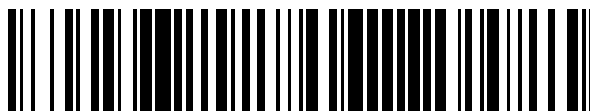


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 467**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10730192 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2456765**

54 Título: **Derivados de imidazol como antagonistas de mGluR5**

30 Prioridad:

17.07.2009 EP 09165780

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.07.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

JAESCHKE, GEORG;

LINDEMANN, LOTHAR;

VIEIRA, ERIC y

WICHMANN, JUERGEN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

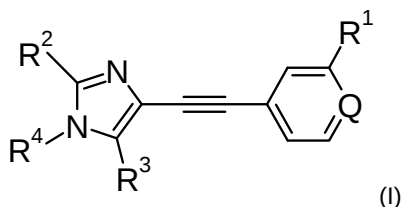
ES 2 411 467 T3

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

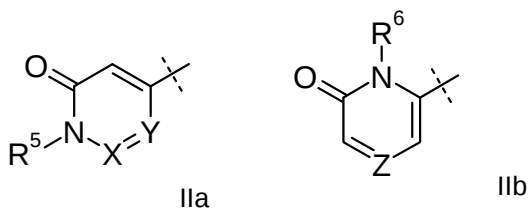
Derivados de imidazol como antagonistas de mGluR5

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



en donde

R^1 , significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;
 R^2 , significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alcoxialquilo inferior;
 R^3 , significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;
 Q , significa ó $-N=$ ó $-CH=$;
 R^4 , es un grupo de la formula IIa ó IIb



en donde,

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

R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde,

$m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior, así como a las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

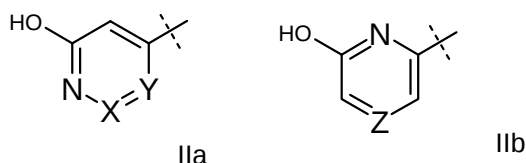
El término "alcoxialquilo inferior", significa un grupo alcoxi inferior, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, el átomo de O, se encuentra adicionalmente enlazado a un grupo alquilo inferior.

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

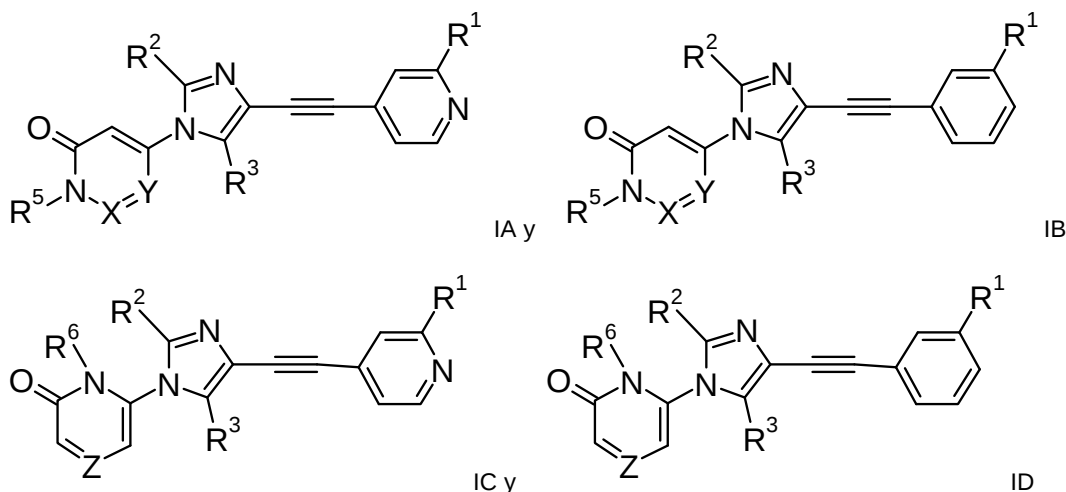
El término "halógeno", significa flúor, cloro, bromo y yodo.

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

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



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



en donde

R₁, significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior;

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

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

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

R₅ y R₆ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, -(CH₂)_m-(CO)O-alquilo inferior, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquilo inferior, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y

en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo inferior, así como a las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

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

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

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

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

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

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X e Y, son $-\text{CH}=\text{}$, y R₁, es alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

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

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X, es $-\text{N}=\text{}$, e Y es $-\text{CH}=\text{}$, y R₁, es halógeno, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

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

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X, es $-\text{N}=\text{}$, e Y es $-\text{CH}=\text{}$, y R₁, es alquilo inferior, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

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

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IB, en donde, X, es $-\text{CH}=\text{}$, e Y es $-\text{N}=\text{}$, y R¹, es alquilo inferior, como por ejemplo, el siguiente compuesto:

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

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula IC, en donde, Z, es $-\text{CH}=\text{}$, y R¹, es halógeno, como por ejemplo, el siguiente compuesto:

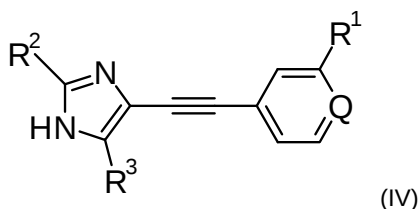
6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol.

Una forma de presentación adicional, son compuestos de la fórmula ID, en donde, Z, es $-\text{CH}=\text{}$, y R¹, es halógeno, como por ejemplo, los siguientes compuestos:

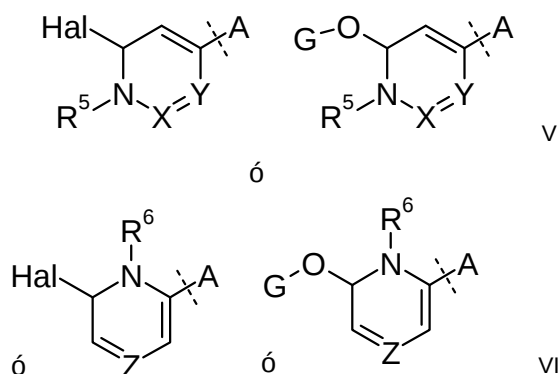
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol, ó
 6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

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

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV

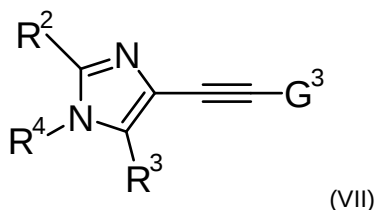


en donde, R¹, R², R³ y Q, tienen los significados que se han dado anteriormente, arriba, con un compuesto protegido de las fórmulas



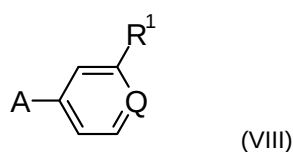
en donde, A, es halógeno ó trifluorometanosulfonilo (OSO₂CF₃), trimetilestannilo, tributilestannilo, ó -B(ORa)₂, en donde, Ra, puede ser tanto hidrógeno, como alquilo inferior, o bien ambos grupos Ra, pueden encontrarse unidos, conjuntamente, par formar un anillo de 5 – 6 miembros (dioxolano ó dioxano), G, es hidrógeno ó un grupo O-protector, apropiado, tal como el trimetilsilioximetilo (SEM) ó metoximetilo (MOM) ó alilo, o por el estilo, Hal, de una forma preferible, es cloro ó flúor, el cual puede transformarse en un grupo GO, mediante procedimientos conocidos (como por ejemplo, hidrólisis, alcoholólisis y por el estilo), G, es hidrógeno o un grupo N-protector, tal como el tert.-butiloxicarbonilo (Boc), un anillo de pirrolo, (como por ejemplo, 2,5-dimetilpirrolo), bencilo, benzoílo, acetilo, ftalimidilo ó similares, y desprotegiendo los compuestos obtenidos o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



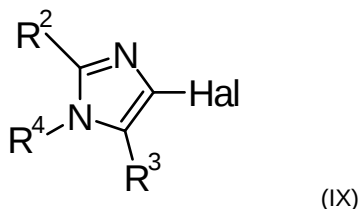
en donde, R², R³ y R⁴, tienen los significados definidos anteriormente y G³, es hidrógeno ó trialquilsililo,

con un compuesto de la fórmula VIII



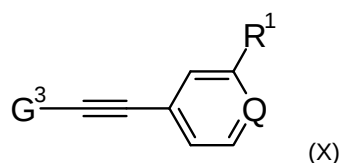
en donde, R¹, A y Q, tienen los significados que se han definido anteriormente ó

(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX



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

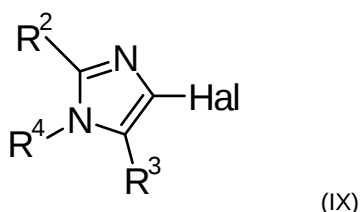
con un compuesto de la fórmula X



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

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

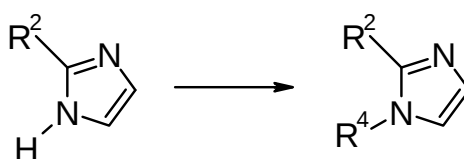
Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula IX



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

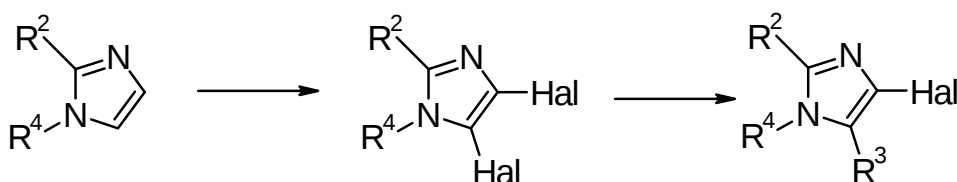
i) mediante la reacción de un compuesto de la fórmula V ó VI, con un compuesto de la fórmula X, para formar un compuesto de la fórmula XI

15



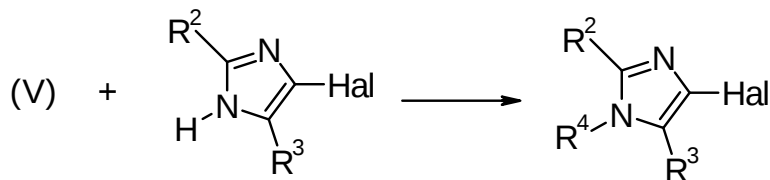
(X) (XI)

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



(XI) (XII) (IX)

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



30 (XIV) (IX)

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse rápida y fácilmente, en concordancia con compuestos en sí mismo conocidos, tomando en consideración la naturaleza de los

compuestos a ser convertidos en sales. Los ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, o el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo, son apropiados para la formulación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, tal y como se ha mencionado anteriormente son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato, y pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos mediatizados por el receptor mGluR5, tales como los trastornos neurológicos agudos y / o crónicos, trastornos cognitivos y déficits de la memoria, así como el dolor agudo y crónico. Los trastornos neurológicos tratables son, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la discinesia inducida por L-dopa, corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, el dolor, la dependencia a las drogas, el síndrome X frágil, el autismo, la adicción (drogas, opioides, nicotina y alcohol), enfermedad del reflujo ácido gastro-esofágico (GERD), cáncer y vejiga hiperactiva.

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

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

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

Las curvas de inhibición (antagonistas), se realizaron con una ecuación logística de cuatro parámetros, proporcionando los valores de IC₅₀ y el coeficiente de Hill, utilizando el software de realización y ajuste de curvas no lineales, interactivo, del tipo "Xcel fit".

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

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

en la cual, los valores de IC₅₀, son aquéllas concentraciones de los compuestos sometidos a test de ensayo, en los cuales se provoca una inhibición del 50% de radioligando competente ($[^3H]MPEP$). [L], es la concentración de radioligando utilizada en el experimento de enlace o unión, y el valor K_d del radioligando, se determina, empíricamente, para cada lote de membranas preparado.

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

Nº del ejemplo / Formula	K _i (nM)	Nº del ejemplo / Formula	K _i (nM)
1/IB	40	29/IB	58
2/IB	69	30/IB	211
3/IB	39	31/IB	61
4/IB	345	32/IB	46
5/IB	44	33/IB	446
6/IA	146	34/IB	87
7/IA	180	35/IA	347
8/IB	113	36/IA	173
9/IB	42	37/IA	238
10/IB	75	39/IA	285
11/IB	265	41/IB	52
12/IB	40	42/IB	38
13/IB	94	43/IA	306

14/ID	42	44/IB	71
15/ID	154	45/IB	74
16/ID	659	46/IA	569
17/IC	144	48/IB	788
18/IC	559	50/IB	559
19/IC	504	51/IB	53
20/IC	817	52/IB	37
21/IB	40	53/IA	204
22/IA	384	54/IB	131
23/IB	52	55/IB	93
24/IA	277	56/IA	597
25/IB	148	57/IA	808
26/IB	33		
27/IB	40		
28/IB	222		

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

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

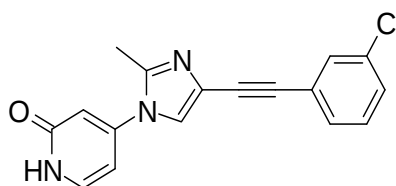
Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y por el estilo. Éstos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

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

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

Ejemplo 1

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



a) Se procedió a disolver 2-cloro-4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina (120 mg, 0,366 mmol), en 6 ml tert-butanol. Se añadió una solución de KOH al 50% (2 ml, 26,7 mmol) y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un

transcurso de tiempo de 72 horas. La mezcla de reacción, se concentró bajo la acción del vacío, el pH, se ajustó a un valor de 7, mediante la adición de una solución de HCl al 37%, y la fase acuosa, se extrajo dos veces, con 40 ml de acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó una vez con 10 de salmuera, se secó con sulfato amnésico, se filtró y se evaporó. Se obtuvo el compuesto del epígrafe 104 mg, 0,336 mmol, 92%), como un sólido cristalino de color amarillo claro MS: m/e = 310,1, 312,2 (M+H+).

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

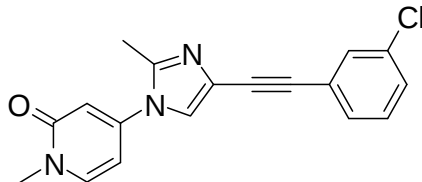
A una solución de 400 mg (1,85 mmol) de 4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-1H-imidazol y 1,12 ml (1,46 g, 11,1 mmol) de 2-cloro-4-fluoropiridina en 5 ml de DMF, se le añadieron 1,2 g (3,69 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla, se calentó a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 4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

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

A una solución de 500 mg (2,40 mmol) de 5-yodo-2-metil-1H-imidazol (CAS: [73746-45-9]) en 7 ml de DMF, se le añadieron, bajo atmósfera de argón, 118 mg (0,17 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio y 0,67 ml (4,81 mmol) de trietilamina. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 0,52 ml (575 mg, 4,09 mmol) de 3-cloro-1-etinil-benceno y 13,7 mg (0,072 mmol) yoduro de cobre(I) y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 1,5 h, a una temperatura de 60°C. La mezcla, se concentró bajo la acción del vacío, se disolvió en un volumen mínimo de cloruro de metileno, y se purificó mediante cromatografía sobre 20 g de gel de sílice (gradiente: Heptano/EtOAc 85:15 -> EtOAc), para proporcionar 430 mg (83%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color naranja, MS: m/e = 217,2, 219,2 (M+H+).

Ejemplo 2

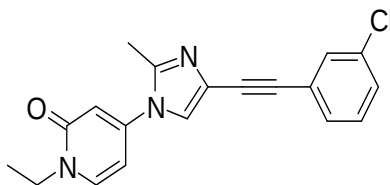
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 3

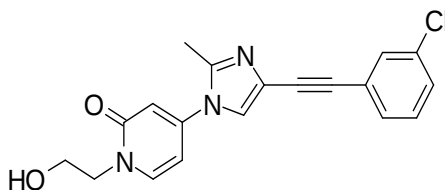
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 4

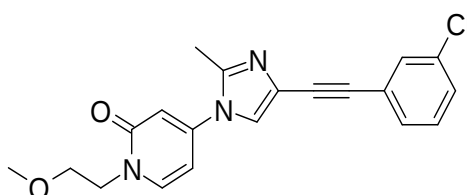
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 5

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

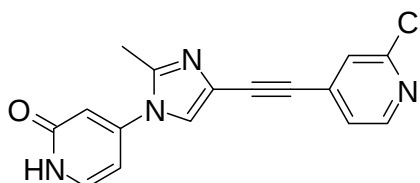


10

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

Ejemplo 6

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



20

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

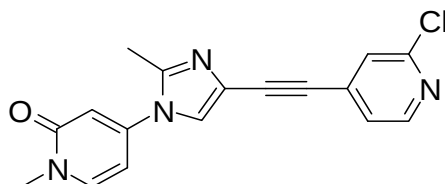
b) 2-cloro-4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina:

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

Ejemplo 7

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

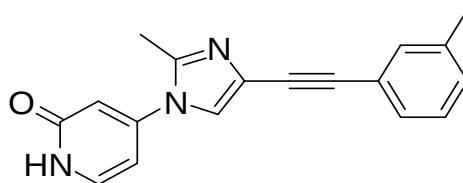
30



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

Ejemplo 8

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



10

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

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

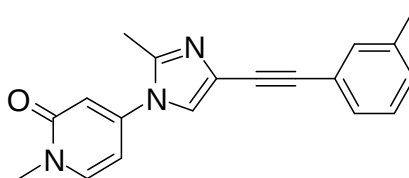
El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: $m/e = 308,2, 310,1$ ($M+H^+$) se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1b, a partir del 2-metil-4-m-toliletinil-1H-imidazol y la 2-cloro-4-fluoropiridina

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

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

Ejemplo 9

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

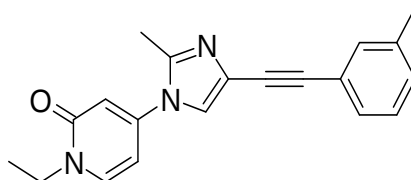


20

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

Ejemplo 10

25 1-Etil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:

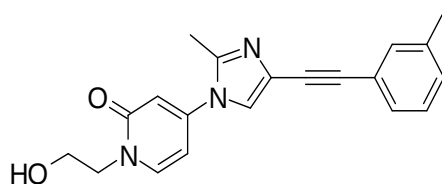


30

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

Ejemplo 11

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

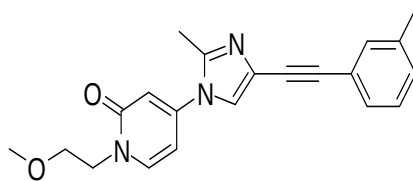


El compuesto del epígrafe, un sólido de color amarillo claro, MS: m/e = 334,2 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y yodoetanol.

5

Ejemplo 12

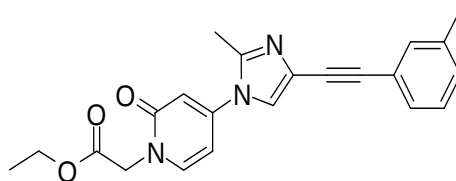
1-(2-Metoxi-etil)-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 13

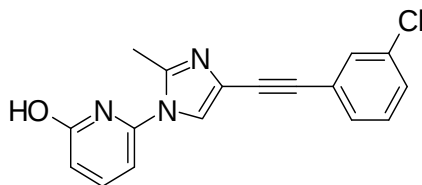
15 Éster etílico del ácido [4-(2-Metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético:



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

Ejemplo 14

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



25

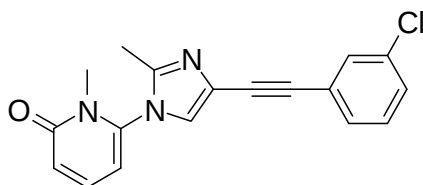
a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color amarillo claro, MS: m/e = 310,1, 312,0 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, a partir de la 2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-fluoro-piridina y KOH en tert.-butanol.

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

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

Ejemplo 15

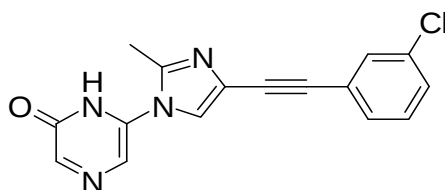
35 6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 16

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



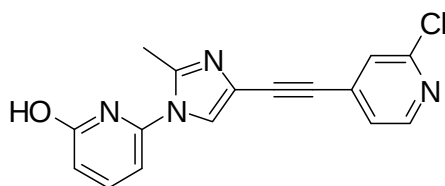
a) Se procedió a desgasificar, con argón, una solución de 75 mg (0,214 mmol) de 2-aliloxi-6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina en 5 ml de cloruro de metileno. A continuación, se añadieron 0,052 ml (0,428 mmol) de fenilsilano y 2,5 mg (0,002 mmol) de tetrakis(trifenil-fosfine)paladio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

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

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

Ejemplo 17

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



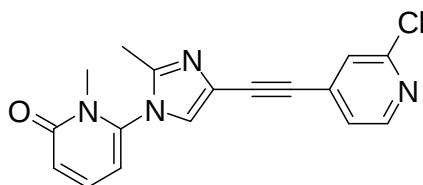
a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = 311,2, 313,2 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, a partir de la 2-fluoro-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridina y KOH in tert.-butanol.

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

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

Ejemplo 18

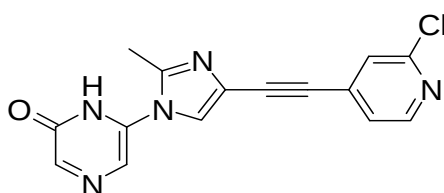
6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 19

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



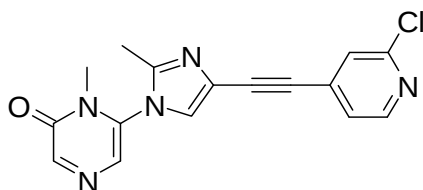
a) El compuesto del epígrafe, un sólido de tonalidad blanquecina, MS: m/e = 312,0, 314,0 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, a partir de la 2-Aliloxi-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina.

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

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

Ejemplo 20

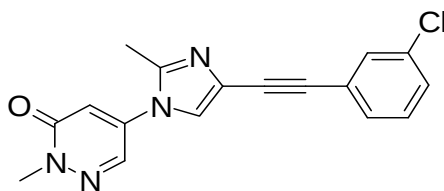
6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-pirazin-2-ona:



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

Ejemplo 21

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



a) Se procedió desgasificar, con argón, una solución de 8 mg de dicloruro de bis(trifenil-fosfin)paladio en 3 ml de DMF. A continuación, se procedió a añadir 52 mg (0,165 mmol) 5-(4-yodo-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona, 1 mg (0,03 mmol) de trifenilfosfina, 0,046 ml (0,33 mmol) de trietilamina y, la mezcla, se agitó durante un

transcurso de tiempo de 5 minutos, a la temperatura ambiente. A continuación, se añadió 1 mg (0,005 mmol) de yoduro de cobre (I) y 0,042 ml (0,33 mmol) de 1-cloro-3-etinil-benceno, y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 50°C. La mezcla, se evaporó hasta secado, bajo la acción del vacío, y se recogió en 5 ml de acetato de etilo. A continuación, se añadió aproximadamente 1 g de gel de sílice y, la suspensión, se evaporó hasta secado. El gel de sílice que contenía el producto absorbido, se cargó en 20 g de una columna de cromatografía flash (de evaporación instantánea). El producto, se eluyó con acetato de etilo. Se procedió a concentrar las fracciones puras, para proporcionar 36 mg (0,111 mmol, 67%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e = 325,2, 327,2 (M+H+).

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

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

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

A una solución de 400 mg (2,10 mmol) de 2-metil-5-(2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona en 15 ml de DMF, se le añadieron 2,37 g (10,5 mmol) de N-yodosuccinimida, en porciones. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a una temperatura de 75°C. Después de la evaporación del disolvente, mediante la acción del vacío, el residuo, se recogió en 100 ml de acetato de etilo. Después de un procesado estándar con acetato de etilo / bicarbonato sódico / bisulfito sódico / salmuera, y secado sobre sulfato magnésico, el material crudo, se purificó mediante cristalización en acetato de etilo / heptano, para proporcionar 702 mg (1,588 mmol, 76%) del compuesto del epígrafe, como un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: m/e = 443,0 (M+H+).

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

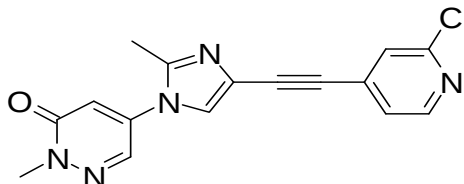
A una solución de 3,30 g (14,7 mmol) de 4-cloro-2-metil-5-(2-metil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona en 60 ml de etanol, a una temperatura de 50°C, se le añadieron 2,44 ml (1,78 g, 17,6 mmol) de trietilamina y 0,312 g de Pd 10%/C. La suspensión, se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso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

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

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

Ejemplo 22

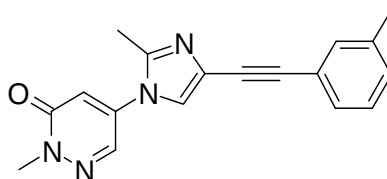
5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona:



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

Ejemplo 23

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



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

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

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

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

Se procedió a calentar, una mezcla de 1,50 g (10,70 mmol) de 5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 7,8 ml (13,1 g, 85,6 mmol) de oxidocloruro de fósforo, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de dejar que se enfriase a la temperatura ambiente, la mezcla, se vertió en 100 ml de hielo / agua, mediante una vigorosa agitación. Después de la neutralización, mediante la adición de una solución saturada de carbonato sódico, se procedió a procesar el compuesto, con cloruro de metileno / agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró, bajo la acción del vacío. El material crudo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) sobre gel de sílice, utilizando una mezcla 80:20 mixture de acetato de etilo y heptano, como eluyente, para proporcionar 904 mg (6,25 mmol, 58%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color blanco, MS: 141,2($M+H^+$).

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

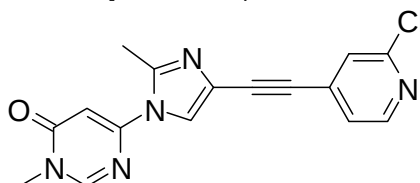
Se procedió a hidrogenar, a la presión atmosférica y sobre 950 mg (0,894 mmol) de paladio sobre carbón vegetal, una solución de 3,90 g (22,34 mmol) de 4-cloro-5-metoxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 3,74 ml (2,71 g, 26,8 mmol) de trietilamina en 60 ml de etanol, durante un transcurso de tiempo de 20 horas,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

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

Se procedió a disolver metal sodio (613 mg, 26,7 at-g) en 35 ml de metanol. A esta solución se le añadieron 4,15 g (23,18 mmol) de 4,5-dicloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona, en cuatro porciones, en un transcurso de tiempo de 5 minutos. Después de haber procedido a agitar la suspensión, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, la temperatura ambiente, la solución, se neutralizó mediante la adición de 1 ml de solución saturada de cloruro amónico, y se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se recogió en 100 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró al vacío, para proporcionar 3,94 g (22,6 mmol, 97%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color blanco, MS: 175,2, 177,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 24

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



a) A una solución de 50,0 mg (0,160 mmol) de 6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3H-pirimidin-4-ona y 0,020 ml (45,5 mg, 0,321 mmol) de yoduro de metilo en 10 ml de acetona, se le añadieron 44 mg (0,321 mmol) de carbonato potásico. La suspensión se agitó durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a la temperatura ambiente. La suspensión se filtró y, las sales, se lavaron con acetona. El filtrado se concentró bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en acetato de etilo/metanol, se añadió 1 g de gel de sílice y, la suspensión, se concentró bajo la acción del vacío. El gel de sílice que contenía el producto absorbido, se cargó en una columna de cromatografía

flash (de evaporación instantánea), y se eluyó con una mezcla 90:10 de acetato de etilo y metanol. Se obtuvieron 6 mg (0,018 mmol, 11,5%) del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color amarillo claro, MS: 326,2, 328,2(M+H+), separado del producto de no deseado de O-alkilación.

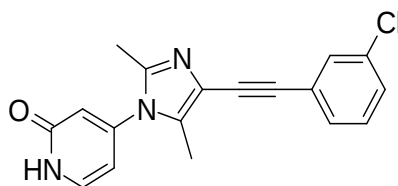
5 b) 6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-3H-pirimidin-4-ona:
El compuesto del epígrafe, un sólido de color blanco, MS: m/e = MS: 312,0, 314,0 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 16a, mediante la desprotección de la 4-aliloxi-6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirimidina.

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

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

Ejemplo 25

25 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona:



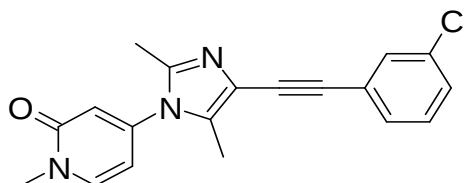
a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón claro, MS: m/e = 324,2, 326,1 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 21a, a partir de la 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona y 1-cloro-3-etinil-benceno.

b) 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:
El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 315,9 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, a partir de la 2-cloro-4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-piridina y KOH en tert.-butanol.

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

Ejemplo 26

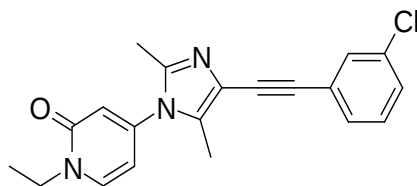
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 27

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

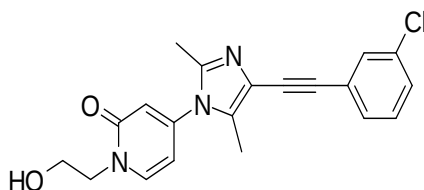


El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 352,2, 354,1 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de etilo.

5

Ejemplo 28

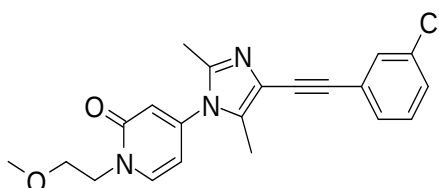
4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 29

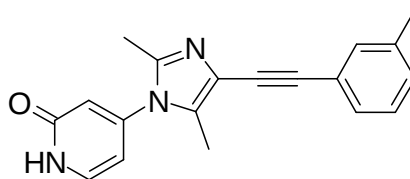
15 4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 30

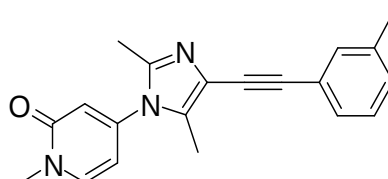
4-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 31

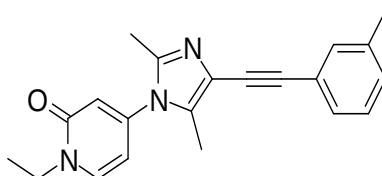
30 4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



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

5 **Ejemplo 32**

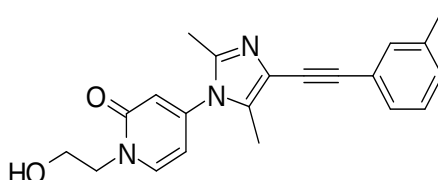
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona:



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

15 **Ejemplo 33**

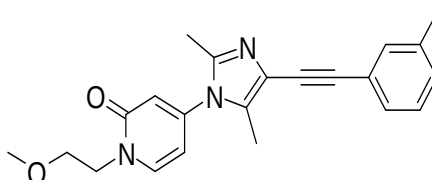
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 34

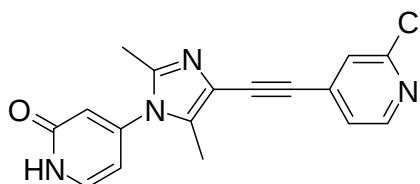
4-[2,5-dimetil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 35

30 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona:

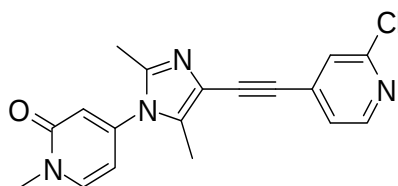


35 Se procedió a desgasificar, con argón, una solución de 47mg (0,067 mmol) dicloruro de bis(trifenil-posfin)paladio en 4 ml de DMF. A continuación, se procedió a añadir 300 mg (0,952 mmol) de 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona, 5 mg (0,019 mmol) de trifenilfosfina, y 0,265 ml (193 mg, 1,90 mmol) de trietilamina y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a la temperatura ambiente. Después, se añadieron 399 mg (1,904 mmol) de 2-cloro-4-trimetilsilanil-etinil-piridina CAS: [499193-57-6] y 5,4 mg (0,029 mmol) de yoduro de cobre (I) y, las solución de tonalidad amarilla, se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 10 minutos. La mezcla,

se calentó a una temperatura de 60°C, y se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, 1,43 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (1,43 mmol), en un transcurso de tiempo de 50 minutos. La mezcla de color marrón oscuro, se agitó durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a una temperatura de 50°C, se dejó enfriar, y se evaporó hasta secado, bajo la acción del vacío. El residuo, se recogió en 5 ml de acetato de etilo, se añadieron 3 g de gel de sílice y, la suspensión, se evaporó hasta secado. El gel de sílice que contenía el producto absorbido, se cargó en una columna de 50 g de cromatografía flash (de evaporación instantánea). El producto, se eluyó con un gradiente de heptano: acetato de etilo 80:20 hasta acetato de etilo : metanol 90:10. Se procedió a concentrar las fracciones puras, para proporcionar 94 mg (0,289 mmol, 30%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón, MS: m/e = 325,2, 327,1 (M+H+).

Ejemplo 36

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



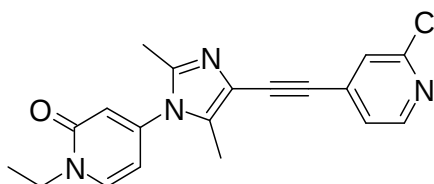
a) El compuesto del epígrafe, un sólido de color gris, MS: m/e = 339,2, 341,1 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 35, a partir de la 4-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona y 2-cloro-4-trimetilsilanil-etinil-piridina.

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

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

Ejemplo 37

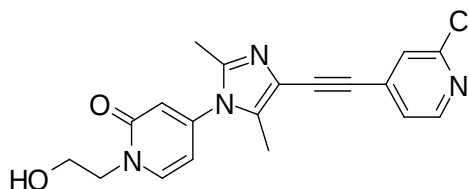
4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona:



El compuesto del epígrafe, un sólido de color marrón, MS: m/e = 353,3, 355,2 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 3, a partir de la 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona y yoduro de etilo.

Ejemplo 38

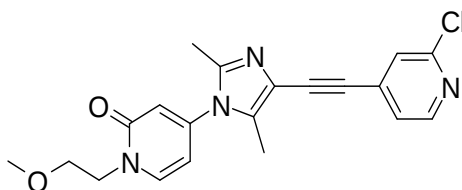
4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 39

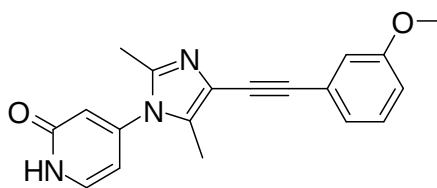
4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 40

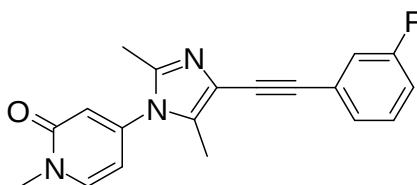
4-[4-(3-Metoxi-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 41

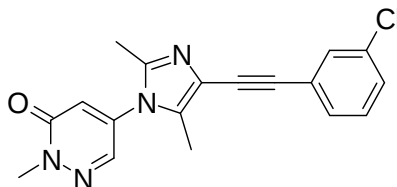
4-[4-(3-fluoro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona:



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

Ejemplo 42

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



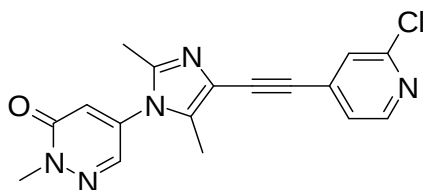
a) El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color marrón claro, MS: m/e = 339,2, 341,1 (M+H+), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1c, a partir de la 5-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona y 1-cloro-3-etinil-benceno.

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

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

Ejemplo 43

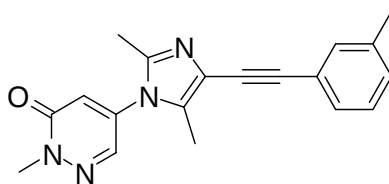
5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona:



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

Ejemplo 44

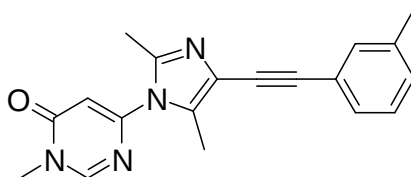
5-(2,5-dimetil-4-m-toliletilnil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona:



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

Ejemplo 45

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



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

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

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

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

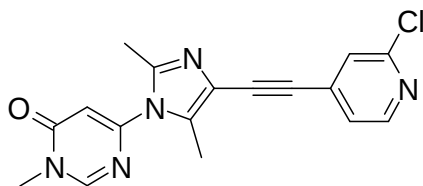
El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color amarillo, MS: $m/e = 316,9$ ($M+H^+$), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 1a, mediante tratamiento de la 4-fluoro-6-(4-yodo-2,5-dimetil-imidazol-1-il)-pirimidina con KOH en tert-butanol al 50%.

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

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

Ejemplo 46

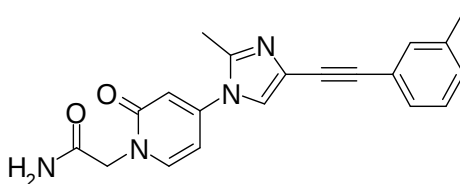
6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona:



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

Ejemplo 47

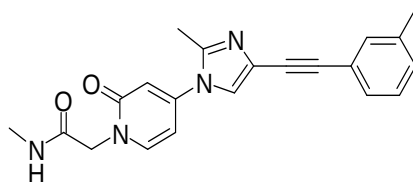
2-[4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetamida:



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

Ejemplo 48

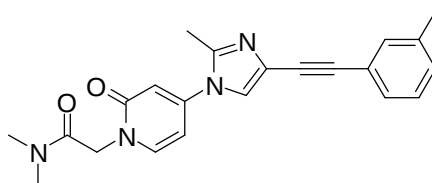
N-metil-2-[4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetamida:



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

Ejemplo 49

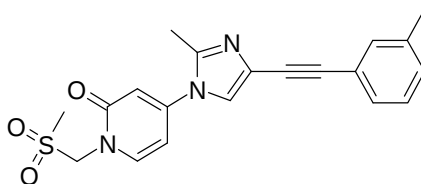
N,N-dimetil-2-[4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acetamida:



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

Ejemplo 50

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



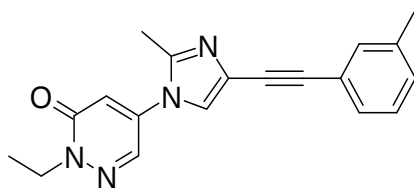
a) A una solución de 15 mg (0,042 mmol) de 1-metilsulfanilmetil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona en 0,6 ml de metanol, se le añadieron 53 mg (0,09 mmol) de peroximonosulfato potásico (Oxone). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura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

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

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

Ejemplo 51

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

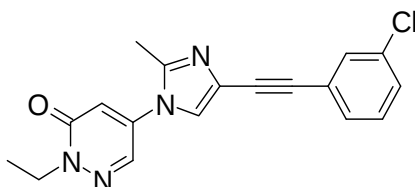
f) 4,5-dicloro-2-etil-2H-piridazin-3-ona:

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

evaporación instantánea)(SiO₂, heptano:acetato de etilo 80:20 `peso/peso), para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de color amarillo claro.

Ejemplo 52

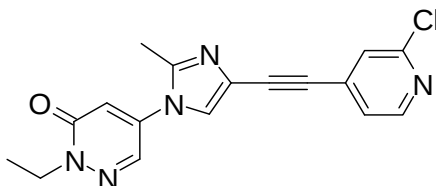
5 5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona:



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

Ejemplo 53

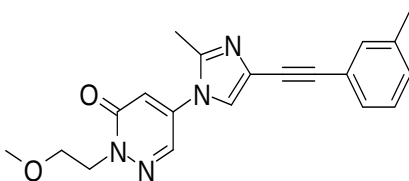
5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona:



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

Ejemplo 54

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



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

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

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

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

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

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

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

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

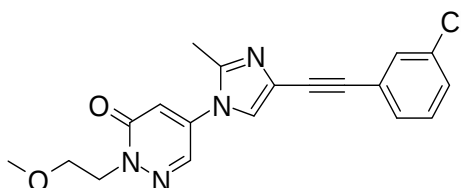
45 El compuesto del epígrafe, un sólido cristalino de color blanco, MS: m/e = 219,1, 221,1 (M+H⁺), se preparó en concordancia con el procedimiento general del ejemplo 23e, mediante tratamiento de la 4,5-dicloro-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona con metóxido sódico en metanol.

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

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

Ejemplo 55

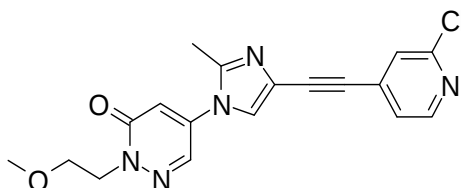
5-[4-(3-Cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-(2-metoxi-etil)-2H-piridazin-3-ona:



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

Ejemplo 56

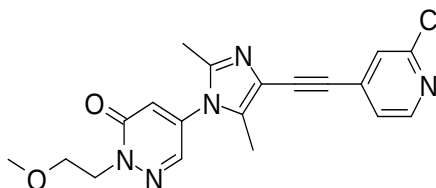
5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona:



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

Ejemplo 57

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



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

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

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

Preparación de las composiciones farmacéuticas:

Ejemplo A

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

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

10 Ejemplo B

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

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

20 Ejemplo C

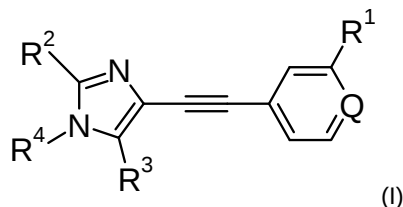
Se producen cápsulas de la siguiente composición:

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

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

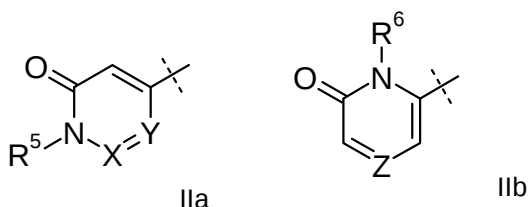
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general



en donde

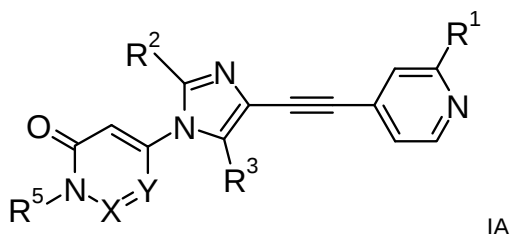
R¹, significa halógeno, alquilo C₁₋₆ ó alcoxi C₁₋₆;
 R², significa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o alcoxialquilo C₁₋₆;
 R³, significa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o alcoxialquilo;
 Q, significa ó -N= ó -CH=;
 R⁴, es un grupo de la formula IIa ó IIb



en donde,

X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;
 R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, -(CH₂)_m-(CO)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, (CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C₁₋₆,
 así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

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



en donde

R¹, significa halógeno, alquilo C₁₋₆ ó alcoxi C₁₋₆;
 R², significa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o alcoxialquilo C₁₋₆;
 R³, significa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o alcoxialquilo;
 X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;
 R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, -(CH₂)_m-(CO)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C₁₋₆,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

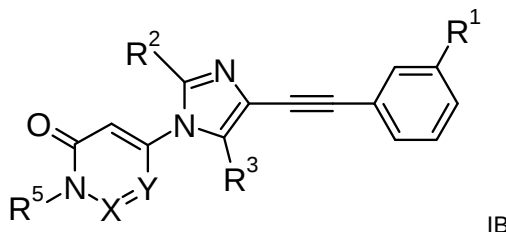
3.- Un compuesto de la fórmula IA, según la reivindicación 2, en donde, X e Y, son -CH=, y R¹, es halógeno.

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

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

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

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



IB

en donde

R¹, significa halógeno, alquilo C₁₋₆ ó alcoxi C₁₋₆;

R², significa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, o alcoxialquilo C₁₋₆;

R³, significa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo;

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

R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, -(CH₂)_m-(CO)O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 0 - 3 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C₁₋₆,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

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

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

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

8.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 5, en donde, X e Y, son -CH=, y R¹, es alquilo C₁₋₆.

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

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

10.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 5, en donde, X es -N=, e Y es -CH=, y R¹ es halógeno.

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

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

12.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 5, en donde, X es -N=, e Y es -CH=, y R¹ es alquilo C₁₋₆

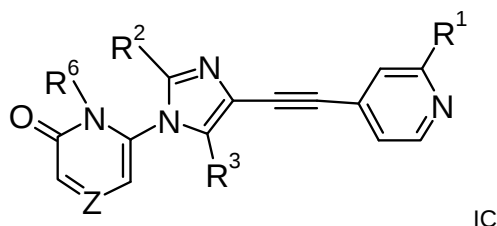
13.- Un compuesto se la fórmula IB, según la reivindicación 12, cuyos compuestos son

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

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

15.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 14, cuyo compuesto es 6-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona.

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



en donde

R^1 , significa halógeno, alquilo inferior ó alcoxi C_{1-6} ;
 R^2 , significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , o alcoxialquilo C_{1-6} ;
 R^3 , significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo;
X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-\text{CH}=\text{}$ ó $-\text{N}=\text{}$; y en donde,
solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;
 R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo
 C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo
 C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, y en donde, $m = 0 - 3$ y R' y R'' son, de una forma
independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ,

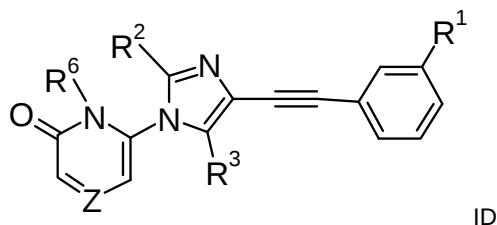
así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

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

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

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

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



en donde

R^1 , significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;
 R^2 , significa alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , o alcoxialquilo C_{1-6} ;
 R^3 , significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o alcoxialquilo;
X, Y y Z, son, de una forma independiente, $-\text{CH}=\text{}$ ó $-\text{N}=\text{}$; y en donde,
solamente una de entre las X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;
 R^5 y R^6 son, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo
 C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} ,

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

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

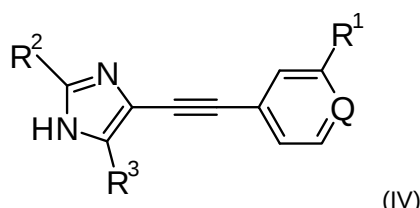
20.- Un compuesto de la fórmula ID, según la reivindicación 19, en donde Z es $-CH=$, y R^1 , es halógeno.

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

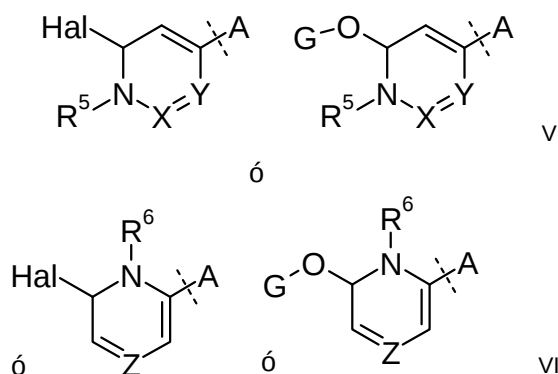
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol ó
6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

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

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV

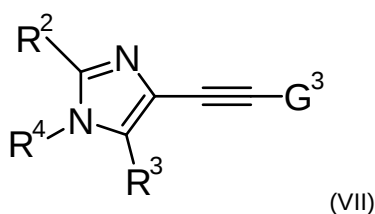


en donde, R^1 , R^2 , R^3 y Q , tienen los significados proporcionados en la reivindicación 1, con un compuesto protegido de las fórmulas

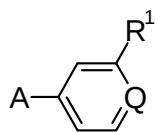


en donde, A , es halógeno ó trifluorometanosulfonilo (OSO_2CF_3), trimetilestannilo, tributilestannilo, ó $-B(OR^a)_2$, en donde, R^a , puede ser tanto hidrógeno, como alquilo inferior, o bien ambos grupos R^a , pueden encontrarse unidos, conjuntamente, par formar un anillo de 5 – 6 miembros (dioxolano ó dioxano), G , es hidrógeno ó un grupo O-protector, apropiado, que comprende al trimetilsiloximetilo (SEM) ó al metoximetilo (MOM) ó alilo, o por el estilo, Hal , de una forma preferible, es cloro ó flúor, el cual puede transformarse en un grupo GO , mediante procedimientos conocidos, G , es hidrógeno o un grupo N-protector, que comprende al tert.-butiloxicarbonilo (Boc), 2,5-dimetilpirrolo, bencilo, benzoilo, acetilo ó ftalimidilo, y desprotegiendo un compuesto de la fórmula VII o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



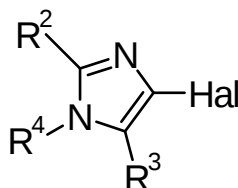
en donde, R^2 , R^3 y R^4 , tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y G^3 , es hidrógeno ó trialquilsililo, con un compuesto de la fórmula VIII



(VIII)

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

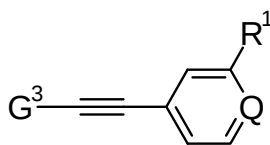
(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX



(IX)

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

con un compuesto de la fórmula X



(X)

en donde, R¹, y Q, tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1, y G³, es hidrógeno ó trialquilsililo, y, en caso deseado convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

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