



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 182**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05744719 .5**

86 Fecha de presentación : **23.05.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1756086**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54

Título: **Piridin-4-il-etinil-imidazoles y pirazoles como antagonistas receptores de mGluR5.**

30

Prioridad: **01.06.2004 WO PCT/EP04/005881**  
**07.09.2004 EP 04021216**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2008**

73

Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72

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

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

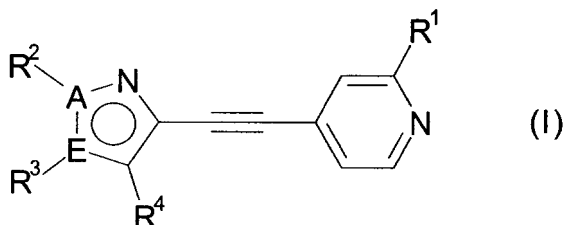
ES 2 307 182 T3

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

5 Piridin-4-il-etinil-imidazoles y pirazoles como antagonistas receptores de mGluR5.

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



en la que

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

R<sup>1</sup> es halógeno o ciano;

R<sup>2</sup> es alquilo inferior;

R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por:

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

1-morfolinilo, o por

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>OR, o por

piperidinilo, opcionalmente sustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>OR, o por

1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por

piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo;

R es hidrógeno, alquilo inferior o (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo;

R', R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, (CH<sub>2</sub>)<sub>0,1</sub>-cicloalquilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR;

n es 1 ó 2;

R<sup>4</sup> es CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, o C(O)H, CH<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;

así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

Actualmente se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y además existen algunos subtipos de estos. Con arreglo a su homología de secuencia, mecanismos de transducción de señales y selectividad de agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos:

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

## ES 2 307 182 T3

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

5 Otras indicaciones que pueden tratarse al respecto son la función cerebral restringida, provocada por operaciones de “bypass” o trasplantes, riego sanguíneo pobre del cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a productos opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia y depresiones.

15 Los trastornos mediados total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la angustia, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)).

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

25 La WO 02/46166 describe fenil-etinil-imidazoles y pirazoles como antagonistas de mGluR5. Los fenil-etinil-imidazoles de conformidad con el presente invento difieren de los compuestos de WO 02/46166 a través de la fracción de piridina-4-ilo y el significado de R3. De modo análogo los fenil-etinil-pirazoles difieren de los compuestos de WO 02/46166 a través de la fracción de piridina-4-ilo y los sustituyentes de pirazol.

La WO 01/16121 se refiere a moduladores de GluR de la fórmula B-L-A, en donde B es entre otros piridilo sustituido; L es alinilino y A incluye imidazolilo y pirazolilo.

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

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

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

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

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

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

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

55 El término “halógeno” denota flúor, cloro, bromo e yodo.

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

60 “Haloalquilo inferior” denota un resto alquilo inferior ya definido, que está sustituido por uno o varios halógenos. Los ejemplos de haloalquilo inferior incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos descritos posteriormente. Los restos haloalquilo inferior preferidos son el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

65 “Arilo” significa un resto carbocíclico aromático que contiene un anillo individual, o uno o varios anillos fusionados, de dichos anillos por lo menos uno es de naturaleza aromática. El resto arilo preferido es el fenilo.

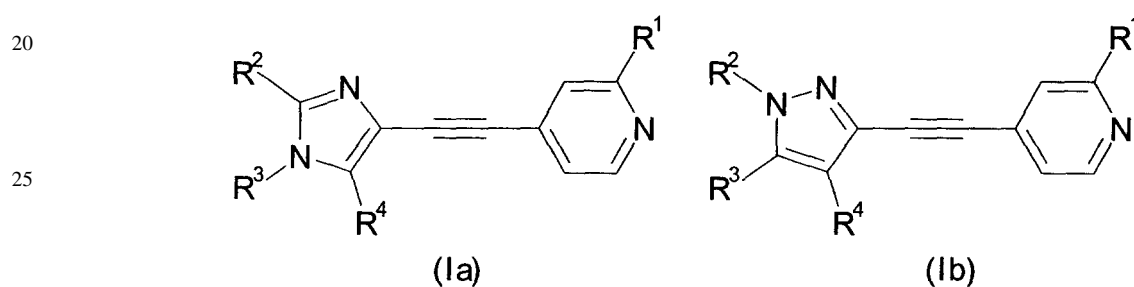
## ES 2 307 182 T3

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

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

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal derivada de un ácido o base, inorgánicos u orgánicos. Dichas sales incluyen: las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico o ácido trimetilacético.

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



30 en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

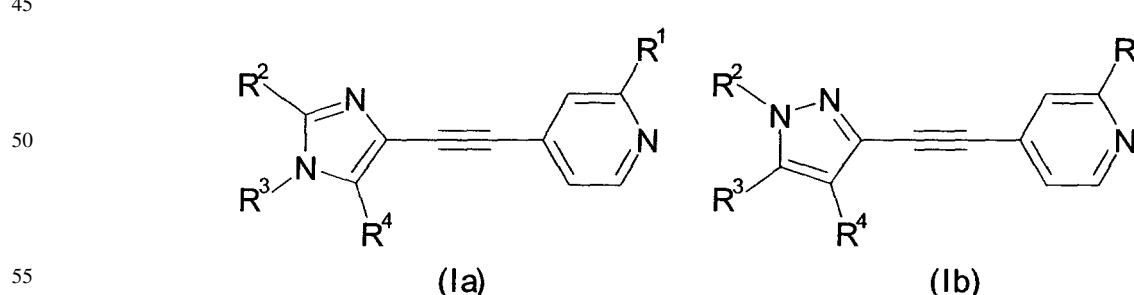
En los compuestos de las fórmulas I, Ia o Ib, según la invención, el R<sup>1</sup> preferido es halógeno y con preferencia cloro o ciano.

35 El R<sup>2</sup> preferido es metilo o i-propilo.

El R<sup>3</sup> preferido se elige entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo que pueden estar sustituidos por uno o varios cloro, flúor, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior o cicloalquilo.

40 El R<sup>4</sup> preferido es alquilo inferior, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>OH y con preferencia metilo.

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



R<sup>1</sup> es halógeno y con preferencia cloro o ciano;

60 R<sup>2</sup> es metilo o i-propilo;

R<sup>3</sup> se elige entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo que pueden estar sustituidos por uno o varios cloro, flúor, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior o cicloalquilo; y

65 R<sup>4</sup> es CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en los que R<sup>5</sup> es hidrógeno, OH o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>4</sup> es con preferencia metilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

## ES 2 307 182 T3

Son preferidos los compuestos de la fórmula Ia, en la que R<sup>3</sup> es heteroarilo sin sustituir o sustituido, en el que el sustituyente se elige entre cloro, flúor, CF<sub>3</sub> y alquilo inferior, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-metil-piridina;  
2-cloro-5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-piridina;  
2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluormetil-piridina;  
10 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-pirazina;  
2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-piridina;  
2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-(trifluormetil)-piridina; y  
15 3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina.

20 Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula Ia, en la que R<sup>3</sup> es arilo, sustituido por uno o varios cloro, flúor, CF<sub>3</sub> y alquilo inferior, alcoxi inferior, CF<sub>3</sub>O, 1-morfolinilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
25 2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
30 2-cloro-4-[1-(4-fluor-3-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-(2,5-dimetil-1-p-tolil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
35 2-cloro-4-[1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
40 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
45 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
50 2-cloro-4-[1-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
55 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(2-metil-4-trifluormetoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[5-difluormetil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
60 [5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-metanol;  
2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
65 2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluormetoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

## ES 2 307 182 T3

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

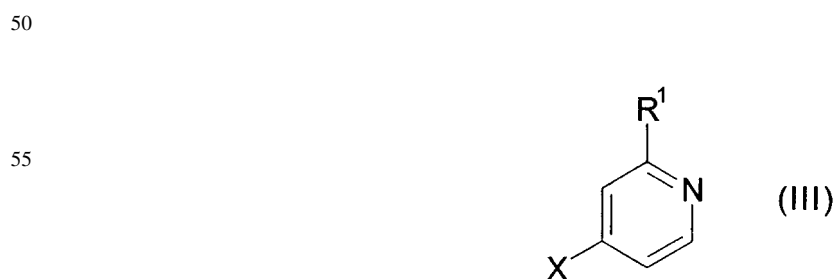
Otros compuestos preferidos son además los compuestos de la fórmula Ib, en la que R<sup>3</sup> es arilo, sustituido por uno o varios átomos de flúor, en especial el compuesto siguiente: 2-cloro-4-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-iletinil]-piridina.

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

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



con un compuesto de la fórmula III



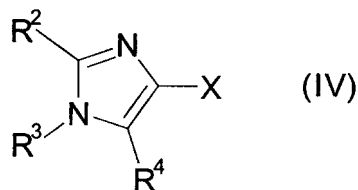
con el fin de obtener el compuesto de la fórmula Ia;

65 en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Este proceso se describe con mayor detalle en el esquema 1 y en el procedimiento general 1.

## ES 2 307 182 T3

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

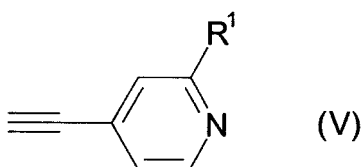
5



10

con un compuesto de la fórmula V

15



20

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

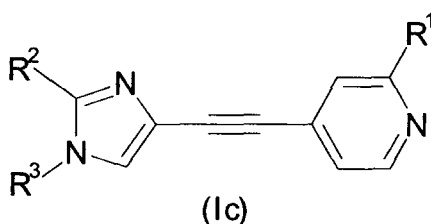
25

en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno y, si se desea, en la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Este proceso se describe con mayor detalle en el esquema 2 y en el procedimiento general 2.

30

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

35



40

con un compuesto de la fórmula VI

45



(VI)

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

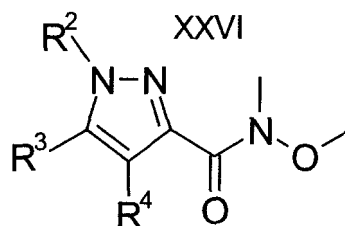
50

en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente y X es halógeno y, si se desea, en la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Este proceso se describe con mayor detalle en el esquema 3 y en el procedimiento general 3.

55

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

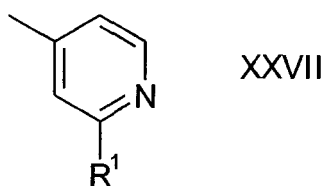
60



65

con un compuesto de la fórmula XXVII

5

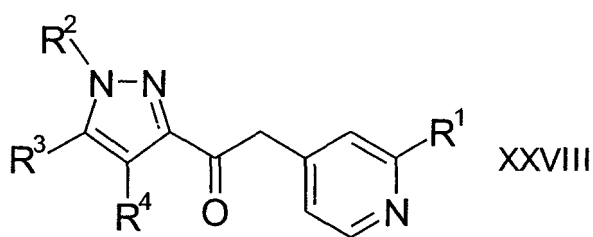


10

15

con el fin obtener un compuesto de la fórmula XXVIII

20



25

30

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

35

en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, en la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Este proceso se describe con mayor detalle en el esquema 4 y en el procedimiento general 4.

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

50

55

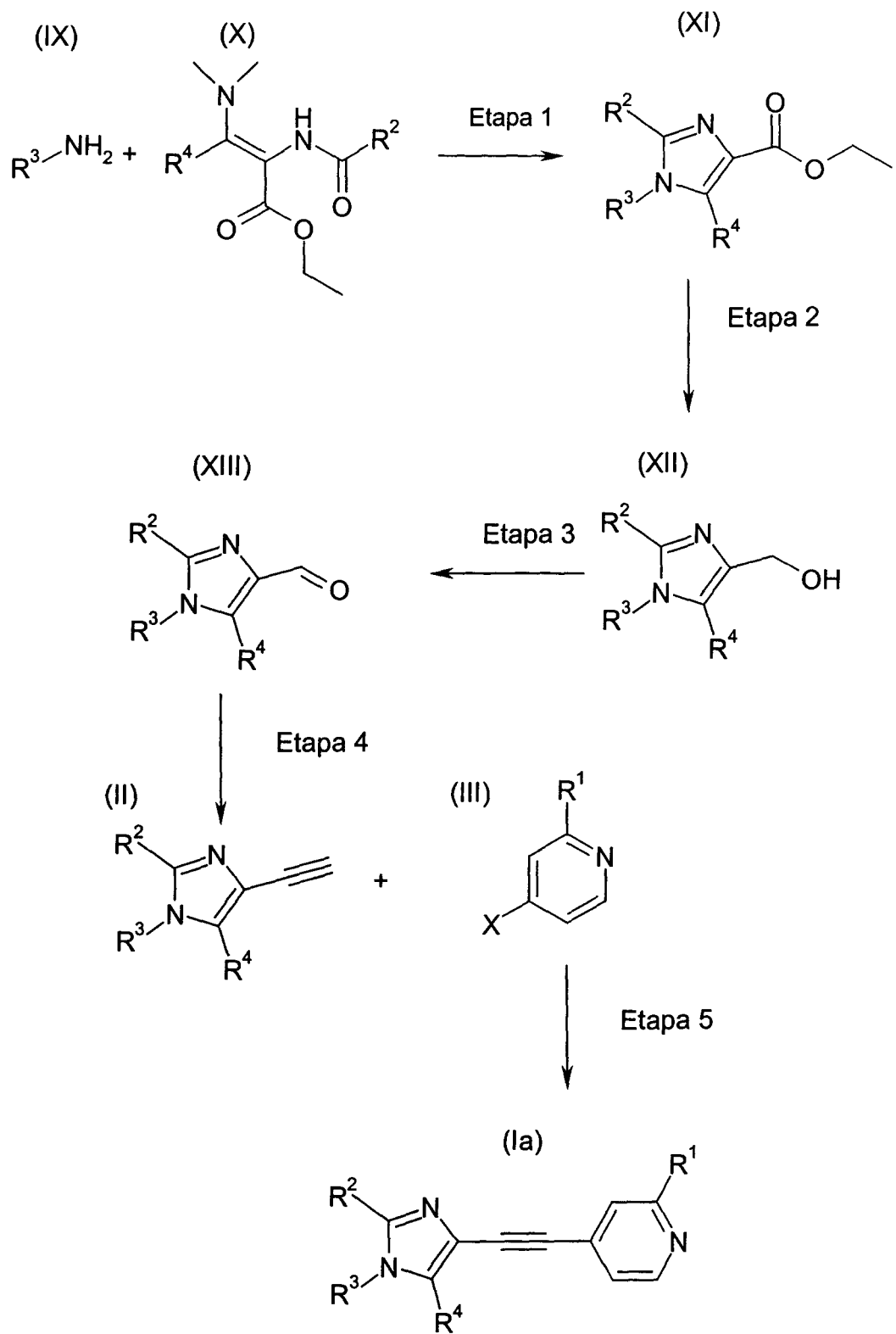
60

65

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

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Esquema 1



## ES 2 307 182 T3

### Procedimiento general 1

En el esquema 1, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

5

#### Paso 1

##### *Compuesto de la fórmula XI*

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

15 Paso 2

##### *Compuesto de la fórmula XII*

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

#### Paso 3

25 *Compuesto de la fórmula XIII*

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

30

#### Paso 4

##### *Compuesto de la fórmula II*

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

#### Paso 5

40

##### *Compuesto de la fórmula Ia*

45 Se hace reaccionar el compuesto de la fórmula II con el compuesto de la fórmula III en presencia de un catalizador apropiado (p.ej. trifenilfosfina, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) e yoduro de cobre (I)). Se aísla el producto en bruto y se purifica por métodos convencionales.

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

50

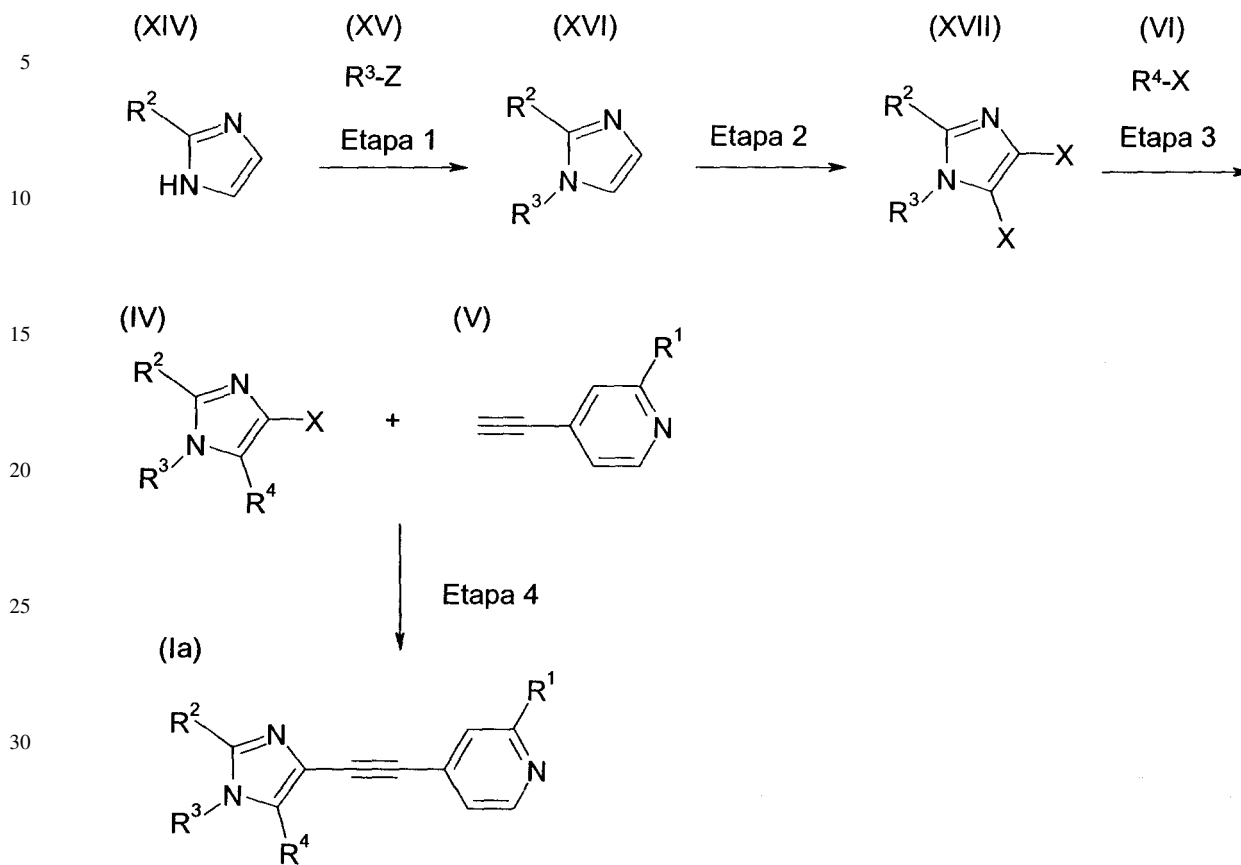
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 2



## Procedimiento general 2

En el esquema 2, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

## Paso 1

*Compuesto de la fórmula XVI*

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

## Paso 2

*Compuesto de la fórmula XVII*

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

## Paso 3

*Compuesto de la fórmula IV*

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

## Paso 4

*Compuesto de la fórmula Ia*

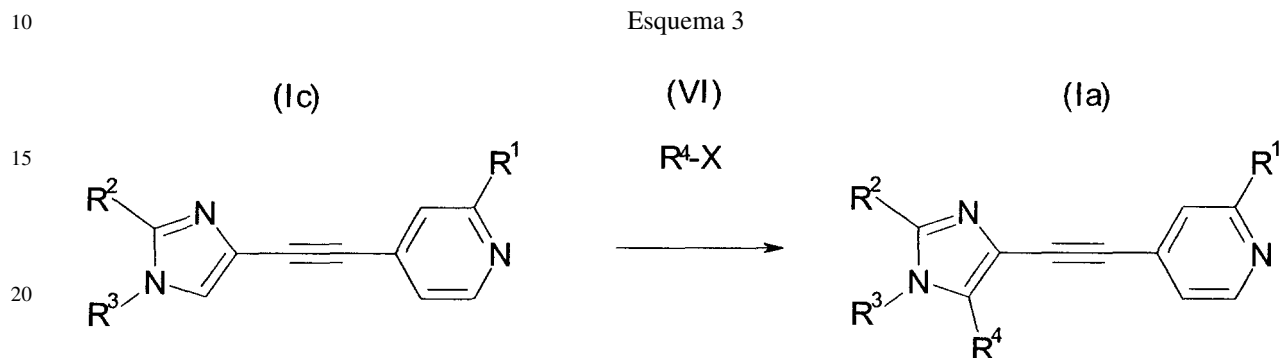
Solución 1: se mezclan en atmósfera de gas inerte (p.ej. argón) el compuesto de la fórmula IV, cuya obtención se describe en la sección de síntesis de productos intermedios (véase ejemplo C) y el compuesto de la fórmula V.

## ES 2 307 182 T3

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

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

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

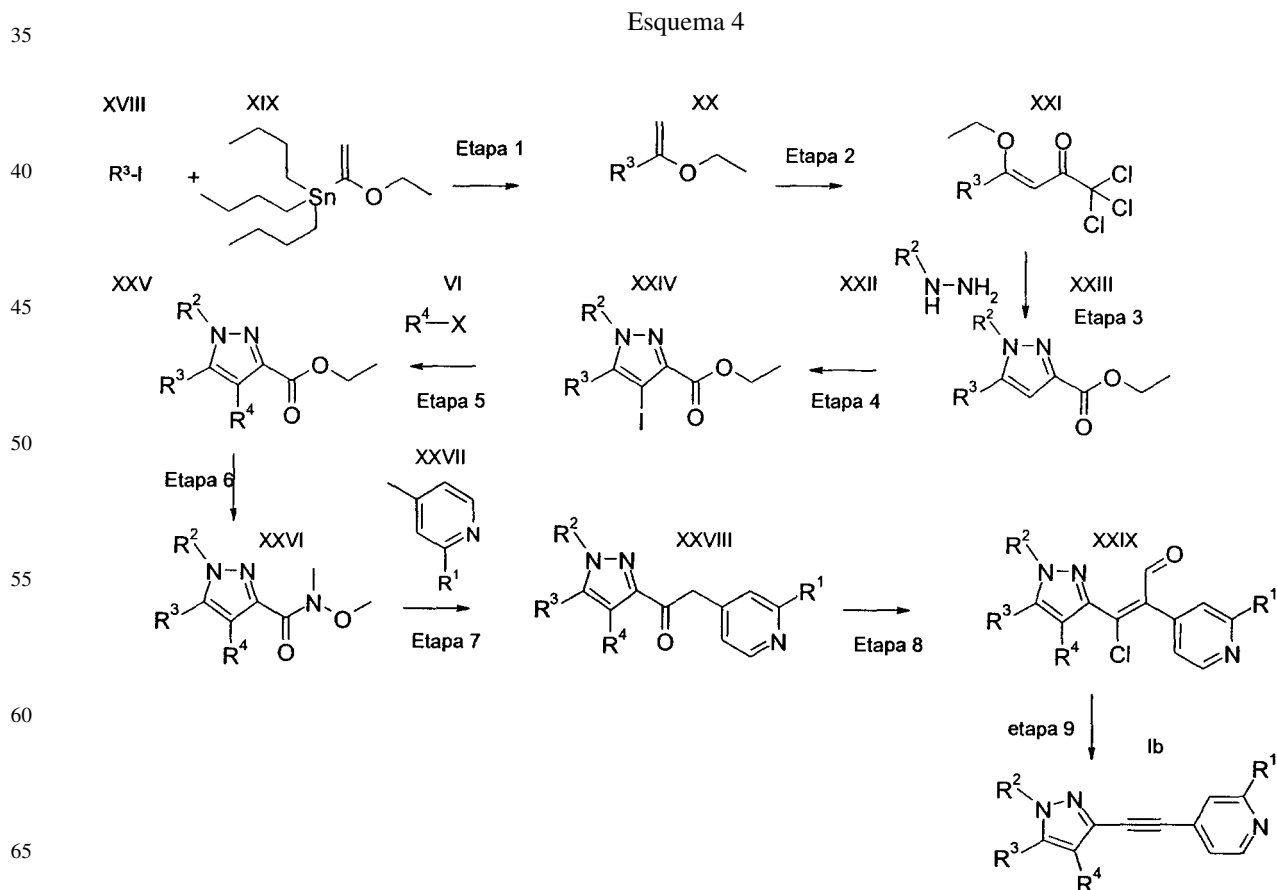


### Procedimiento general 3

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

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

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



## ES 2 307 182 T3

### Procedimiento general 4

En el esquema 4, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

5

#### Paso 1

##### *Compuesto de la fórmula XX*

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

15 Paso 2

##### *Compuesto de la fórmula XXI*

20 Se vierte una solución del compuesto de la fórmula XX (p.ej. en piridina) sobre cloruro de tricloroacetilo. Se obtiene el producto de la fórmula XXI mediante una purificación convencional.

#### Paso 3

25 *Compuesto de la fórmula XXIII*

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

30

#### Paso 4

##### *Compuesto de la fórmula XXIV*

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

#### Paso 5

40

##### *Compuesto de la fórmula XXV*

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

#### Paso 6

50 *Compuesto de la fórmula XXVI*

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

#### Paso 7

##### *Compuesto de la fórmula XXVIII*

60

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

65

Paso 8

*Compuesto de la fórmula XXIX*

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

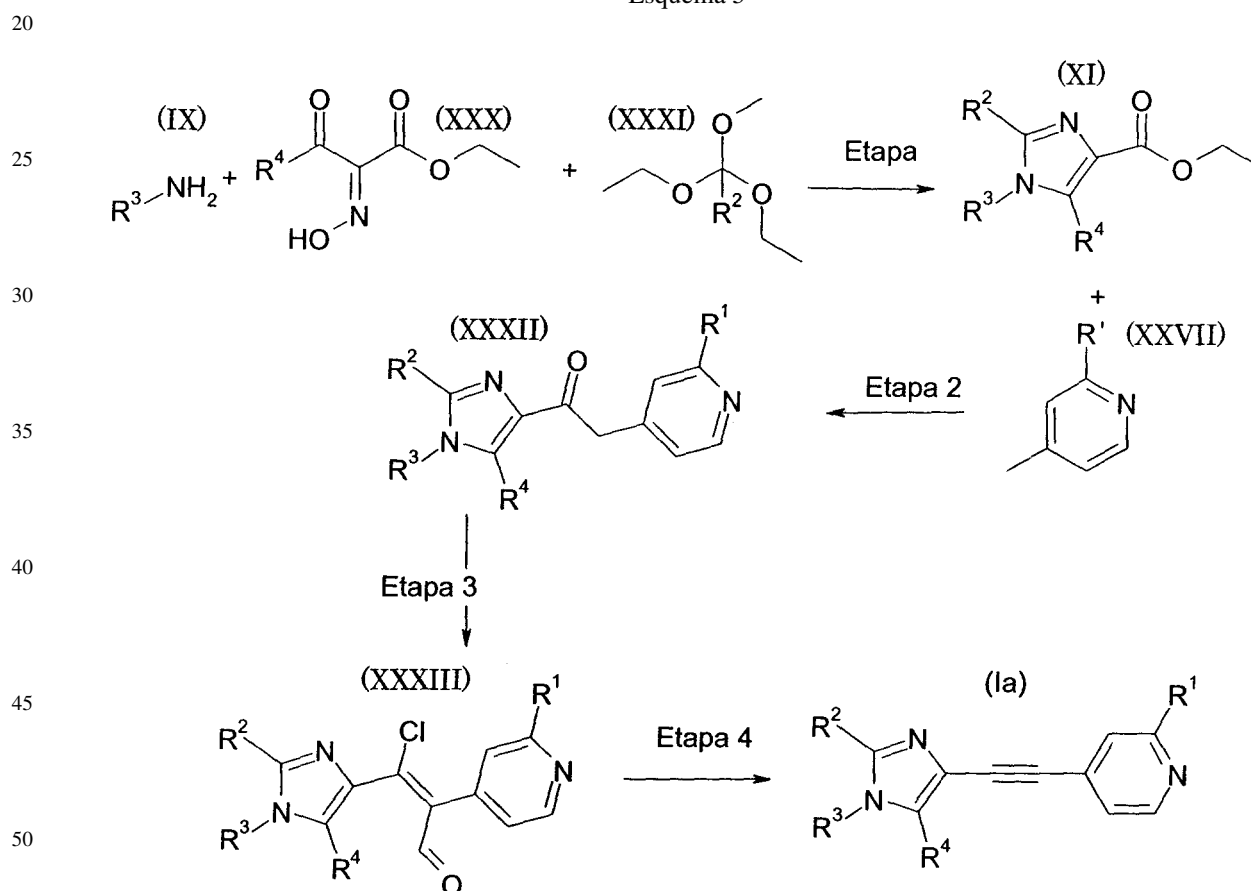
10 Paso 9

*Compuesto de la fórmula Ib*

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

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

Esquema 5



55 Procedimiento general 5

En el esquema 5, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

Paso 1

60 *Compuesto de la fórmula XI*

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

## ES 2 307 182 T3

### Paso 2

#### *Compuesto de la fórmula XXXII*

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

### 10 Paso 3

#### *Compuesto de la fórmula XXXIII*

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

### 20 Paso 4

#### *Compuesto de la fórmula Ib*

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

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

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib pueden obtenerse fácilmente con arreglo a métodos de por sí conocidos y tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se quiere convertir en una sal. Los ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son idóneos para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la fórmula I. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, aminas básicas o aminoácidos básicos son idóneos para la formación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos.

40 Tal como se ha mencionados anteriormente, los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas de receptores metabotrópicos de glutamato y pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5, por ejemplo los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, así como el dolor agudo y crónico. Los trastornos neurológicos tratables son por ejemplo la epilepsia, esquizofrenia, ansiedad (angustia), procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la corea de Huntington, el ALS, la esclerosis múltiple, la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones deficitarias de glutamato, p.ej. los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción al etanol, la adicción a la nicotina, las psicosis, la adicción a productos opiáceos, la ansiedad, vómitos, la discinesia y la depresión. Otras indicaciones tratables son la función cerebral restringida provocada por operaciones de "bypass" o trasplantes, riego sanguíneo pobre al cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia debida al embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son la protección contra la lesión o el fallo hepáticos inducidos por los fármacos o por enfermedad, la incontinencia urinaria, la obesidad, la X frágil o el autismo.

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

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

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

65 Storto, Marianna; De Grazia, Ugo; Knopf, Thomas; Canonico, Pier Luigi; Copani, Agata; Richelmi, Plinio; Nicoletti, Ferdinando; Vairetti, Mariapia. El bloqueo selectivo de los receptores metabotrópicos mGlu5 de glutamato protege los hepatocitos de la rata contra el daño hipóxico. *Hepatology (Philadelphia)* (2000), 31(3), 649-655.

## ES 2 307 182 T3

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

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

Para los ensayos de fijación se transfecta de modo transitorio el cDNA que codifica el receptor mGlu 5a humano a células EBNA aplicando el procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15, 1-13 (1998)]. Se almacenan los homogeneizados de membrana celular a -80°C hasta el día del ensayo, en el que se descongelan, se resuspenden y se politronizan en tampón de fijación 15 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 100 mM KCl, 25 mM CaCl<sub>2</sub>, 25 mM MgCl<sub>2</sub> de pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 20 µg de proteína/hoyo.

Se determinan las isotermas de saturación por adición de dos concentraciones de MPEP[H<sup>3</sup>] (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) a 4°C durante 1 h. Se realizan ensayos de competencia con una concentración fija de MPEP[H<sup>3</sup>] (2 nM) y se determinan los valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos ensayados empleando 11 concentraciones (0,3-10.000 nM). Las incubaciones se llevan a cabo a 4°C durante 1 h.

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

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

Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustan con arreglo a una ecuación lógica de cuatro parámetros, que da la IC<sub>50</sub> y el coeficiente de Hill empleando un programa informático (Xcel fit) de ajuste de curvas iterativo no lineal.

De los ensayos de fijación se dan los valores K<sub>i</sub> de los compuestos ensayados. El valor K<sub>i</sub> se define mediante la fórmula siguiente:

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

en la que los valores IC<sub>50</sub> son aquellas concentraciones de los compuestos ensayados que provocan una inhibición del 50% del radioligando competidor (MPEP[H<sup>3</sup>]). L es la concentración de radioligando empleada en el ensayo de fijación y el valor K<sub>d</sub> de radioligando se determina empíricamente para cada lote de membranas que se prepara.

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

<b>Ejemplo</b>	<b>K<sub>i</sub> (nM)</b>
<b>1</b>	39
<b>2</b>	40
<b>13</b>	14
<b>26</b>	6
<b>27</b>	42
<b>28</b>	211

## ES 2 307 182 T3

Los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

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

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otros principios activos terapéuticamente valiosos.

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

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

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

### Ejemplo 1

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

(Obtenido con arreglo al procedimiento general 3)

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

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

Se disuelve la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina (200 mg, 0,607 mmoles) en 10 ml de THF y se enfría a -75°C. Se añade la diisopropilamida de litio (0,45 ml, 0,91 mmoles) y se agita la mezcla durante 15 min a -75°C. Se añade yodometano (0,05 ml, 0,85 mmoles) y se continúa la agitación a -75°C durante 2 h. Se interrumpe la reacción con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con agua y acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, gradiente de 90:10 -> 20:80) y por recristalización en acetato de etilo. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido blanco (40 mg, 19%), EM: m/e = 326,5 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 2

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

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

## ES 2 307 182 T3

### Paso 1

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

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

### Paso 2

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

Se disuelve el 1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,5 g, 2 mmoles) en 15 ml de THF seco y se enfría a 0°C. Se añade por goteo el hidruro de litio y aluminio (2,0 ml, 1M en THF, 2 mmoles) y se agita durante 45 min a 0°C. Se interrumpe la reacción con 76 µl de agua, 76 µl de hidróxido sódico del 15% y 230 µl de agua. Se añade sulfato sódico, se agita durante 10 min, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (0,39 g, 92%), EM: m/e = 239,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Paso 3

#### *1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-carbaldehído*

Se disuelve el [1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il]-metanol (0,38 g, 1,6 mmoles) en 35 ml de diclorometano. Se añade el óxido de manganeso (IV) (1,38 g, 16 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante  
30 2 h. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite Speed Plus y se lava con diclorometano. Se evaporan los disolventes y se obtiene el compuesto deseado en forma de aceite amarillo (0,325 g, 86%), EM: m/e = 237,1 (M+H<sup>+</sup>).

### Paso 4

#### *1-(2,4-difluor-fenil)-4-etinil-2,5-dimetil-1H-imidazol*

Se disuelve el (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (0,37 g, 2 mmoles) en 20 ml de metanol. Se le añade carbonato potásico (0,38 g, 3 mmoles). Se añade por goteo una solución de 1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-carbaldehído (0,32 g, 1 mmol) en 5 ml de metanol a temperatura ambiente. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en 15 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo (15 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano / acetato de etilo, gradiente de 90:10 → 50:50) y se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (0,165 g, 52%), EM: m/e = 233,1 (M<sup>+</sup>).

### Paso 5

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

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

### Ejemplo 3

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

65 (Obtenido con arreglo al procedimiento general 1)

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

## ES 2 307 182 T3

### Ejemplo 4

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

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

### Ejemplo 5

10

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

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

### Ejemplo 6

20

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

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

### Ejemplo 7

25

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

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

### Ejemplo 8

40

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

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

### Ejemplo 9

50

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

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

### Ejemplo 10

55

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

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

### Ejemplo 11

65

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

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

## ES 2 307 182 T3

### Ejemplo 12

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

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

### Ejemplo 13

10

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

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

15

#### Paso 1

#### *2-metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol*

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

25

#### Paso 2

#### *4,5-diyodo-2-metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol*

30 Se agita durante una noche a 80°C una mezcla de 2-metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol (1,6 g, 7,1 mmoles), yodo (2,15 g, 8,5 mmoles), ácido yódico (0,75 g, 4,2 mmoles), 25 ml de ácido acético, 2,5 ml de ácido sulfúrico al 30% en agua y 4 ml de tetracloruro de carbono. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se decolora con una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 5% y se basifica hasta pH 9 con hidróxido sódico. Se añade agua y se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se recristaliza el producto en bruto en un poco de acetato de etilo y ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (1,05 g, 31%). EM: m/e = 479,0 (M<sup>+</sup>).

35

#### Paso 3

#### *4-yodo-2,5-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol*

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

50

#### Paso 4

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

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

60

Solución 2: se disuelven la trifenilfosfina (4 mg, < 0,1 mmoles), el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (21 mg, < 0,1 mmoles), el yoduro de cobre (I) (3 mg, < 0,1 mmoles) y la trietil-amina (0,1 ml, 0,71 mmoles) en 4 ml de THF seco. Se somete esta mezcla a vacío y se llena de nuevo con argón varias veces para eliminar el oxígeno de la solución.

65 Se calienta la solución 2 a 40°C y se le añade por goteo la solución 1. Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C y se le añade por goteo una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 0,7 ml, 0,7 mmoles). Seguidamente se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 h. Se recoge el residuo en 15 ml de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo (15 ml cada vez). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:1)

## ES 2 307 182 T3

y se recristaliza en un poco acetato de etilo y ciclohexano. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (95 mg, 51%), EM: m/e = 376,3 (M+H<sup>+</sup>).

### 5 Ejemplo 14

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

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

### Ejemplo 15

15

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

#### Paso 1

20

*5-metil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-piridina*

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

#### Paso 2

30

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

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

35

### Ejemplo 16

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

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

### Ejemplo 17

45

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

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

50

### Ejemplo 18

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

55

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

60

### Ejemplo 19

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

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

## ES 2 307 182 T3

### Ejemplo 20

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

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

### Ejemplo 21

10

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

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

15

### Ejemplo 22

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

20

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

### Ejemplo 23

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

25

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

30

### Ejemplo 24

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

35

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

40

### Ejemplo 25

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

45

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

### Ejemplo 26

50

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

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

55

#### Paso 1

*1-(1-etoxi-vinil)-4-fluor-benceno*

60

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

65

## ES 2 307 182 T3

### Paso 2

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

5 Se vierte una solución de 7,49 g de 1-(1-etoxi-vinil)-4-fluorobenceno en 3,6 ml de piridina a 0°C sobre 8,19 g de cloruro de tricloroacetilo. Se diluye la suspensión con 15 ml de cloruro de metileno seco y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra con vacío la suspensión resultante de color marrón oscuro, se filtra a través de una columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de heptano y acetato de etilo. Después de concentrar la mezcla se obtienen 28 g de un aceite marrón rojizo que se purifica de nuevo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 19:1 de heptano y acetato de etilo. Se utiliza el aceite marrón obtenido (10,15 g) directamente en el paso siguiente.

### Paso 3

#### *5-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

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

### Paso 4

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

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

### Paso 5

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

40 A una solución enfriada a -78°C de 4,06 g de 5-(4-fluor-fenil)-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en 80 ml de THF seco se le añaden por goteo 8,13 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en THF manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agita la solución durante 15 min a -75°C y se le añaden 1,4 ml de yoduro de metilo. Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min a -75°C y se deja calentar a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y salmuera. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto (3,15 g) por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 2:1). Se obtiene el producto deseado en forma de aceite amarillo (1,00 g, 35%), que solidifica en reposo. EM: m/e = 263,1 ([M+1]<sup>+</sup>).

### Paso 6

#### *Metoximetil-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico*

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

## ES 2 307 182 T3

### Paso 7

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

5 A 10 ml de THF seco, enfriado a -65°C, se le añaden 1,35 ml de una solución 2M de bis(trimetilsilil)amida sódica en THF. Seguidamente se añade por goteo una solución de 0,32 g de la 2-cloro-4-metilo piridina en 1 ml de THF seco manteniendo la temperatura en -70°C durante 30 min. A continuación se añade por goteo una solución de 0,50 g de metoximetil-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico en 5 ml de THF seco durante un período de 10 min manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Se agita la solución a -60°C durante 2h y después  
10 se deja calentar a 0°C y se agita durante 20 min a esta temperatura. Se añaden por goteo 0,31 ml de ácido acético a -50°C y se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto (0,67 g, aceite  
15 forma de sólido blanco (0,27 g, 70%), EM: m/e = 344,0 ([M+1]+).

### Paso 8

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

20 A 15 ml de cloruro de metileno seco, enfriado a 0°C, se les añaden 0,34 ml de cloruro de clorometileno-dimetilimidio. A continuación se añade una solución de 0,35 g de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-1-[5-(4-fluor-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il]-etanona en 6 ml de cloruro de metileno seco a 0°C durante un período de 5 min. Se agita la suspensión amarilla durante 2,5 h a 0°C y después se diluye con 20 ml de cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con una  
25 solución saturada de bicarbonato y agua, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se utiliza el producto en bruto (0,42 g, sólido ligeramente amarillo) directamente en el paso siguiente. EM: m/e = 389,1 (M+).

### Paso 9

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

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

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

### Ejemplo 27

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

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

### Paso 1

#### *5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído*

55 Se disuelve la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina (2,0 g, 6,42 mmoles) en 50 ml de THF y se enfría a -70°C. Se añade la diisopropilamida de litio 2M/THF (4,8 ml, 9,6 mmoles) y se agita la mezcla durante 15 min a -70°C. Se añade la dimetilformamida (0,69 ml, 9,0 mmoles) y se continúa la agitación a -70°C durante 3 h. Se interrumpe la reacción con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae la mezcla reaccionante con agua y acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:2). Se obtiene el  
compuesto deseado en forma de sólido amarillo (220 mg, 10%), EM: m/e = 340,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Paso 2

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

65 A una solución de 100 mg (0,29 mmoles) del 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-carbaldehído en 3 ml de cloruro de metileno seco se le añaden 125 mg (0,775 mmoles) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 d. Se interrumpe la reacción con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con agua y cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (hep-

## ES 2 307 182 T3

tano/acetato de etilo 1:1). Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (47 mg, 44%), EM: m/e = 362,1 (M+H<sup>+</sup>).

### 5 Ejemplo 28

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

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

15

### Ejemplo 29

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

20

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

#### Paso 1

25

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

30

Se agitan a 75°C el 2-hidroxiimino-3-oxobutanoato de etilo (1,67 g, 10,5 mmoles) (ejemplo C), la 3-trifluormetil-4-metoxianilina (2,0 g, 10,5 mmoles) y el p-toluenosulfonato de piridinio (0,13 g, 0,52 mmoles) en tolueno (15 ml) durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación con vacío a 40°C. Se disuelve el residuo en ortoacetato de trietilo (14,3 ml, 78 mmoles) y se añaden el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,1 g, 0,52 mmoles) y paladio sobre carbón (0,6 g). Se agita la mezcla reaccionante durante 4 h en atmósfera de hidrógeno. Se filtra la suspensión oscura y se concentra a sequedad. Se recrystaliza el producto en bruto a 0°C en TBME y n-heptano. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (1,28 g, 36%), EM: m/e = 343,1 (M+H<sup>+</sup>).

35

#### Paso 2

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

40

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

45

#### Paso 3

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

50

Se vierte por goteo una solución de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-1-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il]-etanona (0,8 g, 1,9 mmoles) en 8 ml de diclorometano sobre una suspensión enfriada (0°C) de cloruro de clorometileno-dimetiliminio (0,6 g, 4,7 mmoles) en 4 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con 10 ml de agua y se basifica con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH 8. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 100 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con agua, se reúnen y se secan con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente y se utiliza el producto en bruto [(0,9 g, 100%), EM: m/e = 470,3 (M+H<sup>+</sup>)] sin más purificación para el paso siguiente.

55

#### Paso 4

60

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

65

Se vierte por goteo una solución de 3-cloro-2-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[1-(4-metoxi-3-trifluormetil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il]-propenal (0,9 g, 1,9 mmoles) en 8 ml de THF sobre una suspensión enfriada (0°C) de tert-butóxido potásico (0,47 g, 4,2 mmoles) en 4 ml de THF y agua (0,04 ml, 2,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante ligeramente marrón a 0°C durante 1 h. Se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo, una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo

## ES 2 307 182 T3

lo 90:10 -> 0:100), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (0,15 g, 19%), EM: m/e = 406,2 (M+H+).

### 5 Ejemplo 30

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

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

### Ejemplo 31

15 *2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina*

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

### Ejemplo 32

25 *2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina*

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

### Ejemplo 33

35 *3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina*

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

### 40 Ejemplo 34

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

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

### Ejemplo 35

55 *2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina*

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

### Ejemplo 36

65 *2-cloro-4-[1-(2-fluor-4-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina*

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

## ES 2 307 182 T3

### Ejemplo 37

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

- 5 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
10 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
15 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
20 2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina; y  
25 2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

### *Síntesis de productos intermedios*

#### Ejemplo A

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

En este ejemplo de compuesto de la fórmula X, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son, ambos, metilo. Sin embargo, es obvio que cualquier experto en la materia sería capaz de obtener otros compuestos de la fórmula X, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> sean diferentes de metilo aplicando el método del ejemplo siguiente:

##### Paso 1

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

Se mezclan la N-acetilglicina (10,0 g, 85,4 mmoles) y el oxiclورو de fósforo (19,6 ml, 213,5 mmoles) y se enfrían a 5°C. Se les añade lentamente por goteo la N',N-dimetilacetamida (19,7 ml, 213,5 mmoles) durante 30 min a 5-10°C (¡reacción exotérmica!). Se agita la mezcla reaccionante a 45°C durante 2 h y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade diclorometano (35 ml) y se vierte la mezcla sobre 200 ml de agua-hielo. Se ajusta el pH a 8 con hidróxido amónico y se extrae la mezcla dos veces con 50 ml de diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con 30 ml de agua, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo) y se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (7,40 g, 51%), EM: m/e = 169,2 (M+H+).

##### Paso 2

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

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

#### Ejemplo B

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

En este ejemplo de compuesto XIX, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>4</sup> es metilo y X es cloro. Sin embargo es obvio que cualquier experto en la materia sería capaz de obtener otros compuestos de la fórmula XIX, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> sean distintos de metilo y X sea diferente de cloro, aplicando el método que se describe en el siguiente ejemplo:

## ES 2 307 182 T3

Se suspende el 2,4-dimetilimidazol (5,0 g, 52 mmoles) en 100 ml de acetonitrilo y se le añade N-yodosuccinimida (14,0 g, 62,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 horas, después se concentra y se decolora con una solución sat. de NaHSO<sub>3</sub>. Se añade agua y se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (diclorometano/metanol 9:1). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (5,10 g, 44%), EM: m/e = 223,0 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo C

#### *2-hidroxiimino-3-oxobutanoato de etilo*

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

### Ejemplo D

#### *3,5-difluor-4-metoxianilina*

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

### Ejemplo E

#### *4-metoxi-3-trifluormetoxianilina*

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

### Ejemplo F

#### *3-metoxi-4-trifluormetoxianilina*

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

### Ejemplo G

#### *4-fluor-2-trifluormetoxianilina*

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

### Ejemplo H

#### *2-fluor-4-trifluormetoxianilina*

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

## ES 2 307 182 T3

### *Preparación de las composiciones farmacéuticas*

#### Ejemplo I

5 Se fabrican comprimidos de la composición siguiente por un método convencional:

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

#### Ejemplo II

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

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

55

60

65

## ES 2 307 182 T3

### Ejemplo III

Se pueden fabricar cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/Capsule</u>
5	
ingrediente activo	50
10	
lactosa cristalina	60
celulosa microcristalina	34
15	
talco	5
estearato magnésico	1
20	
peso envasado en la cápsula	<u>150</u>

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

30

35

40

45

50

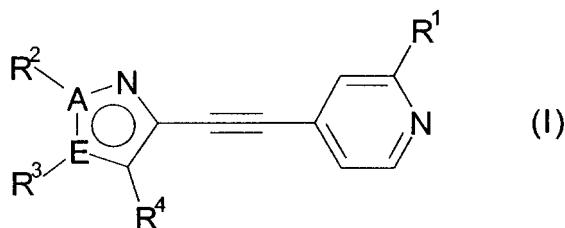
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general



15 en la que

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

20  $R^1$  es halógeno o ciano;

$R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$ ;

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

25 uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquilo, haloalquilo  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , ciano,  $NR'R''$  o por

1-morfolinilo, o por

30 1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por  $(CH_2)_{0,1}OR$ , o por

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

35 1,1-dioxo-tiomorfolinilo o por

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

en donde el heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o mas heteroátomos elegido entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

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

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

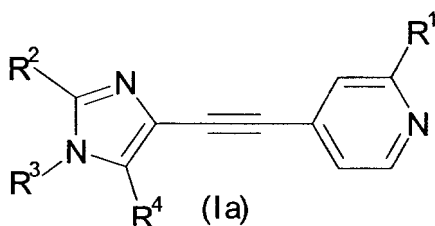
45  $n$  es 1 ó 2;

$R^4$  es  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , o  $C(O)H$ ,  $CH_2R^5$  en la que  $R^5$  es hidrógeno, OH, alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50

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

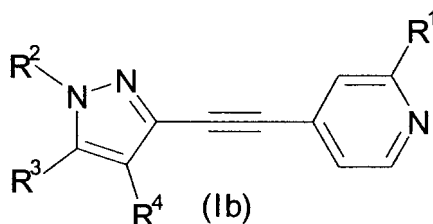


65

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

## ES 2 307 182 T3

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula Ib:



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

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

20  $R^1$  es halógeno;

$R^2$  es metilo o i-propilo;

25  $R^3$  se elige entre fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo que pueden estar sustituidos por uno o varios cloro, flúor, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , ciano, haloalquilo  $C_1$ - $C_6$ , haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$  o cicloalquilo; y

$R^4$  es  $CHF_2$ ;  $CH_2R^5$  en el que  $R^5$  es hidrógeno, OH o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 5. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 2, en la que  $R^3$  es heteroarilo sin sustituir o sustituido y en la que los sustituyentes se eligen entre cloro, flúor,  $CF_3$  y alquilo  $C_1$ - $C_6$ .

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

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

40 2-cloro-5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-piridina;

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

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

45 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-piridina;

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

50 3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina.

55 7. Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 2, en la que  $R^3$  es arilo, sustituido por uno o varios cloro, flúor,  $CF_3$ , alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3O$  o 1-morfolinilo.

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

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

60 2-cloro-4-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

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

65 2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;

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

## ES 2 307 182 T3

2-cloro-4-(2,5-dimetil-1-p-tolil-1H-imidazol-4-iletinil)-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
5 2-cloro-4-[1-(3-fluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
10 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
15 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(4-cloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
20 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
25 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[5-difluorometil-1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-3-(4-fluor-fenil)-2-metil-3H-imidazol-4-il]-metanol;  
30 2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
35 2-cloro-4-[1-(4-metoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
40 4-{3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-5-fluor-fenil}-morfolina;  
2-cloro-4-[1-(4-fluor-2-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(2-fluor-4-trifluorometoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
45 2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[2,5-dimetil-1-(3-metil-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
50 2-cloro-4-[1-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
55 2-cloro-4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metil-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina;  
60 2-cloro-4-[1-(3-cloro-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina; y  
2-cloro-4-[1-(3-fluor-5-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

65 9. Un compuesto de la fórmula Ib según la reivindicación 3, en la que en la que R<sup>3</sup> es arilo sustituido por uno o varios flúor.

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

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



con un compuesto de la fórmula III



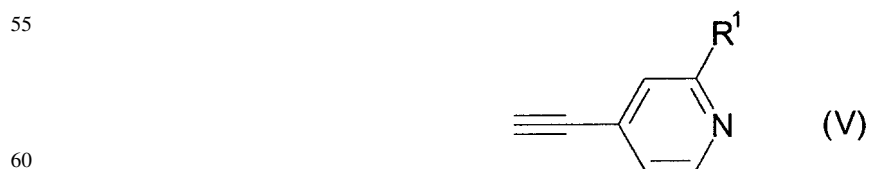
30 con el fin de obtener el compuesto de la fórmula Ia;

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

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



con un compuesto de la fórmula V



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

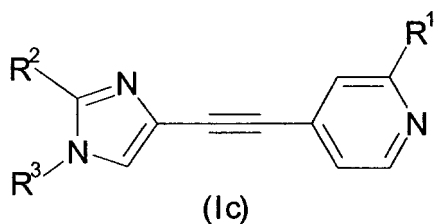
65 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno y, si se desea, en convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

ES 2 307 182 T3

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

5

10



15

con un compuesto de la fórmula VI



(VI)

20

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

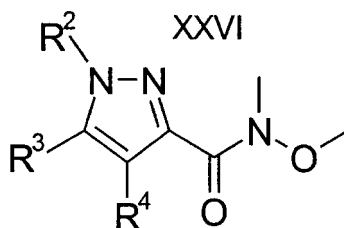
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno y, si se desea, en convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25

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

30

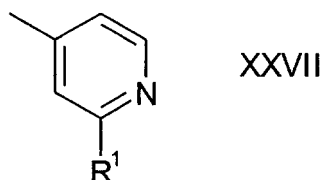
35



40

con un compuesto de la fórmula XXVII

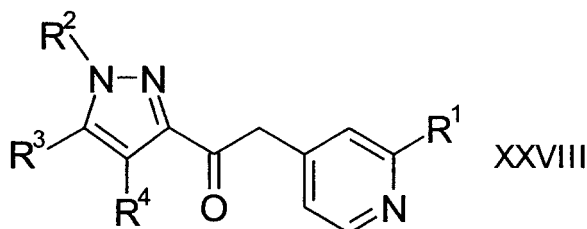
45



50

con el fin de obtener un compuesto de la fórmula XXVIII

55



60

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

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

65

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

## ES 2 307 182 T3

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

5

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

18. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 así como su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos crónicos y agudos, trastornos cognitivos, deficits de memoria, dolor agudo y crónico, epilepsia, esquizofrenia, ansiedad, procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción al etanol, la adicción a la nicotina, las psicosis, la adicción a productos opiáceos, la ansiedad, vómitos, la discinesia y la depresión, la función cerebral restringida provocada por operaciones de "bypass", riego sanguíneo pobre al cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia debida al embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia, daño hepático, fallos inducidos por fármacos o por enfermedad, la obesidad, la X frágil o el autismo y la incontinencia urinaria.

25

30

35

40

45

50

55

60

65