



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 512**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04739649 .4**

96 Fecha de presentación : **07.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1670784**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Derivados de imidazol, sustituidos por heteroarilo como antagonistas del receptor de glutamato.**

30 Prioridad: **12.06.2003 EP 03012290**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Buettelmann, Bernd;**
Ceccarelli, Simona, Maria;
Jaeschke, Georg;
Kolczewski, Sabine;
Porter, Richard, Hugh, Philip y
Vieira, Eric

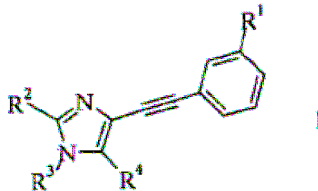
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol sustituidos por heteroarilo como antagonistas del receptor de glutamato

5 La presente invención está relacionada con derivados de imidazol con la fórmula general



en la que

R¹ significa halógeno, alquilo inferior, CF₃, CF₂H o ciano;

10 R² significa alquilo inferior;

R³ significa heteroarilo, seleccionado de entre el grupo que consiste en pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, furanilo o pirazinilo, que está sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-halógeno, alcoxi inferior, NR'R'' o mediante 1-morfolinilo, o mediante tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfo-linilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo

15 R', R'' son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno;

así como con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 La patente WO 02/46166 de la que el Solicitante es propietario, también describe derivados de imidazol sustituidos como antagonistas de mGluR5.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos con la fórmula general I son antagonistas del receptor metabotrópico del glutamato. Los compuestos de fórmula I se distinguen por sus valiosas propiedades terapéuticas. Estos pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5.

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

30 El glutamato es el principal neurotransmisor estimulador en el cerebro y juega un papel único en un gran número de funciones del sistema nervioso central (SNC). The glutamate-dependent stimulus receptors are divided into two main groups. El primer grupo, denominado receptores ionotrópicos, forman canales de iones controlados por ligandos. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) pertenecen al segundo grupo y, además, pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteína G.

35 En la actualidad, se conocen ocho miembros diferentes de mGluR y de estos, algunos incluso tienen subtipos. De acuerdo con su homología de secuencia, los mecanismos de transducción de señales y la selectividad agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos: mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II y mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.

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

45 Otros estados tratables de acuerdo con esto son las restricciones en las funciones cerebrales provocadas por operaciones de bypass o trasplantes, bajo aporte sanguíneo en el cerebro, heridas en la médula espinal, heridas en la cabeza, hipoxia provocada por el embarazo, parada cardíaca e hipoglucemia. Otros estados tratables son isquemia, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia provocada por el SIDA, daños oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo provocado por medicamentos así como enfermedades que conducen a funciones deficientes en glutamato, como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

55 Los trastornos mediados por completo o en parte por mGluR5 son por ejemplo procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, como la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia y ansiedad, depresión, dolor y dependencia de drogas (*Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)*). Los antagonistas selectivos de mGluR5 son especialmente útiles para el tratamiento de ansiedad y dolor.

La invención está relacionada con compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, con los compuestos mencionados anteriormente como sustancias farmacéuticamente activas y su producción.

La invención también está relacionada con un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula general I siguiendo los procedimientos generales tal como se ha resaltado anteriormente para los compuestos de fórmula I.

Además la invención está relacionada también con medicamentos que contienen uno o más compuestos de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5, como los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular ansiedad y dolor agudo o crónico.

La invención también está relacionada con el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5 tal como se ha descrito antes.

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

El término "alquilo inferior" utilizado en la presente descripción denota residuos hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo y similares.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo en el que los residuos alquilo son como se ha definido antes y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

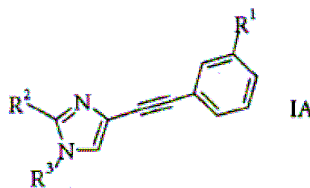
El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático con 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Son preferibles aquellos grupos heteroarilo seleccionados de entre nitrógeno u oxígeno. Especialmente preferibles son los grupos pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o furanilo. Ejemplos de tales grupos heteroarilo especialmente preferibles son piridin-2,3 o 4-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-3 o 5-ilo o furan-3-ilo.

El término "cicloalquilo" indica un grupo carbocíclico saturado, que contiene de 3 - 12 átomos de carbono, preferiblemente, de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal derivada de un ácido o base orgánica o inorgánica.

Abarcados por la fórmula I están también los compuestos con la fórmula general IA:



en los que

R¹ significa halógeno, alquilo inferior, CF₃ o ciano;

R² significa alquilo inferior;

R³ significa heteroarilo, seleccionado de entre el grupo que consiste en pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, furanilo o pirazinilo, que está sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes, seleccionado de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-halógeno, NR'R'' o por 1-morfolinilo, o por 1,1-dioxiomorfolinilo;

R', R'' son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferibles de fórmula I son aquellos, en que R¹ es cloro o ciano.

Son especialmente preferibles aquellos compuestos de este grupo, en los que R³ es pirimidin-2-ilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo los siguientes compuestos:

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

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

2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-pirimidina o
3-[1-(4-Metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo.

5 Son especialmente preferibles además aquellos compuestos de este grupo, en los que R³ es piridin-2-ilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo los siguientes compuestos:

3-[2-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,
3-[2-metil-1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,
3-[2-metil-1-(5-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,
10 3-[2-metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluorometil-piridina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina,
3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina,
15 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina,
2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-piridina,
3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina o
4-[6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il]-tiomorfolino.

20 También son preferibles aquellos compuestos de este grupo, en los que R³ es piridin-3-ilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo los siguientes compuestos:

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

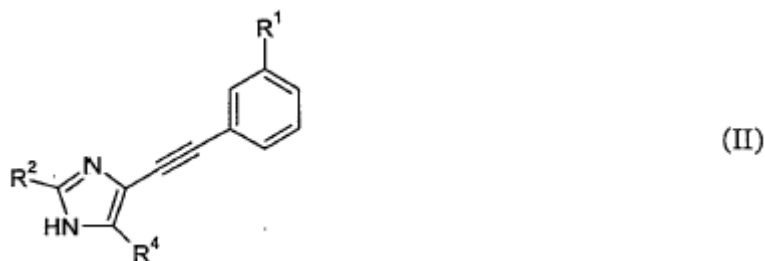
25 También son preferibles aquellos compuestos de este grupo, en los que R³ es piridazinilo o pirazinilo que puede estar sustituido o sin sustituir, por ejemplo los siguientes compuestos:

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-piridazina,
3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina o
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina

30 También son preferibles aquellos compuestos de este grupo, en los que R³ es furan-3-ilo, por ejemplo el siguiente compuesto:

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

35 Los compuestos de fórmula I o IA de la invención pueden prepararse de acuerdo con un proceso que comprende:
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



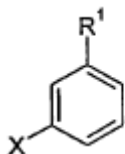
en el que R¹, R² y R⁴ poseen los significados definidos anteriormente,
con un compuesto de fórmula III

40 R3-Z (III)

en el que R³ posee el significado definido anteriormente y Z es halógeno o B(OH)₂; o
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV

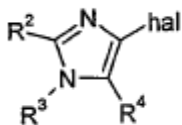


45 en el que R², R³ y R⁴ poseen los significados definidos anteriormente,
con un compuesto de fórmula V



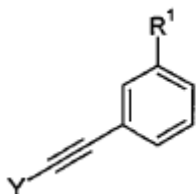
(V)

en los que R¹ posee el significado definido anteriormente y X es halógeno; o
(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI



(VI)

- 5 en los que R², R³ y R⁴ poseen los significados definidos anteriormente y hal es halógeno, con un compuesto de fórmula VII



(VII)

en los que R¹ posee el significado definido anteriormente e Y es trimetilsililo o hidrógeno, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

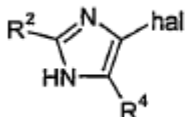
- 10 La reacción tal como se ha descrito en (a) puede llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos estándar, por ejemplo, mediante arilación de un compuesto de fórmula II utilizando un ácido borónico aromático y un catalizador de cobre en un solvente como diclorometano o tetrahidrofurano [véase por ejemplo, Colmann et al., Org. Lett. 2:1233 (2000)] o calentando un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III en el que Z es halógeno con una base como carbonato de potasio o carbonato de cesio en un solvente como dimetilformamida, o catalizado por Pd de acuerdo con las condiciones de Buchwald [véase por ejemplo, Ejemplo 8; Buchwald et al., Tetrahedron Lett. 40:2657 (1999)]. La reacción tal como se describe en (b) puede llevarse a cabo mediante un acoplamiento de Sonogashira de un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V en presencia de, por ejemplo, CuI, (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N en un solvente como tetrahidrofurano o dimetilformamida [Sonogashira et al., Síntesis 777 (1977)]. En una realización el significado de X en compuestos de fórmula V es bromo o yodo. La reacción tal como se describe en el apartado (c) anterior puede, por ejemplo, llevarse a cabo en presencia de CuI, (Ph₃P)₂PdCl₂, Et₃N, n-Bu₄F en un solvente como tetrahidrofurano o dimetilformamida.

Las formas de la sal se realizan mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de las fórmulas II, IV, VI y VII son nuevos y también una realización de la presente invención.

Los compuestos de las fórmulas III y V están comercialmente disponibles o su preparación es conocida por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII

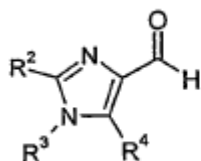


(VIII)

en los que R² y R⁴ poseen el significado anterior y hal es halógeno, con un compuesto de fórmula VII como el anterior.

Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse como se describe por ejemplo, en Cliff y Pyne [Synthesis 681-682 (1994)].

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX



(IX)

en los que R^2 , R^3 y R^4 poseen los significados definidos anteriormente, con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo como se describe en Ohira [Synth.Comm. 19:561-564 (1989)].

- 5 Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII como antes con un compuesto de fórmula X



en el que R^3 posee el significado definido anteriormente.

- 10 La reacción puede tener lugar mediante arilación de un compuesto de fórmula VIII utilizando un ácido borónico aromático (compuesto de fórmula X) y un catalizador de cobre en un solvente como diclorometano o tetrahidrofurano bajo una atmósfera de oxígeno [véase por ejemplo, Colmann et al., Org.Lett. 2:1233 (2000)].

- 15 Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V como antes con un compuesto de fórmula XI

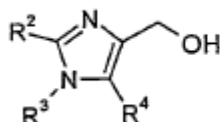


(XI)

- 20 La reacción puede tener lugar mediante un acoplamiento de Sonogashira en presencia de por ejemplo, CuI, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, Et_3N en un solvente como tetrahidrofurano o dimetilformamida [Sonogashira et al., Síntesis 777 (1977)].

Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse mediante la oxidación de un compuesto de fórmula XII

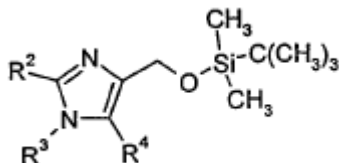
25



(XII)

de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula XII pueden prepararse mediante la desprotección de un compuesto de fórmula XIII



(XIII)

30

de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula XIII pueden prepararse mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIV con un agente alquilante de fórmula XVa

35

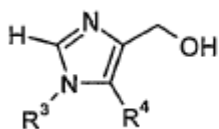


de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de partida de fórmula XVa están disponibles comercialmente.

40

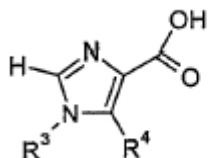
Compuestos de fórmula XIV pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula XV



(XV)

con cloruro de dimetil sililo terc-butilo de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula XV pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula XVI

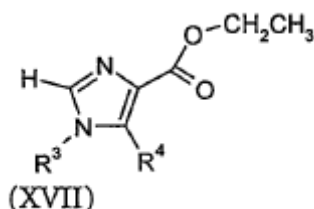


(XVI)

5

con un agente reductor de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula XVI pueden prepararse mediante la hidrólisis de un compuesto de fórmula XVII



(XVII)

10 de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula XVII pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula XVIII



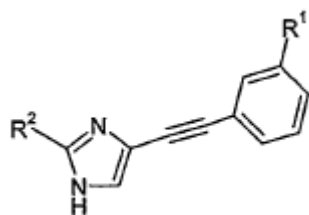
(XVIII)

15 con por ejemplo, ortoformato de trietilo, nitro acetato de etilo, ácido acético glacial y polvo de hierro de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula XVIII están disponibles comercialmente.

20 Los compuestos de fórmula general I, IA y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también fabricarse mediante el procedimiento general, tal como se muestra más adelante:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



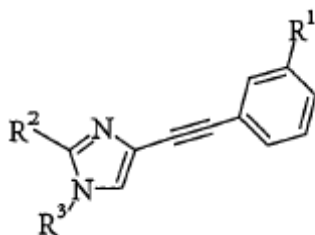
II

25 con un compuesto de fórmula



III

en el que R³ posee el significado definido anteriormente y Z es halógeno o B(OH)₂, en un compuesto de fórmula

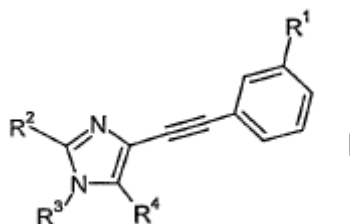


IA

en el que R¹, R² y R³ son como se ha descrito anteriormente y Hal es preferiblemente cloro o fluoro, y si se desea, cuando R⁴ sea diferente de hidrógeno,

30

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IA con un compuesto de fórmula:
 $R^4\text{Hal}$ VI
 con un compuesto de fórmula

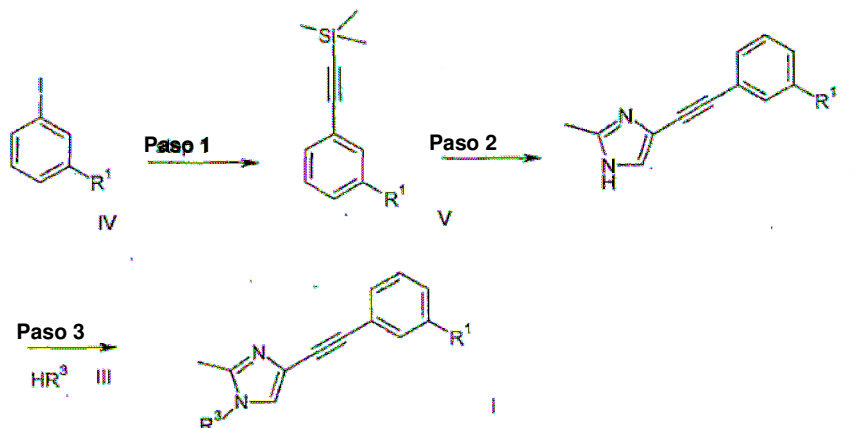


- 5 en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha descrito anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento se resume en el esquema 1.

- 10 Los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la materia, por ejemplo como se describe en el Ejemplo C.

Esquema 1



- 15 Un compuesto de fórmula IV, por ejemplo 1-cloro-3-yodobenceno se disuelve en THF y trietilamina. Esta mezcla se evacua y se rellena de nuevo con argón para eliminar el oxígeno de la solución. Se añaden trifetilfosfina y cloruro de bis(trifetilfosfina)paladio(II) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1 h. Se añaden yoduro de cobre (I) y trimetilsililacetileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Tras la purificación se obtiene el producto deseado de fórmula V.

Paso 2

- 25 Solución 1: El compuesto obtenido de fórmula V, por ejemplo (3-cloro-feniletinil)-trimetilsilano y 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (síntesis: M.D. Cliff, S.G. Pyne, Síntesis 1994, 681-682) se disuelven en THF seco y DMF seco. Esta mezcla se evacua y se rellena con argón para eliminar el oxígeno de la solución. Solución 2: Se disuelven trifetilfosfina, cloruro de bis(trifetilfosfina)-paladio (II), yoduro de cobre (I) y trietilamina en THF seco. Esta mezcla también se evacua y se rellena con argón para eliminar el oxígeno de la solución.

- 30 La solución 2 se calienta a alrededor de 40 °C y la solución 1 se añade por goteo. La mezcla de reacción se calienta a alrededor de 60 °C y se añade por goteo una solución de fluoruro de tetrabutilamonio. La reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante la noche. Tras la purificación se obtiene el producto deseado de fórmula II. Este material que aún contiene sales de tetrabutilamonio se utiliza sin una posterior purificación para el siguiente paso.

Paso 3

- 35 El compuesto de fórmula II, por ejemplo 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol se disuelve en dimetil formamida. Se añaden carbonato de potasio y un compuesto de fórmula III, por ejemplo 2-cloro-pirimidina y la mezcla de reacción se agita a alrededor de 80 °C durante la noche. Tras la mezcla y purificación, se obtiene el compuesto deseado de fórmula I.

- 40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden fabricarse fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos per se y teniendo en cuenta la naturaleza del compuesto a convertir en una sal. Los ácidos orgánicos e inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico,

ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de 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 adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, como ya se han mencionado antes, antagonistas metabotrópicos del receptor de glutamato y pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5, como trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos y pérdidas de memoria, así como dolor crónico y agudo. Los trastornos neurológicos tratables son por ejemplo epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, procesos degenerativos traumáticos agudos o crónicos del sistema nervioso, como la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, ELA, esclerosis múltiple, demencia provocada por SIDA, daños oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados que dan lugar a disfunciones por deficiencia de glutamato, como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresiones. Otras indicaciones tratables son funciones cerebrales restringidas provocadas por operaciones de bypass o trasplante, pobre aporte de sangre hacia el cerebro, daños medulares, lesiones en la cabeza, hipoxia provocada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como analgésicos. Los tipos de dolor tratables incluye dolor inflamatorio como artritis y enfermedades reumáticas, vasculitis, dolor neuropático como neuralgia del trigémino o herpética, dolor por neuropatía diabética, causalgia, hiperalgesia, dolor crónico grave, dolor postoperatorio y dolor asociado con varias enfermedades como el cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota.

La actividad farmacológica de los compuestos se analizó utilizando el siguiente método:

Para los experimentos de unión, el cDNA que codifica el receptor mGlu5a humano se transfectó de forma transitoria en células EBNA utilizando un procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Los homogenados de membrana se almacenaron a -80 °C hasta el día del ensayo en el que se descongelaron y re-suspendieron y se sometieron al politrón en Tris-HCl 15 mM, NaCl 120 mM, KCl 100 mM, CaCl₂ 25 mM, MgCl₂ 25 mM tampón de unión a pH 7,4 hasta una concentración final en ensayo de 20 µg proteína/ pocillo.

Las isotermas de saturación se determinaron mediante la adición de doce concentraciones de [³H]MPEP (0,04-100 nM) de estas membranas (en un volumen total de 200 µl) durante 1 h a 4 °C. Los experimentos de competición se realizaron con una concentración fija de [³H]MPEP (2nM) y valores de CI₅₀ de los compuestos prueba se evaluaron utilizando 11 concentraciones (0,3-10.000 nM). Las incubaciones se realizaron durante 1 h a 4 °C.

Al final de la incubación, las membranas se filtraron en un unifilter (microplaca blanca de 96 pocillos con filtro GF/C unido preincubado 1 h en PEI 0,1% en tampón de lavado, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector Filtermate 96 (Packard BioScience) y se lavó 3 veces con Tris-HCl 50 mM frío, tampón pH 7,4. La unión no específica se midió en presencia de MPEP 10 µM. Se contó la radioactividad sobre el filtro (3 min.) en un contador de centelleo de microplacas Packard Top-count con corrección del apantallamiento tras la adición de 45 µl de microscint 40 (Canberra Packard SA., Zürich, Suiza) y agitación durante 20 min.

Para los ensayos funcionales, se realizaron mediciones de [Ca²⁺]_i tal como se ha descrito antes en Porter et al. [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] sobre receptores mGlu5a humanos recombinantes en células HEK-293. Las células se cargaron con colorante utilizando Fluo 4-AM (obtenible por FLUKA, concentración final 0,2 µM). Las mediciones del [Ca²⁺]_i se realizaron utilizando un lector en placa de imagen fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). La evaluación de antagonistas se realizó siguiendo una preincubación de 5 min. con los compuestos de prueba seguida de la adición de una adición submáxima de agonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros que proporciona la CI₅₀, y el coeficiente de Hill utilizando un programa de ajuste de la curva no lineal iterativo (Xcel fit).

Para los experimentos de unión, se proporcionan los valores de K_i de los compuestos analizados. El valor de K_i se define mediante la siguiente fórmula:

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

en la que los valores de CI₅₀ son aquellas concentraciones de los compuestos analizados que causan una inhibición del 50% de radioligando en competición ([³H]MPEP). L es la concentración de radioligando utilizada en el experimento de unión y el valor de K_d del radioligando se determina empíricamente para cada lote de membranas preparado.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor mGluR 5a. Las actividades de los compuestos de fórmula I medidas en el ensayo descrito anteriormente están en el rango de K_i < 160 nM.

Nº Ejemplo	Ki (nM)	Nº Ejemplo	Ki (nM)	Nº Ejemplo	Ki (nM)	Nº Ejemplo	Ki (nM)
1	63	9	11	26	94	35	39
2	28	20	11	27	130	38	99
3	31	22	60	31	88	39	9
8	157	25	32	33	66	40	68

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con transportadores farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como tales transportadores para los comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras. Los transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; y dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, a menudo no son necesarios transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y siropes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, como los alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para las soluciones para inyección acuosas de sales solubles en agua de los compuestos de fórmula I, pero como norma no son necesarios. Los transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, endulzantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte también son objeto de la presente invención, como lo es un proceso para la producción de tales medicamentos, que comprende unir uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias de valor terapéutico diferentes en una forma de dosificación galénica junto con una o más transportadores terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para la administración por vía oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, siendo preferible una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un ser humano adulto de 70 kg de peso, de acuerdo con esto, se encuentra entre 0,7-1400 mg diarios, preferiblemente entre 7 y 700 mg diarios.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para mayor clarificación de la invención:

Ejemplo 1

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

Se disolvió 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol (200 mg, 0,92 mmol) en 5 mL de dimetilformamida. Se añadieron carbonato potásico (255 mg, 1,85 mmol) y 2-cloro-pirimidina (159 mg, 1,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en 70 mL de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se recrystalizó a partir de éter de diisopropilo y el compuesto deseado se obtuvo como un sólido blanquecino (212 mg, 78%), MS: m/e = 295,1 (M+H+).

Ejemplo 2

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

El compuesto del título, MS: m/e = 363,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina.

Ejemplo 3

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

El compuesto del título, MS: m/e = 299,2 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-fluoro-6-metilpiridina.

Ejemplo 4

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

El compuesto del título, MS: m/e = 353,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-fluoro-6-trifluorometilpiridina.

Ejemplo 5

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

El compuesto del título, MS: m/e = 299,2 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-fluoro-5-metilpiridina.

Ejemplo 6

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

El compuesto del título, MS: m/e = 299,2 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-fluoro-4-metilpiridina.

Ejemplo 7

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

El compuesto del título, MS: m/e = 328,1 (M+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloro-5-fluoropiridina.

Ejemplo 8

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

El compuesto del título, MS: m/e = 309,2 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 5-cloro-3-metil-piridazina.

Ejemplo 9

4-(3-Cloro-feniletinil)-1-furan-3-il-2-metil-1H-imidazol

Se disolvió 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol (200 mg, 0,92 mmol) en 10 mL de diclorometano. Se añadieron tamices moleculares en polvo (3 A, 200 mg), ácido 3-furanoborónico (207 mg, 1,85 mmol) y [Cu(OH)TMEDA]₂Cl₂ (43 mg, 0,093 mmol). Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de dicalite de gran velocidad y se lavó con 50 mL de diclorometano. El filtrado se lavó con 50 mL de agua, se secó con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía rápida sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol 100:0 -> gradiente 90:10) y el compuesto deseado era un aceite marrón (21 mg, 8%), MS: m/e = 283,1 (M+H+).

Ejemplo 10

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

El compuesto del título, MS: m/e = 309,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloro-4-metil-pirimidina (preparado de acuerdo con Harden, D. B.; Makrosz, M. J.; Streckowski, L.; J. Org. Chem. 1988, 53, 4137).

Ejemplo 11

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

El compuesto del título, MS: m/e = 313,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloro-5-fluoro-pirimidina.

Ejemplo 12

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

El compuesto del título, MS: m/e = 309,3 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3-cloro-6-metil-piridazina.

Ejemplo 13

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

El compuesto del título, MS: m/e = 308,2 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluoro-6-metil-piridina.

Ejemplo 14
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluorometil-piridina

El compuesto del título, MS: m/e = 362,2 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluoro-6-trifluorometil-piridina.

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

El compuesto del título, MS: m/e = 308,2 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluoro-5-metil-piridina.

Ejemplo 16
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-piridina

El compuesto del título, MS: m/e = 308,2 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluoro-4-metil-piridina.

Ejemplo 17
3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina

El compuesto del título, MS: m/e = 312,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3,5-difluoro-piridina.

Ejemplo 18
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-pirimidina

El compuesto del título, MS: m/e = 309,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloro-4-metilpirimidina.

Ejemplo 19
3-[2-Metil-1-(4-metil-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo

El compuesto del título, MS: m/e = 300,4 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-cloro-4-metilpirimidina.

Ejemplo 20
3-1-(4-Metoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo

El compuesto del título, MS: m/e = 316,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-cloro-4-metoxipirimidina.

Ejemplo 21
2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina

El compuesto del título, MS: m/e = 295,3 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-cloropirazina.

Ejemplo 22
3-(2-Metil-1-pirazin-2-il-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo

El compuesto del título, MS: m/e = 286,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 2-cloropirazina.

Ejemplo 23
4-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina

El compuesto del título, MS: m/e = 294,1/ 296,1 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 4-cloro-pirimidina.

Ejemplo 24
3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina

El compuesto del título, MS: m/e = 309,3 (M+H+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3-cloro-6-metilpirazina.

Ejemplo 25

5 3-Cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina

El compuesto del título, MS: m/e = 329,1 (M+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3,6-dicloropiridazina.

10 Ejemplo 26

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

Se disolvió 3-cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina (100 mg, 0,30 mmol) en 2 mL de metanol y se añadieron 1,5 mL de una solución de metanolato sódico. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se trató con 30 mL de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron y el producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (53 mg, 53%), MS: m/e = 325,3 (M+H+).

20 Ejemplo 27

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

Se disolvió 3-cloro-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridazina (100 mg, 0,30 mmol) en 2 mL de dimetil-formamida y se añadieron clorhidrato de dimetilamina (124 mg, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (396 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 60 min. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con 50 mL de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante una cromatografía rápida (cloruro de metileno/metanol 100:0 -> gradiente 90:10) y el producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (57 mg, 55%), MS: m/e = 338,1 (M+H+).

30 Ejemplo 28

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

El compuesto del título, MS: m/e = 308,2 (M+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluoro-6-metilpiridina.

Ejemplo 29

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

El compuesto del título, MS: m/e = 362,2 (M+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluoro-6-trifluorometil-piridina.

Ejemplo 30

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

El compuesto del título, MS: m/e = 308,2 (M+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluoro-5-metilpiridina.

Ejemplo 31

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

El compuesto del título, MS: m/e = 342,1 (M+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 2-metil-4-(3-trifluorometil-feniletinil)-1H-imidazol y 2-fluoro-5-metilpiridina.

55 Ejemplo 32

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

El compuesto del título, MS: m/e = 308,2 (M+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2-fluoro-4-metilpiridina.

60 Ejemplo 33

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

El compuesto del título, MS: m/e = 362,3 (M+), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 2-metil-4-(3-trifluorometil-feniletinil)-1H-imidazol y 2-cloro-5-fluoropiridina.

Ejemplo 34**3-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina**

El compuesto del título, MS: m/e = 312,1 (M⁺), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 3,5-difluoropiridina.

Ejemplo 35**3-[1-(5-Fluoro-piridin-3-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo**

El compuesto del título, MS: m/e = 303,5 (M⁺), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo y 3,5-difluoropiridina.

Ejemplo 36**3-Fluoro-5-[2-metil-4-(3-trifluorometil-feniletinil)-imidazol-1-il]-piridina**

El compuesto del título, MS: m/e = 346,3 (M⁺), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 2-metil-4-(3-trifluorometil-feniletinil)-1H-imidazol y 3,5-difluoropiridina.

Ejemplo 37**{5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-3-il}-dimetil-amina**

El compuesto del título, MS: m/e = 337,3 (M⁺), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 27 a partir de 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina y clorhidrato de dimetilamina.

Ejemplo 38**3-[1-(5-Dimetilamino-piridin-3-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-berizonitrilo**

El compuesto del título, MS: m/e = 328,4 (M⁺), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 27 a partir de 3-[1-(5-fluoro-piridin-3-il)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo y clorhidrato de dimetilamina.

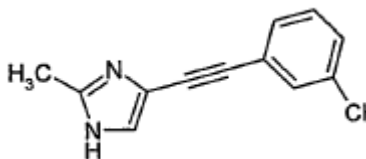
Ejemplo 39**4-{6-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolino**

El compuesto del título, MS: m/e = 395,1, 397,1 (M+H⁺), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 27 a partir de 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-fluoro-piridina y tiomorfolino.

Ejemplo 40**4-{6-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolino-1,1-dióxido**

Se disolvió 4-{6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolino (250 mg, 0,63 mmol) en 6 mL de metanol y se añadió triple sal de monopersulfato de oxona (389 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Luego se añadió triple sal de monopersulfato de oxona adicional (78 mg, 1,3 mmol) para llevar la reacción a su finalización. La mezcla de reacción se trató con 50 mL de agua. El pH se ajustó a 9 mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con cloruro de metileno (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante una cromatografía rápida (heptano/acetato de etilo 1:4) y el producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (97 mg, 36%), MS: m/e = 427,4, 429,4 (M+H⁺).

Síntesis de los intermediarios:

Ejemplo A**4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol****Paso 1****(3-Cloro-feniletinil)-trimetil-silano**

Se disolvió 1-cloro-3-yodobenceno (10,0 g, 41,9 mmol) en 100 mL de THF seco y 17,5 mL de trietilamina. Esta mezcla se evacuó y se rellenó de nuevo con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución. Se añadieron trifenilfosfina (329 mg, 1,25 mmol) y cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II) (1,47 g, 2,09 mmol) y la mezcla de reac-

ción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron yoduro de cobre (I) (239 mg, 1,25 mmol) y trimetilsililacetileno (6,28 g, 6,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó. El residuo se recogió en 500 mL de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (500 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 100:0 -> gradiente 80:20). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillento (7,38 g, pureza ~70%, rendimiento - 59%).

Paso 2

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

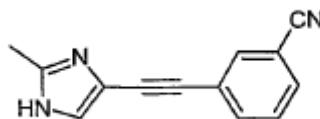
Solución 1: Se disolvieron (3-cloro-feniletinil)-trimetil-silano (7,1 g, 70%, 23,8 mmol) y 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (4,5 g, 21,6 mmol, síntesis: M.D. Cliff, S.G. Pyne, Synthesis 1994, 681-682) en 50 mL de THF seco y 5 mL de DMF seco. Esta mezcla se evacuó y se rellenó de nuevo con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

Solución 2: Se disolvieron trifenilfosfina (113 mg, 0,43 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (910 mg, 1,30 mmol), yoduro de cobre (I) (41 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (4,52 mL, 32 mmol) en 50 mL de THF seco. Esta mezcla también se evacuó y se rellenó de nuevo con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

La solución 2 se calentó hasta 40°C y la solución 1 se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 28 mL, 28 mmol) gota a gota durante 45 min. La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó. El residuo se recogió en 200 mL de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (cloruro de metileno/ metanol 100:0 -> gradiente 95:5) y el producto deseado se obtuvo como un sólido ligeramente marrón (6,93 g, pureza ~50%, rendimiento ~74%). Este material que todavía contiene sales de tetrabutilamonio se utilizó sin una posterior purificación en el siguiente paso.

Ejemplo B

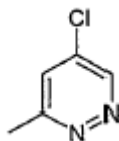
3-(2-metil-1H-imidazol-4-iletinil)-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo A (paso 1 y 2) a partir de 3-yodobenzonitrilo y 5-yodo-2-metil-1H-imidazol.

Ejemplo C

5-Cloro-3-metil-piridazina



Paso 1

3-Metil-piridazina-2-óxido

Se disolvió 3-metilpiridazina (10 g, 106 mmol) en 62 mL de ácido acético y se añadió peróxido de hidrógeno (30% en agua, 58 mL, 568 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h y los solventes se evaporaron. El residuo se recogió en 200 mL de agua, se neutralizó con carbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano (150 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante tres recristalizaciones consecutivas a partir de tolueno y el producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (800 mg, 6%).

Paso 2

6-Metil-4-nitro-piridazina-1-óxido

Se disolvió 3-metil-piridazina-1-óxido (450 mg, 4,09 mmol) en 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Se añadió gota a gota ácido nítrico (0,47 mL, 11,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió con cuidado sobre hielo picado y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto

bruto (270 mg, 42%) se utilizó sin una posterior purificación para el siguiente paso.

Paso 3

4-Bromo-6-metil-piridazina-1-óxido

- 5 Se disolvió 6-metil-4-nitro-piridazina-1-óxido (270 mg, 1,74 mmol) en 2 mL de ácido acético, se añadió bromuro de acetilo (650 mL, 8,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado, la mezcla se neutralizó mediante la adición de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con diclorometano (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 80:20 -> gradiente 30:70) y el producto deseado se obtuvo como un sólido ligeramente marrón (150 mg, 45%).

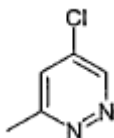
Paso 4

5-Cloro-3-metil-piridazina

- 15 Se disolvió 4-bromo-6-metil-piridazina-1-óxido (150 mg, 0,79 mmol) en 5 mL de cloroformo. Se añadió tricloruro de fósforo (501 mg, 3,65 mmol, disueltos en 1 mL de cloroformo) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h y luego se vertió sobre hielo picado. La mezcla se neutralizó mediante la adición de carbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 80:20 -> gradiente 30:70) y el producto deseado se obtuvo como un aceite marrón (70 mg, 69%).

Ejemplo D

5-cloro-3-metil-piridazina



25

Paso 1:

3-Metil-piridazina-1-óxido

- 30 Se disolvió 3-metilpiridazina (10 g, 106 mmol) en 62 mL de ácido acético y se añadió peróxido de hidrógeno (30% en agua, 58 mL, 568 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h y los solventes se evaporaron. El residuo se recogió en 200 mL de agua, se neutralizó con carbonato sódico y se extrajo tres veces con diclorometano (150 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante tres recristalizaciones consecutivas a partir de tolueno y el producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (800 mg, 6%).

35

Paso 2:

6-Metil-4-nitro-piridazina-1-óxido

- 40 Se disolvió 3-metil-piridazina-1-óxido (450 mg, 4,09 mmol) en 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Se añadió ácido nítrico gota a gota (0,47 mL, 11,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4h. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo picado y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto (270 mg, 42%) se utilizó sin posterior purificación en el siguiente paso.

45

Paso 3:

4-Bromo-6-metil-piridazina-1-óxido

- 50 Se disolvió 6-metil-4-nitro-piridazina-1-óxido (270 mg, 1,74 mmol) en 2 mL de ácido acético, se añadió bromuro de acetilo (650 mL, 8,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado, la mezcla se neutralizó mediante la adición de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con diclorometano (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 80:20 -> gradiente 30:70) y el producto deseado se obtuvo como un sólido ligeramente marrón (150 mg, 45%).

55

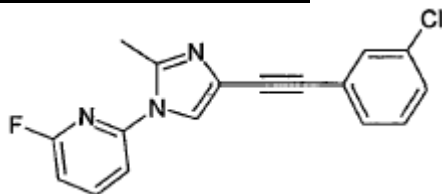
Paso 4:

5-Cloro-3-metil-piridazina

- 60 Se disolvió 4-bromo-6-metil-piridazina-1-óxido (150 mg, 0,79 mmol) en 5 mL de cloroformo. Se añadió tricloruro de fósforo (501 mg, 3,65 mmol, disuelto en 1 mL de cloroformo) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h y luego se vertió sobre hielo picado. La mezcla se neutralizó mediante la adición de carbona-

to sódico y se extrajo tres veces con diclorometano (50 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (heptano/ acetato de etilo 80:20 -> gradiente 30:70) y el producto deseado se obtuvo como un aceite marrón (70 mg, 69%).

5

Ejemplo E**2-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-fluoro-piridina:**

- 10 El compuesto del título, MS: m/e = 312,0, 314,0 (M+H⁺), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1 a partir de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 2,6-difluoropiridina.

Preparación de las composiciones farmacéuticas:

15

Ejemplo I

Los comprimidos de la siguiente composición se obtienen de manera convencional:

	<u>mg/ comprimido</u>	
20	Ingrediente activo	100
	Lactosa en polvo	95
	Almidón de maíz blanco	35
	Polivinilpirrolidona	8
	Almidón de carboximetilo Na	10
25	Estearato magnésico	2
	Peso del comprimido	250

Ejemplo II

Los comprimidos de la siguiente composición se obtienen de manera convencional:

	<u>mg/ comprimido</u>	
30	Ingrediente activo	200
	Lactosa en polvo	100
	Almidón de maíz blanco	64
	Polivinilpirrolidona	12
35	Almidón de carboximetilo Na	20
	Estearato magnésico	4
	Peso del comprimido	400

Ejemplo III

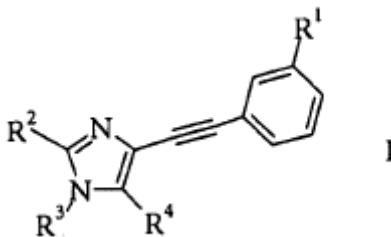
- 40 Se producen cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/ cápsula</u>	
	Ingrediente activo	50
	Lactosa cristalina	60
	Celulosa microcristalina	34
45	Talco	5
	Estearato magnésico	1
	Peso del relleno de la cápsula	150

- 50 El ingrediente activo con un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan de forma homogénea entre ellos, se tamizan y a continuación se añaden y mezclan el talco y el estearato magnésico. La mezcla final se introduce en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general



5

en la que

R1 significa halógeno, alquilo C1-C6, CF₃, CF₂H o ciano;

R2 significa alquilo C1-C6;

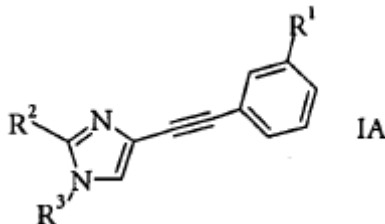
10 R3 significa heteroarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado de entre el grupo que consiste en pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, furanilo o pirazinilo, que está sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, halógeno-alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, NR'R'' o por 1-morfolinilo, o por tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolinilo;

R', R'' son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo C1-C6;

R4 es hidrógeno;

15 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general



20

en la que

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

R2 significa alquilo C1-C6;

25 R3 significa heteroarilo de 5 o 6 miembros, seleccionados de entre el grupo que consiste en pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, furanilo o pirazinilo, que está sustituido opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C6, halógeno-alquilo C1-C6, NR'R'' o por 1-morfolinilo, o por 1,1-dioxo-tiomorfolinilo;

R', R'' son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo C1-C6;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 es cloro o ciano.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R3 es piridin-2-il sustituido o sin sustituir.

35

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto es

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

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

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

40 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-pirimidina o

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

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R3 es piridin-2-il sustituido o sin sustituir.

45

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, siendo los compuestos

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

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

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

3-[2-metil-1-(4-metil-piridin-2-il)-1H-imidazol-4-iletinil]-benzonitrilo,
 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridina,
 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluorometil-piridina,
 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina,
 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina,
 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina,
 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-metil-piridina,
 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluoro-piridina o
 4-{6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-il}-tiomorfolino.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R3 es piridin-3-il sustituido o sin sustituir.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, siendo los compuestos
 2-cloro-5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina o
 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metilimidazol-1-il]-4-metil-piridina.

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

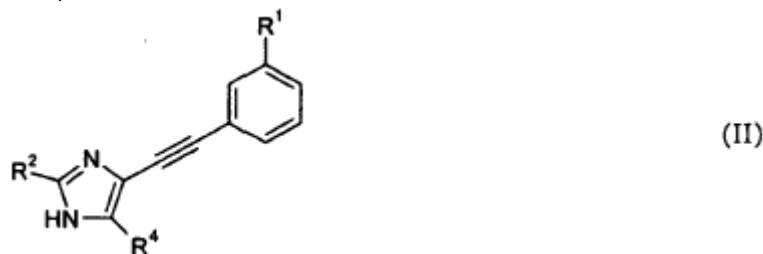
11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10, siendo los compuestos
 5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3-metil-piridazina,
 3-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-piridazina o
 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R3 es furan-3-il.

13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto es 5-(3-cloro-feniletinil)-1-furan-3-il-2-metil-1H-imidazol.

14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como se define en las reivindicaciones de 1 a 13, que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



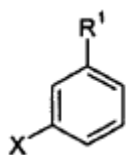
en el que R1, R2 y R4 tienen el significado definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III



en el que R3 tiene el significado definido en la reivindicación 1 y Z es halógeno o B(OH)₂; o
 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV

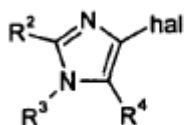


en el que R2, R3 y R4 tienen el significado definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V



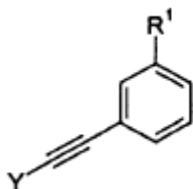
(V)

en el que R1 tiene el significado definido en la reivindicación 1 y X es halógeno; o
(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI



(VI)

en el que R2, R3 y R4 tienen el significado definido en la reivindicación 1 y hal es halógeno,
con un compuesto de fórmula VII

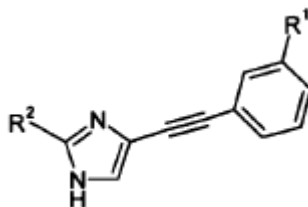


(VII)

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

15. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como el definido en las reivindicaciones de 1 a 13, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



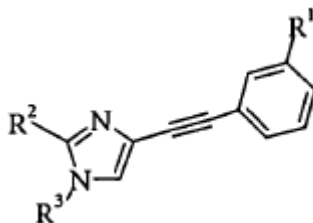
II

con un compuesto de fórmula

R3-Z

III

en el que R3 posee el significado definido anteriormente y Z es halógeno o B(OH)₂, para conseguir un compuesto de fórmula



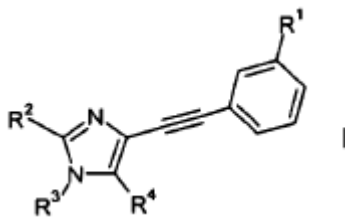
IA

en el que R¹, R² y R³ son como se han descrito en la reivindicación 1 y Hal es cloro o flúor, y si se desea, en el que R4 es diferente de hidrógeno,

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

R⁴Hal (VI)

con un compuesto de fórmula



en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la reivindicación 1, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

- 5 **16.** Un medicamento que contiene uno o más compuestos como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y excipientes farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento y prevención de los trastornos mediados por el receptor de mGluR5.
- 10 **17.** Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 para su utilización en el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento de dolor crónico y agudo.
- 15 **18.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento o prevención de enfermedades.
- 19.** El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por el receptor de mGluR5.
- 20 **20.** La utilización de acuerdo con la reivindicación 19 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico y agudo.