 2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 410,0 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 4-fluor-2-trifluormetoxianilina
25 (ejemplo G).

124

Ejemplo 36

2-cloro-4-[1-(2-fluor-4-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM: m/e = 410,1 (M+H⁺), con arreglo al método general del ejemplo 2 (procedimiento 1) a partir del (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo y de la 2-fluor-4-trifluormetoxianilina (ejemplo H).

Ejemplo 37

10 Pueden obtenerse también los siguientes compuestos con arreglo al procedimiento general 1 o procedimiento general 5:

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-metil-3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

15 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-5-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-metoxi-5-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

20 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

25 2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina; y
2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

5 Síntesis de productos intermedios

Ejemplo A

 (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo

 En este ejemplo de compuesto de la fórmula X, R² y R⁴ son, ambos, metilo. Sin embargo, es obvio que cualquier
10 experto en la materia sería capaz de obtener otros compuestos de la fórmula X, en la que R² y R⁴ sean diferentes de metilo aplicando el método del ejemplo siguiente:

 Paso 1: 4-[1-dimetilamino-et-(Z)-ilideno]-2-metil-4H-oxazol-5-ona

15 Se mezclan la N-acetilglicina (10,0 g, 85,4 mmoles) y el oxicloruro de fósforo (19,6 ml, 213,5 mmoles) y se enfrían a 5°C. Se les añade lentamente por goteo la N',N-dimetil-acetamida (19,7 ml, 213,5 mmoles) durante 30 min a 5-10°C (¡reacción exotérmica!). Se agita la mezcla reaccionante a
20 45°C durante 2 h y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade diclorometano (35 ml) y se vierte la mezcla sobre 200 ml de agua-hielo. Se ajusta el pH a 8 con hidróxido amónico y se extrae la mezcla dos veces con 50 ml de diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con 30 ml de agua,
25 se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo) y se obtiene el

compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (7,40 g, 51%), EM: m/e = 169,2 (M+H+).

Paso 2: (Z)-2-acetilamino-3-dimetilamino-but-2-enoato de etilo

5 Se disuelve la 4-[1-dimetilamino-et-(Z)-ilideno]-2-metil-4H-oxazol-5-ona (7,4 g, 44,0 mmoles) en etanol (50 ml) y se le añade a temperatura ambiente el hidruro sódico (0,10 g, 4,4 mmoles). Se mantiene la solución oscura en reflujo durante 1 h. Se evapora el disolvente y se utiliza el pro-
10 ducto en bruto [EM: m/e = 215,5 (M+H+)] sin más purificación para el paso siguiente.

Ejemplo B

5-yodo-2,4-dimetil-1H-imidazol

En este ejemplo de compuesto XIX, R² es metilo, R⁴ es
15 metilo y X es cloro. Sin embargo es obvio que cualquier experto en la materia sería capaz de obtener otros compuestos de la fórmula XIX, en la que R² y R⁴ sean distintos de metilo y X sea diferente de cloro, aplicando el método que se describe en el siguiente ejemplo:

20 Se suspende el 2,4-dimetilimidazol (5,0 g, 52 mmoles) en 100 ml de acetonitrilo y se le añade N-yodosuccinimida (14,0 g, 62,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 horas, después se concentra y se decolora con una solución sat. de NaHSO₃. Se añade agua y se extrae
25 dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (diclorometano/metanol

9:1). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (5,10 g, 44%), EM: m/e = 223,0 (M+H⁺).

Ejemplo C

2-hidroxiimino-3-oxobutanoato de etilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del acetoacetato de etilo con arreglo al método descrito en la referencia bibliográfica de Robinson, Stanislawski & Mulholland, The Journal of Organic Chemistry, volumen 66, número 12, 4148-4152 (2001).

10 Ejemplo D

3,5-difluor-4-metoxianilina

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2,6-difluorfenol con arreglo al método descrito en la referencia bibliográfica de Qiu, Stevenson, O'Beirne y Silverman, J. Med. Chem. 1999, 42, 329-332.

Ejemplo E

4-metoxi-3-trifluormetoxianilina

Se puede obtener el compuesto epigrafiado con arreglo a la patente WO 2004007444.

20 Ejemplo F

3-metoxi-4-trifluormetoxianilina

Se puede obtener el compuesto epigrafiado con arreglo a la patente WO 9613492.

Ejemplo G

25 4-fluor-2-trifluormetoxianilina

Se puede obtener el compuesto epigrafiado con arreglo a la patente EP 318704.

Ejemplo H

2-fluor-4-trifluormetoxianilina

Se puede obtener el compuesto epigrafiado con arreglo a la patente EP 318704.

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 blanco de maíz	35
polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidón Na	10
15 estearato magnésico	2
peso de la tableta	<u>250</u>

Ejemplo II

Se pueden producir tabletas de la siguiente composición por un método convencional:

	<u>mg/tableta</u>
20 ingrediente activo	200
lactosa en polvo	100
almidón blanco de maíz	64
polivinilpirrolidona	12
25 carboximetilalmidón Na	20
estearato magnésico	4
peso de la tableta	<u>400</u>

129

Ejemplo III

Se pueden fabricar cápsulas de la composición siguiente:

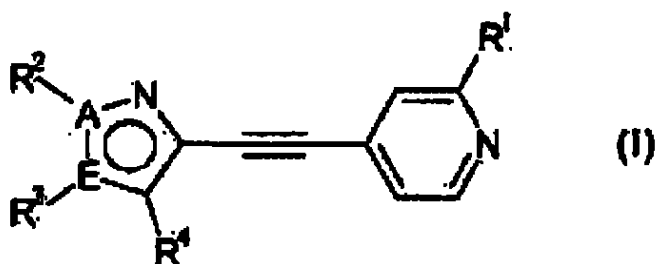
	<u>mg/Capsule</u>
5 ingrediente activo	50
lactosa cristalina	60
celulosa microcristalina	34
talco	5
estearato magnésico	1
10 peso envasado en la cápsula	<u>150</u>

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

132

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la formula general



en donde

uno de A o E es N y el otro es C;

R¹ es halógeno o ciano;

R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por:

uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, NR'R'' o por

1-morfolinilo, o por

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

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

1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por

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

en donde el heteroarilo es un anillo aromático de 5- o
6- miembros que contiene uno o más heteroátomos elegidos
de nitrógeno, oxígeno o azufre:

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

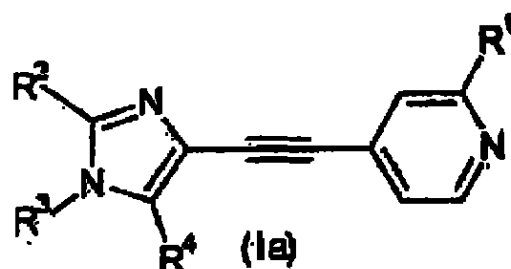
R', R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_1-C_6
o $(CH_2)_{0,1}$ -cicloalquilo o $(CH_2)_nOR$;

n es 1 o 2;

R⁴ es CHF_2 , CF_3 , o $C(O)H$, CH_2R^5 en donde R⁵ es hidrógeno,
alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{12} ;

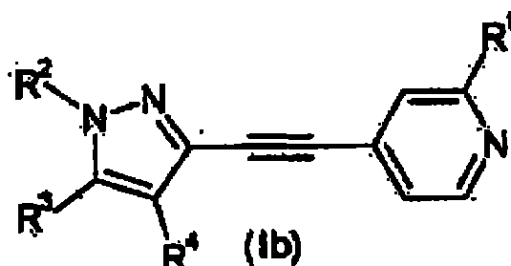
así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el
compuesto es de la formula Ia:



en donde R¹, R², R³ y R⁴ con como se definen en la reivindicación 1, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la formula Ib:



en donde R¹, R², R³ y R⁴ con como se definen en la reivindicación 1, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en donde

R¹ es halógeno;

R² es metilo o i-propilo;

133

R³ se elige entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo, que puede estar sustituido por uno o más cloro, fluoro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, o cicloalquilo, y

R⁴ es CHF₂, CH₂R⁵ en donde R⁵ es hidrógeno, OH alquilo C₁-C₆; así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto de formula Ia de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R³ es heteroarilo no sustituido o sustituido, y en donde los sustituyentes se eligen de cloro, fluoro, CF₃ y alquilo C₁-C₆.

6. Un compuesto de formula Ia de acuerdo con la reivindicación 5, que se elige del grupo que consiste de:

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

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

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluorometoxi-piridina;

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

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-piridina;

136

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-(trifluorometil)-piridina; y
3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina;

7. Un compuesto de formula Ia de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R³ es arilo, sustituido por uno o más cloro, fluoro, CF₃, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, CF₃O o 1-morfolinilo.

8. Un compuesto de formula Ia de acuerdo con la reivindicación 7, que es elegido del grupo que consiste de:
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;
2-cloro-4-(2,5-dimetil-1-p-tolil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-
1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[5-difluorometil-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-
imidazol-4-iletinil]-piridina;

[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluoro-fenil)-2-metil-
3H-imidazol-4-il]-metanol;

2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-
1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-
imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-
1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-
1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

4-{3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-4-
il]-5-fluoro-fenil}-morfolina;

2-cloro-4-[1-(4-fluoro-2-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-
1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-
1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1H-
imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

2-cloro-4-[1-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

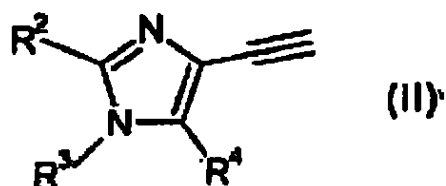
2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina; y

2-cloro-4-[1-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

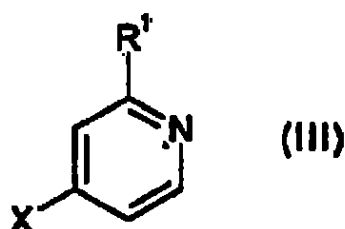
9. Un compuesto de formula Ib de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^3 es arilo sustituido por uno o varios fluoro.

10. Un compuesto de formula Ib de acuerdo con la reivindicación 9, que es 2-clor-[5-(4-fluoro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-iletinil]-piridina.

11. Un proceso para preparar un compuesto de la formula Ia de acuerdo con la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de formula II



con un compuesto de formula III

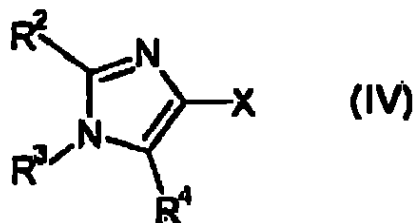


con el fin de obtener un compuesto de la formula Ia;

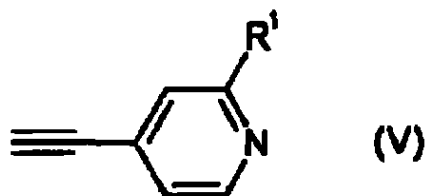
en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron en la reivindicación 1 y X es halógeno, y si se desea, convertir

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

12. Un proceso para preparar un compuesto de formula Ia como se definió en la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reacciona un compuesto de formula IV



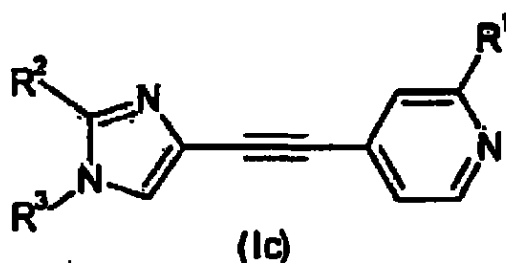
con un compuesto de formula V



con el fin de obtener un compuesto de la formula Ia;

en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron en la reivindicación 1 y X es halógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Un proceso para preparar un compuesto de formula Ia como se definió en la reivindicación 2, dicho proceso consiste en hacer reacciona un compuesto de formula Ic



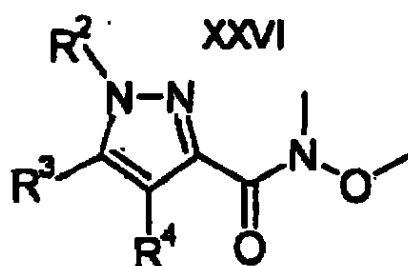
con un compuesto de formula VI



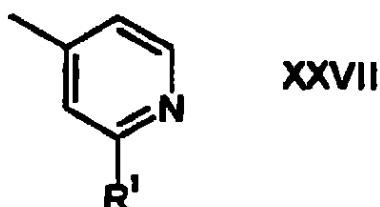
con el fin de obtener un compuesto de la formula Ia;

en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron en la reivindicación 1 y X es halógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

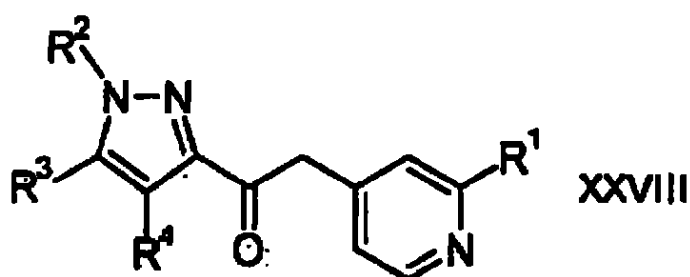
14. Un proceso para preparar un compuesto de formula Ib como se definió en la reivindicación 3, dicho proceso consiste en hacer reacciona un compuesto de formula XXVI



con un compuesto de formula XXVII



con el fin de obtener un compuesto de formula XXVIII



y convertir el compuesto de formula XXVIII en el compuesto de formula Ib;

en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron en la reivindicación 1, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

16. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor agudo y crónico, la protección contra la lesión o el fallo hepáticos inducidos por fármacos o por enfermedad, la incontinencia urinaria, la obesidad, la X frágil o el autismo.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 así como su sal farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-11-28-810
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 22719

Declaración

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

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza, este día 16-11-2006 (día dieciséis de noviembre de dos mil seis)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2006 No. 469

(firma: ilegible)

Notario Público

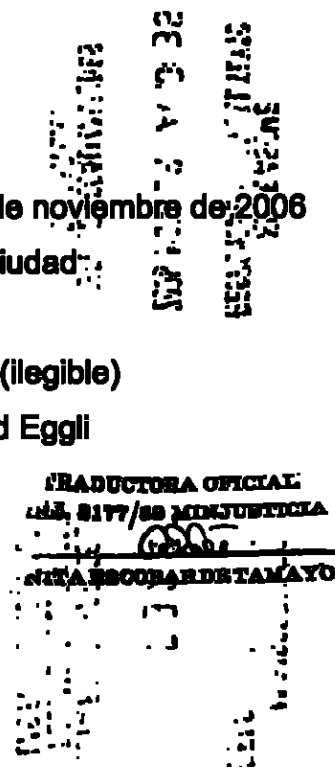
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
- Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible) P. Kuster
3. actuando como Notario Público
4. y certificado por el sello de (ilegible)

Certificado

5. en Basilea
6. el 17 de noviembre de 2006
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad
8. No. 10(ilegible)8(ilegible)/17459
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)
- Sello de la Cancillería de Estado
- Roland Egli



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

with

532771

signature
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 NOV 29 A D 35

signature
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Bernd Buetterlmann, químico, ciudadano alemán
Amsehweg 10, D-79650 Schopfheim, Alemania

Simona Maria Ceccarelli, química, ciudadana italiana
Unterer Rheinweg 62, CH-4057 Basilea, Suiza

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

Sabine Kolczewski, química, ciudadana alemana
Schillerstrasse 35, D-79618 Rheinfelden, Alemania

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

Paul Spurr, químico, ciudadano australiano
Grendelgasse 7, CH-4125 Riehen, Suiza

Eric Vielra, químico, ciudadano suizo
Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Suiza

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

PIRIDIN-4-IL-ETINIL-IMIDAZOLES Y PIRAZOLES COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MGLU5

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

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Serial</u>
EP	01.06.2004	PCT/EP2004/005881
EP	07.09.2004	04021216.9

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 las firmas en el reverso**

**Firmado en Basilea, Suiza
el 26 de octubre de 2006**

(firma: ilegible)	Bernd Buetterlmann
(firma: ilegible)	Simona Maria Ceccarelli
(firma: ilegible)	Georg Jaeschke
(firma: ilegible)	Sabine Kolczewski
(firma: ilegible)	Richard Hugh Phillip Porter
(firma: ilegible)	Paul Spurr
(firma: ilegible)	Eric Vieira

Legalización

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

**Bernd Buetterlmann, químico
Simona Maria Ceccarelli, química
Georg Jaeschke, químico
Sabine Kolczewski, química
Richard Hugh Phillip Porter, biólogo
Paul Spurr, químico
Eric Vieira, químico**

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

Basilea, Suiza 14 NOV 2006

No. 17'286

**(firma: ilegible)
Heidi Fischer**

**Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea**

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 28 de noviembre 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 MIN JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO**

Colombia

Case 22719

Declaration

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

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Stadt this 16-11-2006 (sixteenth day of November two thousand and six)

Dr. P. Kuster
Mbl

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

Leg. Pro - 26 Nov. 2009

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. P. Kuster*3. in his/her function as *Dr. P. Kuster*4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

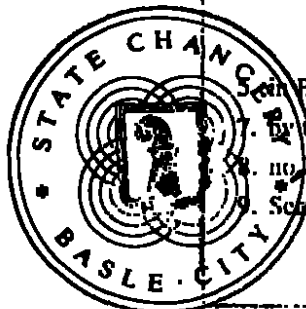
Certified

6. on **17. Nov. 2006**

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

8. no. *22719*

9. Seal/stamp:

10. Signature: *Dr. P. Kuster**Basel-Stadt*

Assignment

150

I/WE, the undersigned

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

Simona Maria Ceccarelli, chemist, an Italian citizen
Unterer Rheinweg 62, CH-4057 Basel, Switzerland

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

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

Richard Hugh Philip Porter, biologist, a British citizen
Herrenweg 34, CH-4153 Reinach, Switzerland

Paul Spurr, chemist, an Australian citizen
Grendelgasse 7, CH-4125 Riehen, Switzerland

Eric Vieira, chemist, a Swiss citizen
Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Switzerland

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

PYRIDIN-4-YL-ETHYNYL-IMIDAZOLES AND PYRAZOLES AS MGLU5 RECEPTOR ANTAGONISTS

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

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
EP	01.06.2004	PCT/EP2004/005881
EP	07.09.2004	04021216.9

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

153

Signed at Basel, Switzerland

on October 26, 2006



Bernd Buettelmann



Simona Maria Ceccarelli



Georg Jaeschke



Sabine Kolczewski



Richard Hugh Phillip Porter



Paul Spurr



Eric Vieira

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Bernd Buettelmann, chemist
Simona Maria Ceccarelli, chemist
Georg Jaeschke, chemist
Sabine Kolczewski, chemist
Richard Hugh Phillip Porter, biologist
Paul Spurr, chemist
Eric Vieira, chemist

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

Basle, Switzerland

14. Nov. 2006

State Chancery of the
Canton of Basle-City

No.

77'286


Heidi Fischer



**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] 69
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación 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 []

FJLB

Firma Responsable

Fecha 29 NOV. 6

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

152

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 155

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	06 120702
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005559
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2628
	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,

15 FEB. 2007

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

adpall