



No. 12-068169- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 16:07:10

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 132



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE ETINILO".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **25 ABR 2012**

(FORMA P 10)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

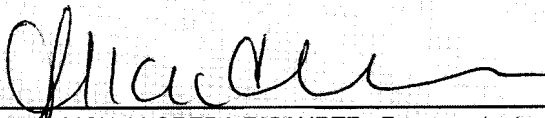


No. 12-068169- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 16:07:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2010/069593	Fecha 14/12/10
	Publicación Internacional No.	WO 2011/073172 A1	Fecha 23/06/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION: DERIVADOS DE ETINILO.		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
	C07D 471/04		
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
4.	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
	CIUDAD	Basilea	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O Suiza
	PAÍS DE RESIDENCIA	Suiza	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	GREEN	Luke	Reino Unido
2.	GUBA	Wolfgang	Alemania
3.	JAESCHKE	Georg	Alemania
4.	JOLIDON	Synese	Suiza
5.	LINDEMANN	Lothar	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1.	Suiza		Basilea Oetlingerstrasse 52, CH-4057 Basilea, Suiza.
2.	Alemania		Muellheim Am Ruettacker 3, 79379 Muellheim, Alemania.
3.	Suiza		Basilea Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basilea, Suiza.
4.	Suiza		Blauen Stutzhalde, CH-4223 Blauen, Suiza.
5.	Suiza		Basilea Jungstrasse 44, CH-4056 Basilea, Suiza.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P. 53.215
	DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
	CIUDAD	Bogotá	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
	PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. Oficina Europea de Patentes (OEP)		CÓDIGO PAÍS EP	(31) NÚMERO 09179719.1	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 17/12/09
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0037226	Fecha 17 de Abril de 2012	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitório)</i>			
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 67 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 17 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☐ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN		
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. STADLER		Heinz	Suiza	
7. VIEIRA		Eric	Suiza	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. Dornacherstrasse 154, CH-4053 Basilea, Suiza.		Basilea		Suiza
7. Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Suiza.		Frenkendorf		Suiza
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				

**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE
PATENTABILIDAD)**

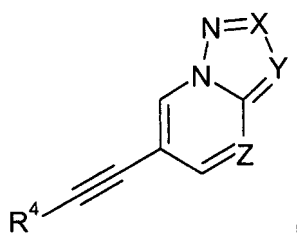
Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

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

- 1 -

DERIVADOS DE ETINILO

La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula



5 en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

Z es CH o N;

10 R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

15 R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

20 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5).

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

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro y desempeña un rol único en un gran número de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber, los receptores ionotrópicos, está formado por canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores de glutamato metabotrópico (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal y además pertenecen al grupo de receptores asociados con la proteína G.

Actualmente se conocen ocho componentes diferentes de estos mGluR y algunos de ellos tienen además subtipos. En función de su homología de secuencia, mecanismos de transducción de señales y selectividad de agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en los tres subgrupos siguientes:

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

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

Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA,

la lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

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 ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (Expert Opin. Ther. Patents 12(12), 1845–1852, 2002, doi:10.1517/ 13543776,12,12,1845).

Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos consiste en identificar compuestos que actúen por un mecanismo alostérico, modulando el receptor fijándolo sobre un sitio diferente del sitio de fijación ortostérico muy conservado. Los moduladores alostéricos positivos del mGluR5 han aparecido en fecha recientes como nuevas entidades farmacéuticas que ofrece esta atractiva alternativa. Los moduladores alostéricos positivos se han descrito por ejemplo en WO 2008/151184, WO 2006/048771, WO 2006/129199 y WO 2005/044797 y en Molecular Pharmacology 40, 333–336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 313(1), 199–206, 2005.

Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que por sí mismos no activan directamente a los receptores, pero potencian de forma acusada las respuestas estimuladas por los agonistas, aumenta la potencia y la eficacia máxima.

La fijación de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista de sitio de glutamato en su sitio de fijación N-terminal extracelular. La modulación alostérica positiva es, pues, un mecanismo atractivo para intensificar la activación del

receptor fisiológico apropiado. Hay escasez de moduladores alostéricos positivos selectivos del receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 carecen normalmente de una solubilidad acuosa satisfactoria y presentan una biodisponibilidad oral pobre. Sigue habiendo, pues, demanda de compuestos
5 que superen estos inconvenientes y que proporcionen de modo eficaz moduladores alostéricos positivos selectivos del receptor mGluR5.

Los compuestos de la fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos en relación con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5.

10 Las indicaciones especialmente preferidas de los compuestos que son moduladores alostéricos positivos son la esquizofrenia y el conocimiento.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a estos compuestos en su condición de sustancias farmacéuticamente activas, a los procesos para su obtención así como a
15 su utilización para el tratamiento o la prevención de trastornos, en relación con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5, como son la esquizofrenia y el conocimiento y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I.

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

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo hidrocarburo saturado, es decir alifático, que incluye una cadena carbonada lineal o ramificada de 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" son metilo, etilo,
25 n-propilo, isopropilo y tert-butilo.

El término "alcoxi" indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo inferior ya definido antes.

El término "etinilo" indica un grupo $-C\equiv C-$.

El término "hidroxialquilo inferior" indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo.

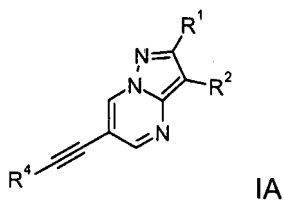
El término "cicloalquilo inferior" indica un anillo carbonado saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo el ciclopropilo, clobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "heterocicloalquilo" indica un anillo carbonado saturado, en el que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por oxígeno o nitrógeno, un heteroátomo preferido es el O. Los ejemplos de estos anillos son el tetrahidropiran-2-, -3- o -4-ilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

El término "un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno" incluye a los siguientes anillos aromáticos: fenilo, 2-, 3- o 4-piridinilo o pirimidinilo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" abarca a las sales de ácido inorgánicos u orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y es C-R² y Z es N,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

Los siguientes compuestos se ajustan a la fórmula IA:

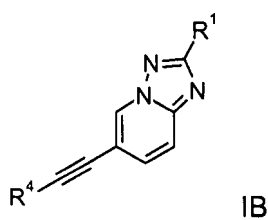
- 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 15 6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 20 6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 25 2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-m-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

- 7 -

- 2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 5 2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina
 2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 10 6-feniletinil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol
 2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo
 15 3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina o
 2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula

- 20 IB, en la que X es C-R¹, Y es N y Z es CH,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

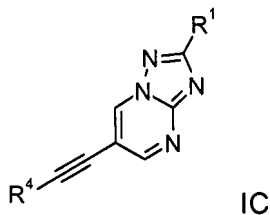
Los siguientes compuestos se ajustan a la fórmula IB:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina o

2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y y Z son N.



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

5 Los siguientes compuestos se ajustan a la fórmula IC:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina

10 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina

2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina

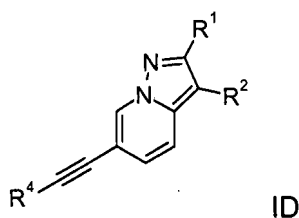
2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina

6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

15 6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina o

6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es C-R² y Z es CH.



20 en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

- 10 -

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxil o alcoxi;

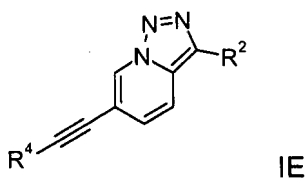
R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

- 5 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

Los siguientes compuestos se ajustan a la fórmula ID:

- 10 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina o
2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que X es N, Y es C-R² y Z es CH.



- 15 en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

- 20 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

El siguiente compuesto se ajusta a la fórmula IE:

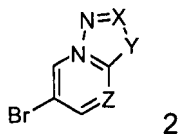
- 25 6-feniletinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis convergentes o sucesivos. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas de 1 a 6. Los expertos en química orgánica ya conocen los requisitos para llevar a
5 cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

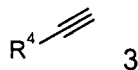
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para los pasos de
10 reacción individuales. El orden de las reacciones no se limita a los descritos en los esquemas, sino que en función de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden
15 obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias que se citan en la descripción o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de química orgánica.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica, por
20 ejemplo por las variantes de proceso descritas a continuación, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 2

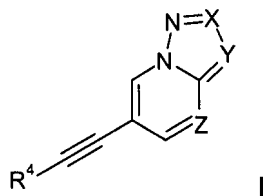


con un aril-acetileno apropiado de la fórmula 3



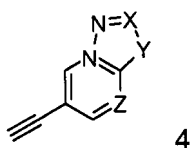
- 12 -

para formar un compuesto de la fórmula I



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4

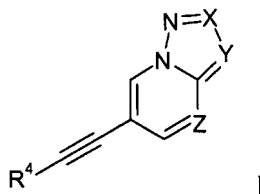


5

con un compuesto de la fórmula 5

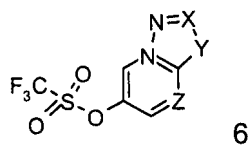
R^4 -hal 5

para formar un compuesto de la fórmula I



10 en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente y hal es halógeno, elegido entre Cl, Br e I,

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 6

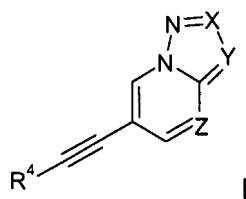


con un aril-acetileno apropiado de la fórmula 3



15

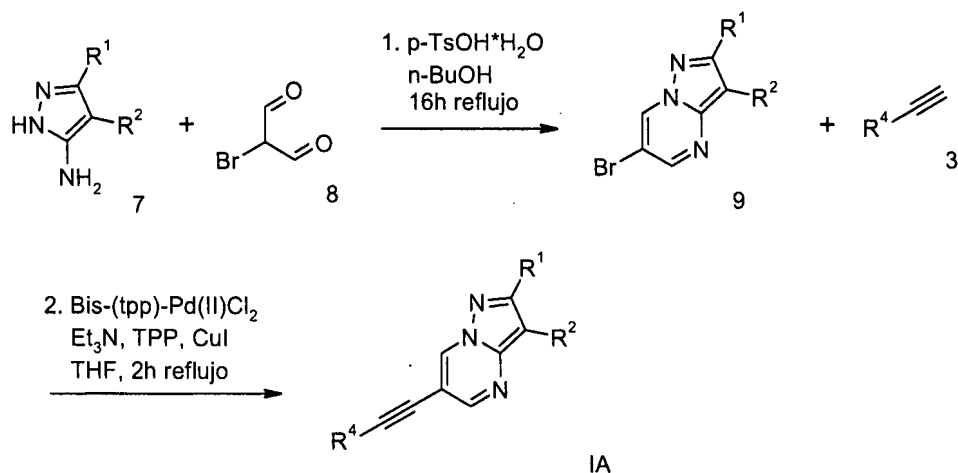
para formar un compuesto de la fórmula I



en la que sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

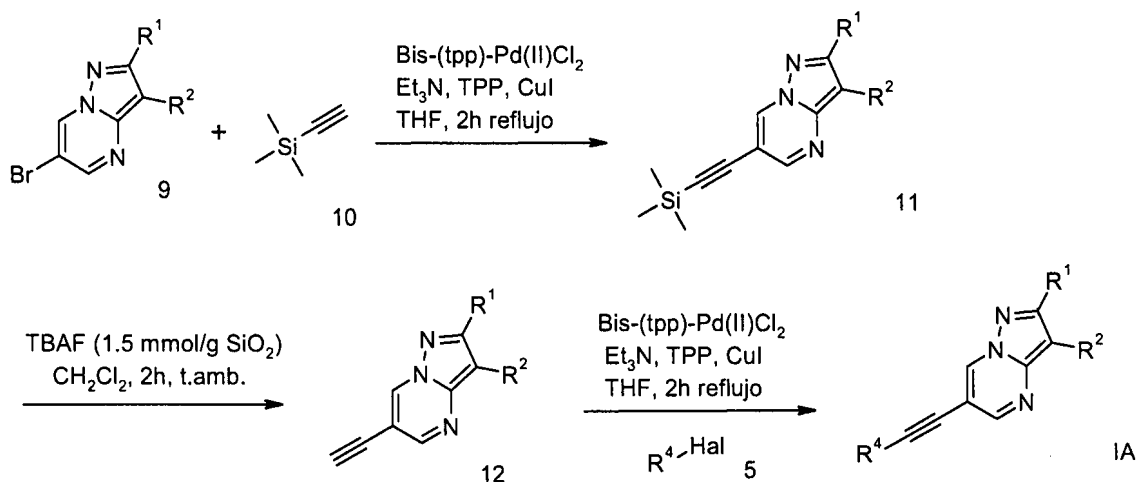
- 5 La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe con más detalle en los esquemas de 1 a 10 y en los ejemplos 1-51.

Esquema 1



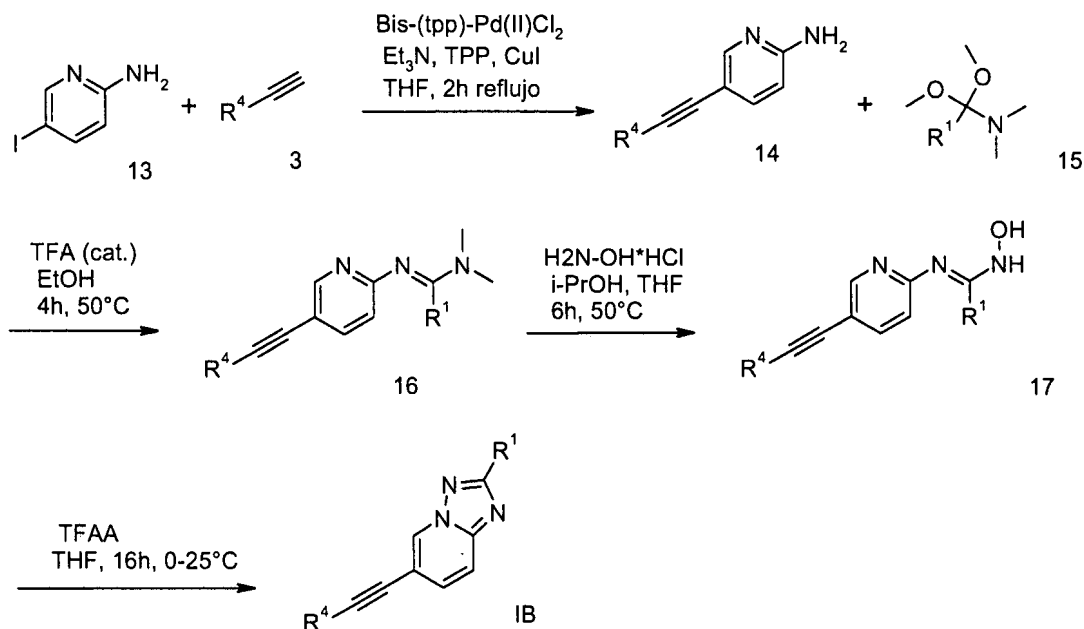
- Puede obtenerse la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina de la fórmula IA por condensación de una 2-H-pirazol-3-il-amina 7 oportunamente sustituida y el bromomalonaldehído 8 con ácido para-toluenosulfónico monohidratado, en un disolvente del tipo n-butanol, formándose el correspondiente derivado 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina 9. Por condensación de Sonogashira del derivado 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina 9 con un aril-acetileno 3 adecuadamente sustituido se obtiene la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IA (esquema 1).

Esquema 2



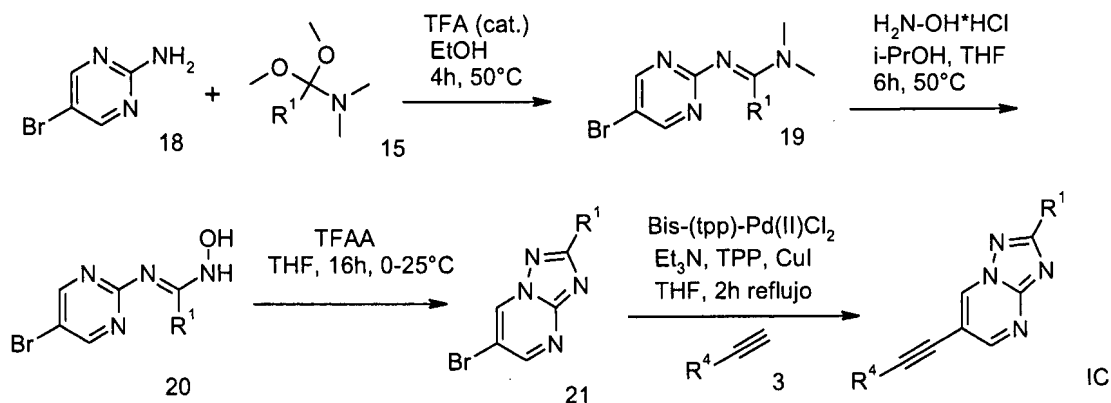
Como alternativa, puede hacerse reaccionar el compuesto intermedio 9 en una condensación de Sonogashira con el trimetilsilil-acetileno 10 para formar el derivado 6-trimetil-silaniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina 11. Por desprotección del grupo sililo con fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 mmoles sobre gel de sílice) en un disolvente del tipo diclorometano se obtiene el correspondiente derivado etinilo 12. Por condensación de Sonogashira del 12 con un halogenuro de arilo adecuadamente sustituido se obtiene la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula 1A (esquema 2). Como alternativa, este orden de reacciones puede aplicarse para la condensación del derivado de trimetilsilanilo 11 con un halogenuro de arilo apropiadamente sustituido en las condiciones de condensación de Sonogashira y la adición simultánea de fluoruro de tetrabutilamonio, que realiza la desprotección del sililo "in situ".

Esquema 3



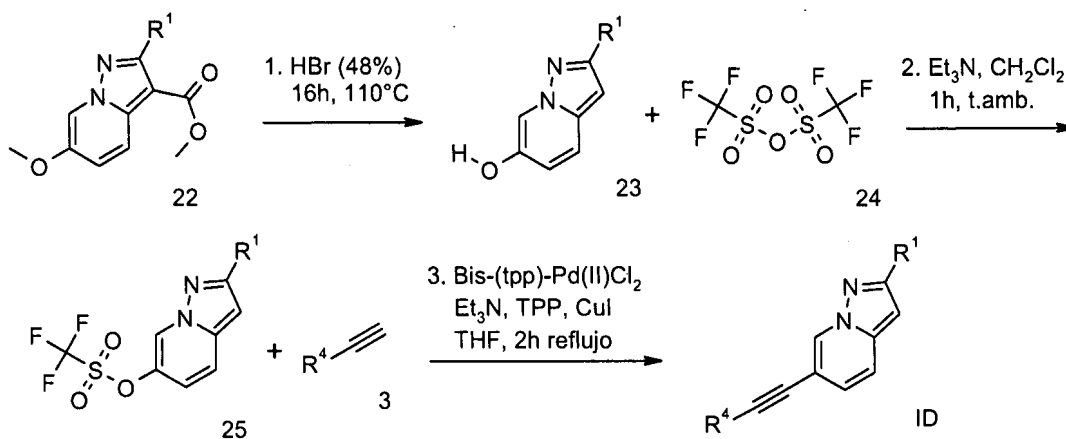
- Puede sintetizarse una 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de la fórmula
- 5 IB por una condensación de Sonogashira de un aril-acetileno 3 con la 2-amino-5-yodopiridina 13, generándose el correspondiente derivado de 5-etinil-piridin-2-ilamina 14. Por reacción del 14 con una (1,1-dimetoxi-alquil)-dimetil-amina 15 en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético y un disolvente del tipo etanol se obtiene la correspondiente amidina 16, que se trata con el
- 10 clorhidrato de la hidroxilamina en un disolvente del tipo i-PrOH:THF (5:1, v/v) para obtener la N-hidroxi-amidina deseada 17. Se cicla este compuesto con anhídrido trifluoracético en un disolvente del tipo THF, obteniéndose la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula IB (esquema 3).

Esquema 4



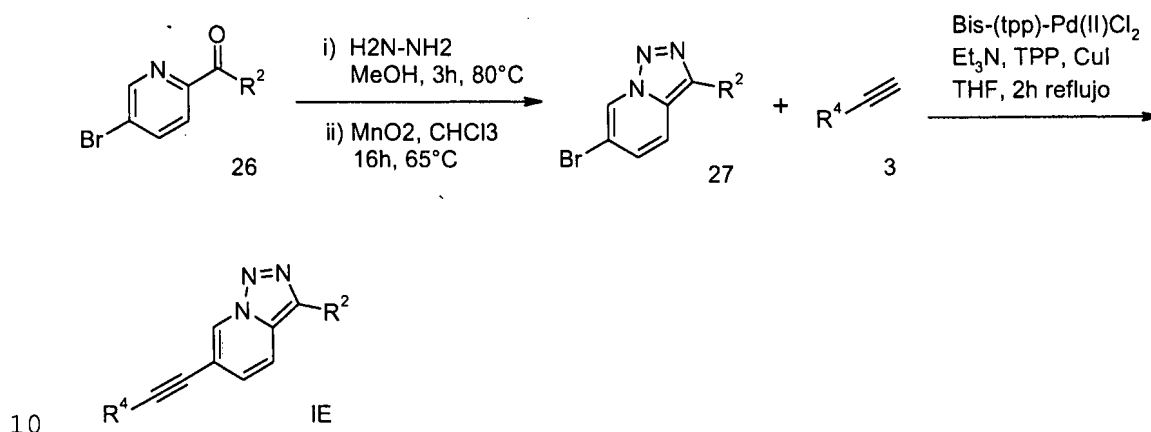
- Puede sintetizarse una 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina de la fórmula
- 5 la IC de modo similar haciendo reaccionar la 2-amino-5-bromopirimidina 18 con una (1,1-dimetoxi-alkil)-dimetil-amina 15 en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético y un disolvente del tipo etanol, formándose la correspondiente amidina 19, que se trata con el clorhidrato de la hidroxilamina en un disolvente del tipo i-PrOH:THF (5:1, v/v), generándose la N-hidroxi-amidina 20.
- 10 Se cicla este compuesto con anhídrido trifluoracético en un disolvente del tipo THF, obteniéndose la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IC (esquema 4).

Esquema 5



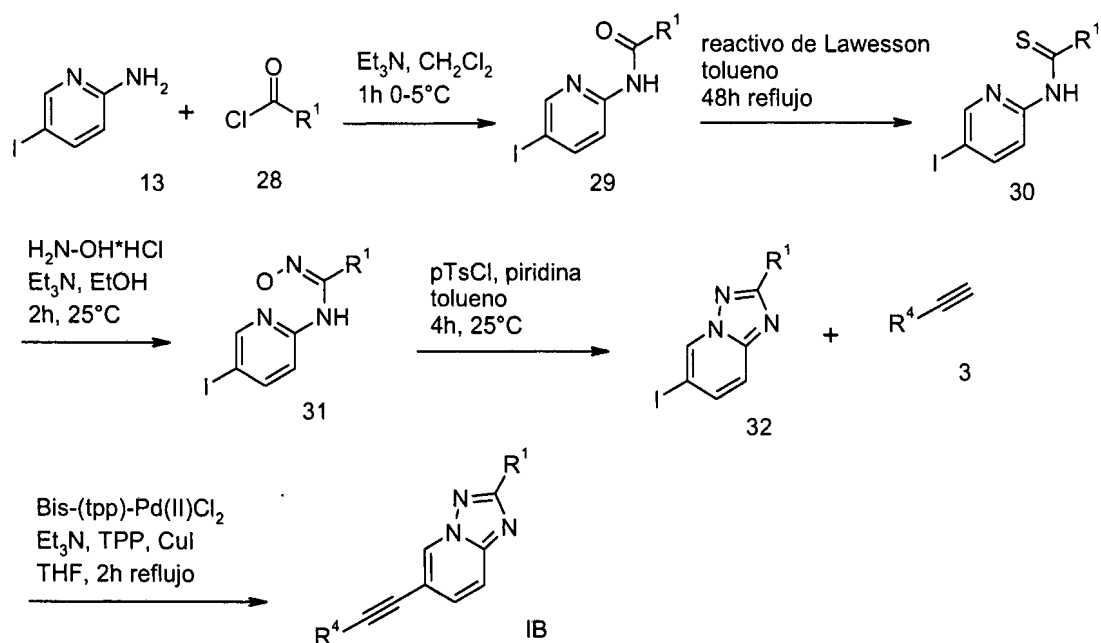
Puede sintetizarse la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]piridina de la fórmula ID por descarboxilación del éster de un ácido 6-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico adecuadamente sustituido 22 con ácido bromhídrico, formándose el correspondiente derivado del pirazolo[1,5-a]piridin-6-ol 23, que se convierte en el derivado triflato 25 empleando el anhídrido trifluormetanosulfónico 24 y una base del tipo trietilamina en un disolvente del tipo diclorometano. Por condensación de Sonogashira del 25 con un aril-acetileno de la fórmula 3 se obtiene la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula ID (esquema 5).

Esquema 6



Puede sintetizarse la 6-etinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina de la fórmula IE por condensación de una 5-halo-piridina-aldehído o -cetona 26 adecuadamente sustituida con una hidrazina en un disolvente del tipo metanol y posterior oxidación con un agente oxidante, por ejemplo el dióxido de manganeso, formándose el correspondiente derivado de la 6-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 27. Por condensación de Sonogashira del 27 con un aril-acetileno 3 se obtiene la 6-etinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula IE (esquema 6).

Esquema 7



Se puede sintetizar la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de la fórmula IB

5 por reacción de la 2-amino-5-yodopiridina 13 con un cloruro de ácido apropiada-

mente sustituido 28 en presencia de una base del tipo Et_3N en un disolvente del

tipo diclorometano, generándose la correspondiente N-(5-yodo-piridin-2-il)-amida

29. Por reacción del 29 con el reactivo de Lawesson en un disolvente del tipo

tolueno se obtiene la correspondiente tioamida 30. Por reacción de la 30 con el

10 clorhidrato de la hidroxilamina y una base del tipo Et_3N en un disolvente del tipo

EtOH se forma la correspondiente hidroxiamidina 31, que se trata con $p\text{-TsCl}$ y

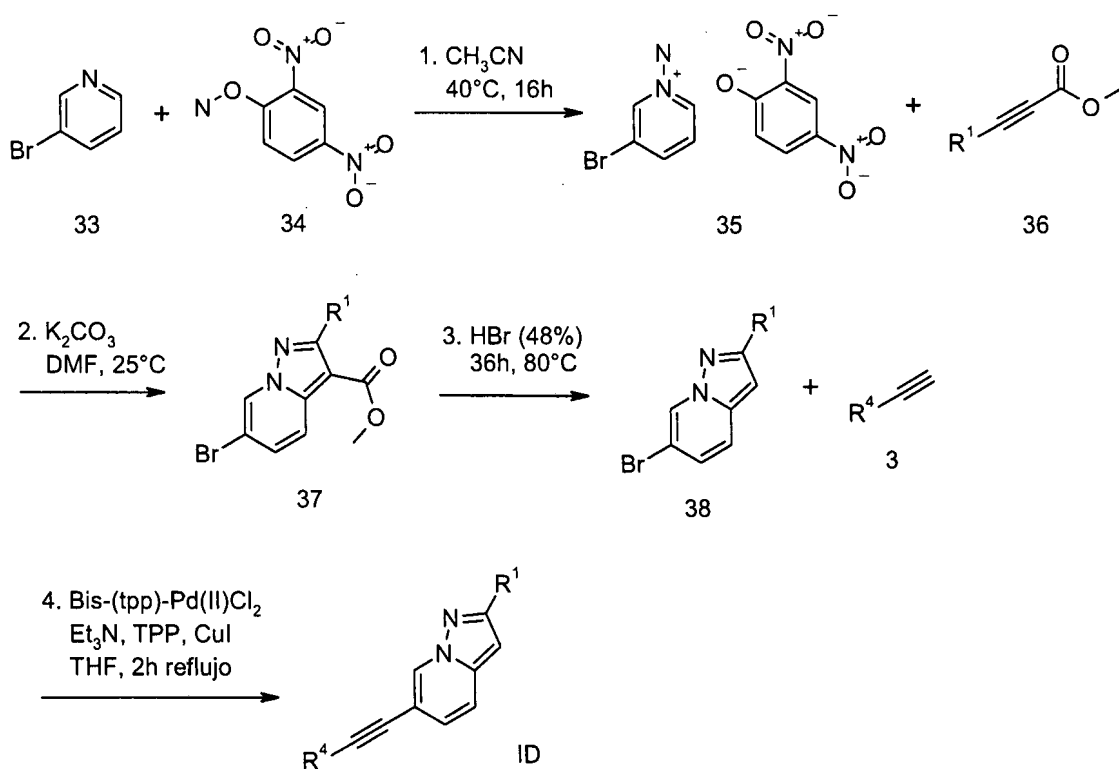
piridina en un disolvente del tipo tolueno, generándose la 6-yodo-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina deseada 32. Por condensación de Sonogashira del

compuesto 27 con un aril-acetileno adecuadamente sustituido 3 se obtiene la 6-

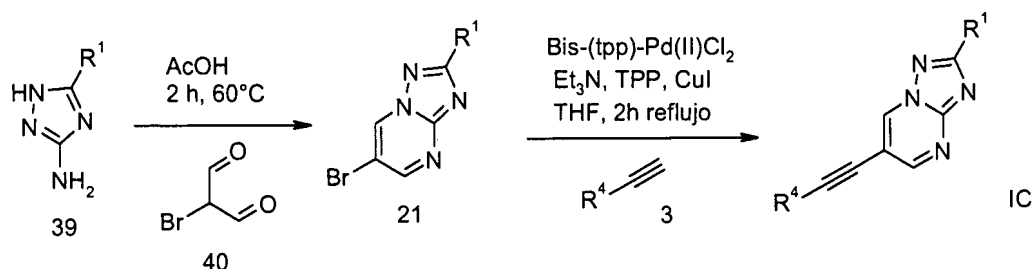
15 etinil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina deseada de la fórmula IB (esquema 7).

Esquema 8



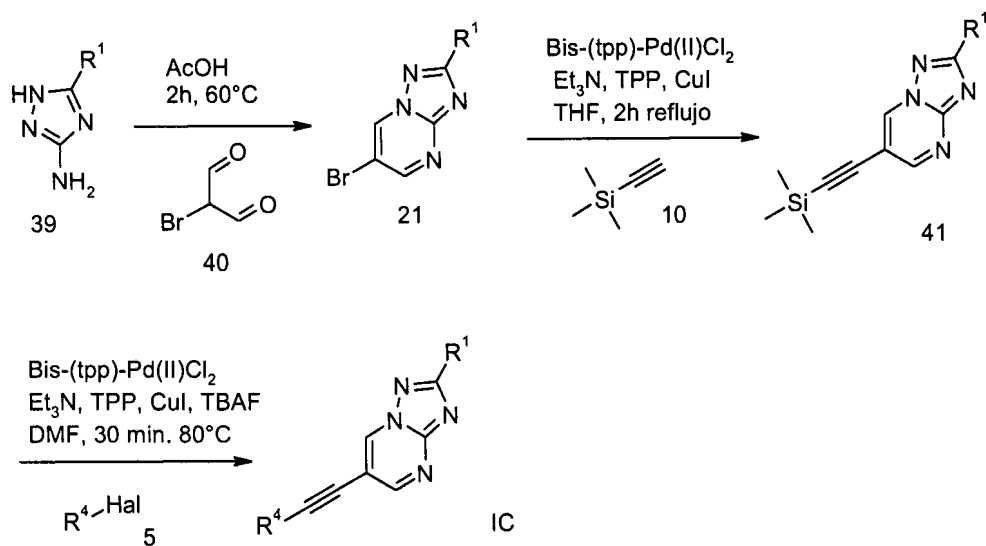
Puede generarse la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]piridina de la fórmula ID por
 5 formación del 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-3-bromo-piridinio 35 a partir de la 3-bromopiridina 33 y O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina 34 en un disolvente del tipo acetoni-
 tro. Por reacción del derivado piridinio 35 con un propionato de metilo apropiadamente sustituido 36 y una base del tipo K_2CO_3 en un disolvente del DMF se forma el correspondiente éster del ácido 6-bromo-pirazolo[1,5-a]-piridina-3-
 10 carboxílico 37, que se descarboxila con ácido bromhídrico, formándose el correspondiente derivado de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]piridina 38. Por condensación de Sonogashira del 38 con un aril-acetileno apropiadamente sustituido 3 se obtiene la 6-etinil-pirazolo[1,5-a]piridina deseada de la fórmula ID (esquema 8).

Esquema 9



Puede generarse una 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina de la fórmula IC por condensación de una 1H-1,2,4-triazol-5-amina apropiadamente sustituida 39 con el 2-bromo-malonaldehído 40 en AcOH, formándose la correspondiente 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina 21. Por condensación de Sonogashira del 21 con un aril-acetileno adecuadamente sustituido 3 se obtiene la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IC (esquema 9).

Esquema 10



10

Puede formarse también la 6-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina de la fórmula IC por condensación de una 1H-1,2,4-triazol-5-amina apropiadamente sustituida 39 con el 2-bromomalonaldehído 40 en AcOH, formándose la correspondiente 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina 21. Por condensación de Sono-

gashira del 21 con el trimetilsilil-acetileno 10 se forma la correspondiente 6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina. 41. Por condensación de Sonogashira con una desililación "in situ" del 41 y un halogenuro de arilo apropiadamente sustituido 5 se forma la 6-etinil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina deseada de la fórmula IC (esquema 10).

Con preferencia, el compuesto de la fórmula I aquí descrito así como su sal farmacéuticamente aceptable se emplea para el tratamiento o la prevención de la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, el dolor agudo y crónico, la función cerebral restringida causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia, la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, el trastorno del reflujo gastrointestinal, la lesión o el fallo hepáticos causados por fármacos o por enfermedades, el síndrome de la X frágil, el síndrome de Down, el autismo, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia, los trastornos de ingestión de comida, en particular la bulimia o la anorexia nerviosa, y las depresiones, en especial para el tratamiento y la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, la ansiedad, el tratamiento del dolor agudo y crónico, la incontinencia urinaria y la obesidad.

Las indicaciones preferidas son la esquizofrenia y los trastornos cognitivos.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita, así como de su sal farmacéuticamente aceptable, para la

fabricación de un medicamento destinado con preferencia al tratamiento y la prevención de los trastornos recién mencionados.

Ensayo biológico y datos obtenidos

Ensayo de movilización del Ca^{2+} intracelular

- 5 Se genera una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada de modo estable con un cDNA que codifica la receptor mGlu5a humano; para el trabajo con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu5 se elige una línea celular de niveles de expresión de receptor bajos y actividad baja de receptor constitutivo, para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la actividad de los
- 10 PAM. Se cultivan las células con arreglo a métodos estándar (Freshney, 2000) en un medio del tipo Dulbecco's Modified Eagle Medium de alto contenido de glucosa, suplementado con 1 mM glutamina, 10% (vol./vol.) de suero bovino inactivado térmicamente, penicilina/estreptomicina, 50 $\mu\text{g/ml}$ de higromicina y 15 $\mu\text{g/ml}$ de blasticidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen,
- 15 Basilea, Suiza).

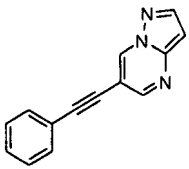
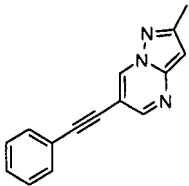
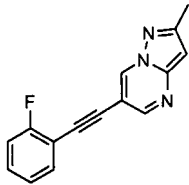
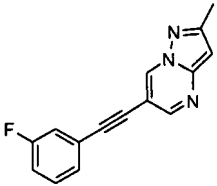
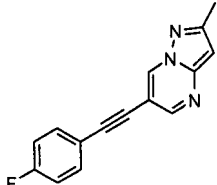
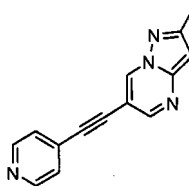
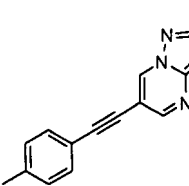
- Unas 24 h antes del ensayo, en placas de 96 hoyos negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina, se siembran 5×10^4 células/hoyo. Se introducen las células junto con 2,5 μM Fluo-4AM en un tampón de carga (1xHBSS, 20 mM HEPES) a 37°C durante 1 h y se lavan cinco veces con el tam-
- 20 pón de carga. Se transfieren las células a un sistema llamado Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia) y se añaden 11 diluciones en serie semilogarítmicas del compuesto a ensayar a 37°C y se incuban las células durante 10-30 min efectuando el registro de la fluorescencia en línea. Después del paso de la preincubación se añade a las células el agonista L-glutamato en
- 25 una concentración correspondiente a la EC_{20} (por ejemplo unos 80 μM) efectuando el registro de la fluorescencia en línea; con el fin de tomar en consideración las variaciones del día a día en la capacidad de respuesta de las células, se determi-

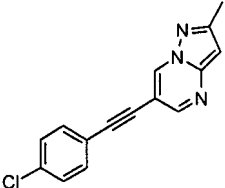
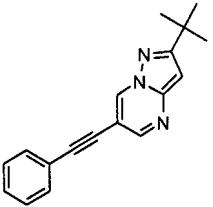
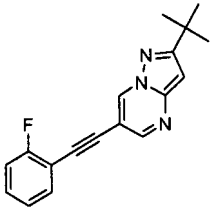
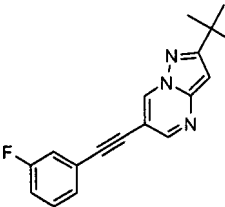
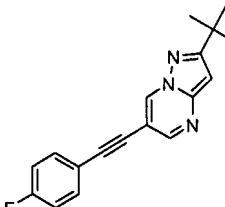
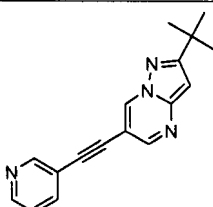
na la EC₂₀ del glutamato inmediatamente antes de cada ensayo, registrando la curva completa de dosis-respuesta al glutamato.

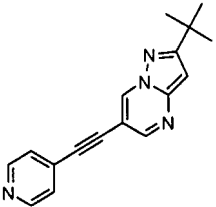
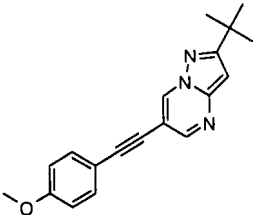
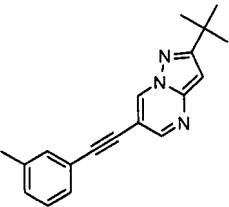
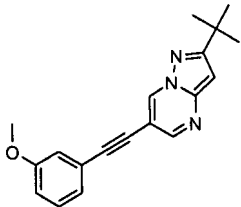
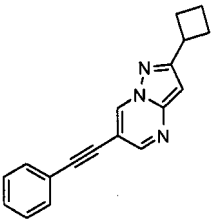
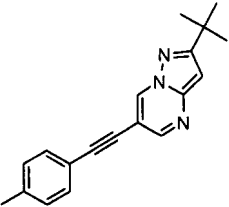
Se miden las respuestas en forma de incremento de pico de fluorescencia menos la basal (es decir, la fluorescencia resultante sin la adición del L-glutamato), normalizada en el efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadas de L-glutamato. Se trazan las gráficas con el % de estimulación máxima empleando el programa informático XLfit, un programa de ajuste de curvas que permite trazar curvas iterativas de los datos empleando el algoritmo de Levenburg-Marquardt. La ecuación del análisis de competición de sitio individual que se emplea es la siguiente: $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, en la que y es el efecto estimulador máximo en %, A es la y mínima, B es la y máxima, C es la EC₅₀, x es el log₁₀ de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas de la EC₅₀ (concentración en la que se logra una estimulación semimáxima) se calculan el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturada de L-glutamato.

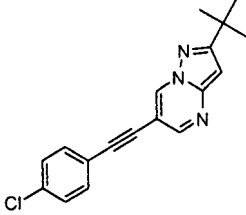
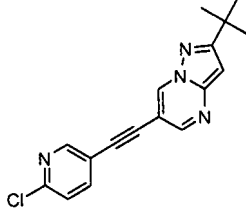
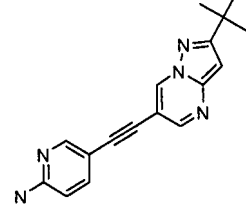
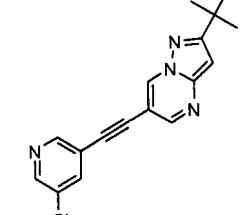
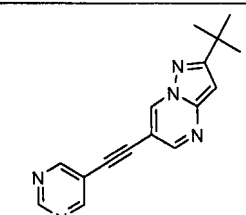
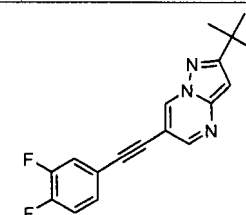
Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos PAM ensayados (es decir, antes de la aplicación de la concentración EC₂₀ del L-glutamato) indican la actividad agonista, la ausencia de tales señales demuestra la falta de actividad agonista. A la depresión de la señal observada después de la adición de la concentración EC₂₀ del L-glutamato indica la actividad inhibidora del compuesto ensayado.

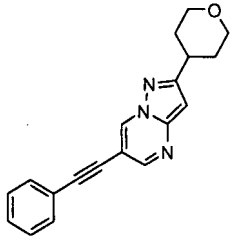
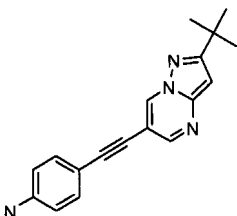
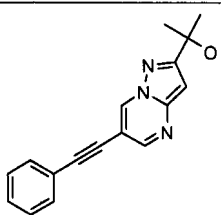
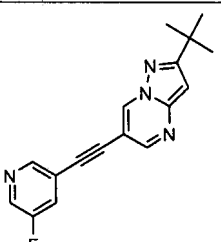
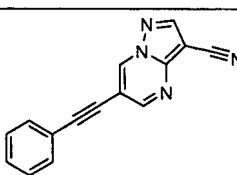
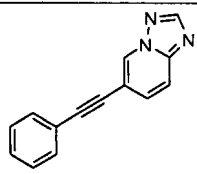
En la siguiente lista de compuestos de los ejemplos se recogen los resultados correspondientes de los compuestos, todos ellos tienen una EC₅₀ < 500 nM.

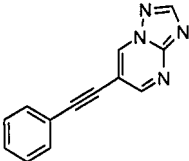
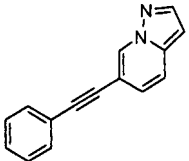
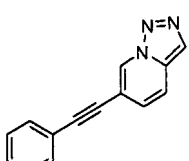
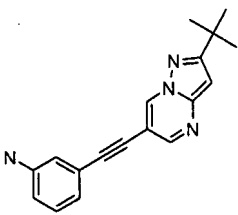
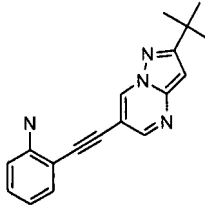
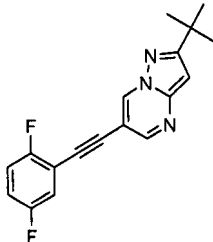
ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
1		6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	70	116
2		2-metil-6-feniletinil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	49	99
3		6-(2-fluor-feniletinil)-2- metil-pirazolo[1,5- a]pirimidina	47	81
4		6-(3-fluor-feniletinil)-2- metil-pirazolo[1,5- a]pirimidina	42	77
5		6-(4-fluor-feniletinil)-2- metil-pirazolo[1,5- a]pirimidina	78	74
6		2-metil-6-piridin-4-iletinil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	498	82
7		2-metil-6-p-toliletinil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	132	73

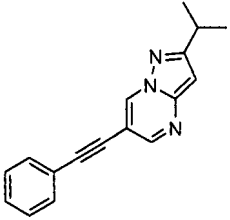
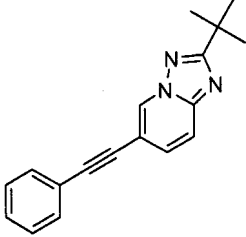
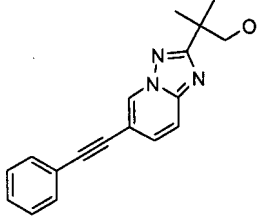
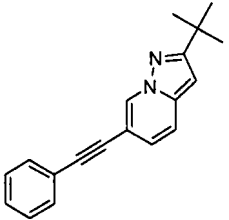
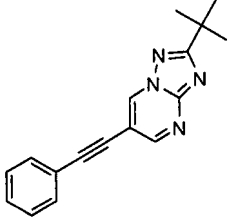
ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
8		6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	148	69
9		2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina	5	75
10		2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	19	80
11		2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	5	86
12		2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	7	75
13		2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	33	88

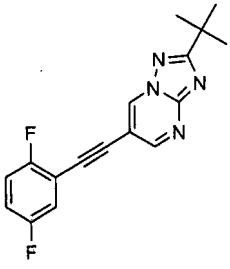
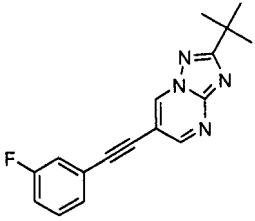
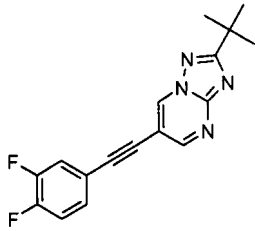
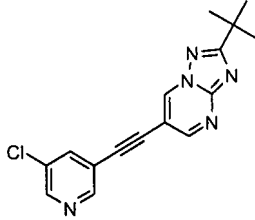
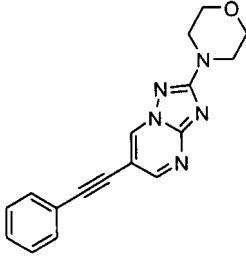
ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
14		2-tert-butil-6-piridin-4- iletinil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	4	37
15		2-tert-butil-6-(4-metoxi- feniletinil)-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	68	53
16		2-tert-butil-6-m-toliletinil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	100	50
17		2-tert-butil-6-(3-metoxi- feniletinil)-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	104	41
18		2-ciclobutil-6-feniletinil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	182	102
19		2-tert-butil-6-p-toliletinil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	100	68

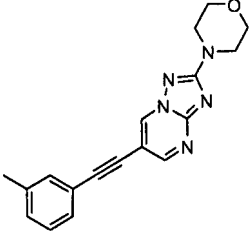
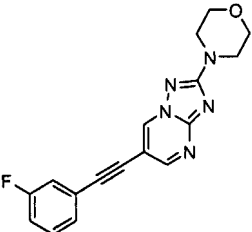
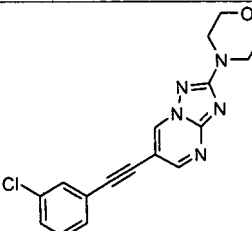
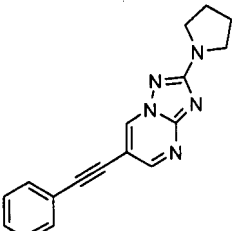
ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
20		2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	400	89
21		2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	183	77
22		5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina	255	98
23		2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	34	59
24		2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	181	68
25		2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina	45	93

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
26		6-feniletinil-2-(tetrahidro- piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	472	124
27		4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5- a]pirimidin-6-iletinil)- fenilamina	41	99
28		2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5- a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol	152	59
29		2-tert-butil-6-(5-fluor- piridin-3-iletinil)- pirazolo[1,5-a]-pirimidina	161	61
30		6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]- pirimidina-3-carbonitrilo	310	63
31		6-feniletinil-[1,2,4]- triazolo[1,5-a]piridina	274	123

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
32		6-feniletinil-[1,2,4]- triazolo[1,5-a]pirimidina	210	100
33		6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]- piridina	136	88
34		6-feniletinil-[1,2,3]- triazolo[1,5-a]piridina	50	77
35		3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5- a]-pirimidin-6-iletinil)- fenilamina	37	69
36		2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5- a]-pirimidin-6-iletinil)- fenilamina	155	88
37		2-tert-butil-6-(2,5-difluor- feniletinil)-pirazolo[1,5-a]- pirimidina	39	65

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
38		2-isopropil-6-feniletinil- pirazolo[1,5-a]pirimidina	18	53
39		2-tert-butil-6-feniletinil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina	30	54
40		2-metil-2-(6-feniletinil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin- 2-il)-propan-1-ol	66	88
41		2-tert-butil-6-feniletinil- pirazolo[1,5-a]piridina	32	122
42		2-tert-butil-6-feniletinil- [1,2,4]triazolo[1,5-a]- pirimidina	9	73

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
43		2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina	14	37
44		2-tert-butil-6-(3-fluor-fenil-etinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina	9	85
45		2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	28	54
46		2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina	47	49
47		2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina	69	119

ej.	estructura	nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	ef. (%)
48		2-morfolin-4-il-6-m-tolil-etinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina	58	84
49		6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina	50	101
50		6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina	39	88
51		6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina	56	141

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas 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 adminis-

tración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Como
5 vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las
10 grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa es posible que, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda, no se requiera el uso de vehículo. Los vehículos apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo
15 los alcoholes, polioles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para la soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de la fórmula (I) solubles en agua, pero en general no son necesarios. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

20 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente activas.

25 Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de dichos medicamentos, que consiste

en alojar uno o más compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes adicionales.

5 Tal como se ha mencionado anteriormente, el uso de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos útiles para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente es también objeto de la presente invención.

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

15 Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención

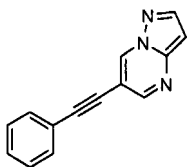
De manera convencional se fabrican tabletas de la composición siguiente:

	<u>mg/tableta</u>
ingrediente activo	100
20 lactosa pulverizada	95
almidón de maíz blanco	35
polivinilpirrolidona	8
carboximetil-almidón sódico	10
estearato magnésico	2
25 peso de la tableta:	250

Sección experimental

Ejemplo 1

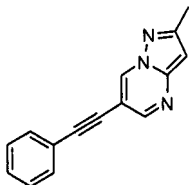
6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (27 mg, 0,04 mmoles) en 1 ml de THF. Se le añaden a temperatura ambiente la 6-bromo-pirazolo[1,5-a]-pirimidina (150 mg, 0,76 mmoles) y el fenilacetileno (130 μ l, 1,21 mmoles). Se le añaden la trietilamina (310 μ l, 2,3 mmoles), la trifenilfosfina (6 mg, 0,023 mmoles) y el yoduro de cobre (I) (4 mg, 0,023 mmoles) y se agita la mezcla a 65°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con volumen pequeño de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en una columna de gel de sílice y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 -> 50:50. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido amarillo (150 mg, rendimiento = 90%), EM: m/e = 220,3 (M+H⁺).

Ejemplo 2

2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



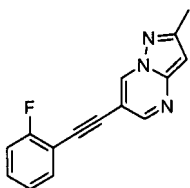
15

El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: m/e = 234,1 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]-pirimidina y el fenilacetileno.

Ejemplo 3

20

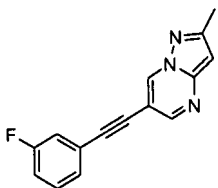
6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 252,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y el 1-etinil-2-fluor-benceno.

5 Ejemplo 4

6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

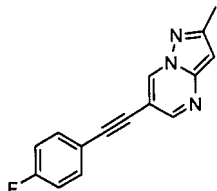


El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 252,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

10

Ejemplo 5

6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

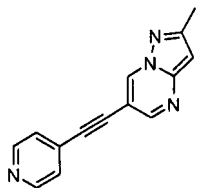


El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 252,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

15

Ejemplo 6

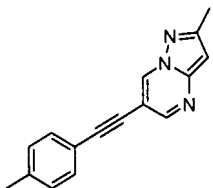
2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 235,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina y la 4-etinilpiridina.

5 Ejemplo 7

2-metil-6-p-toliletilnil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

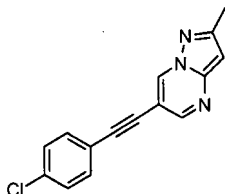


El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 248,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-

10 2-metilpirazolo[1,5-a]-pirimidina y el 4-etiniltolueno.

Ejemplo 8

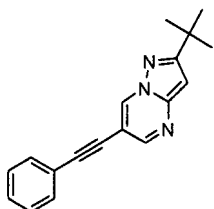
6-(4-cloro-feniletilnil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



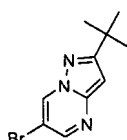
El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 268,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-
15 2-metilpirazolo[1,5-a]-pirimidina y el 1-cloro-4-etinilbenceno.

Ejemplo 9

2-tert-butil-6-feniletilnil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Paso 1: 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



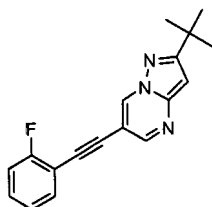
Se disuelve la 3-tert-butil-1H-pirazol-5-amina (9 g, 64,7 mmoles) en BuOH
5 (100 ml). Se le añaden a temperatura ambiente el 2-bromomalonaldehído (9,76 g,
64,7 mmoles) y el p-TsOH·H₂O (615 mg, 3,23 mmoles). Se agita la mezcla a
100°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se
purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (120 g, EtOAc
del 0 al 40% en heptano) y se cristaliza en un pequeño volumen de éter de diiso-
10 propilo. Se lavan los cristales con éter de diisopropilo y se secan a 50°C durante 1
hora y <20 mbares. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligera-
mente amarillo (9,5 g, rendimiento = 58%), EM: m/e = 256,1/254,1 (M+H⁺).

Paso 2: 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 276,2
15 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de
la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el fenilaceti-
leno.

Ejemplo 10

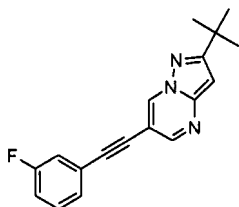
2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 294,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-2-fluor-benceno.

5 Ejemplo 11

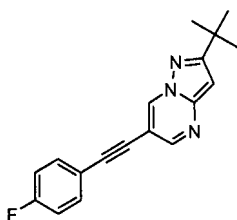
2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 294,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

10 Ejemplo 12

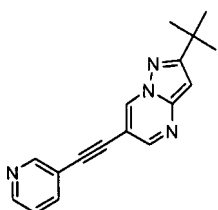
2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



15 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 294,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

20 Ejemplo 13

2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

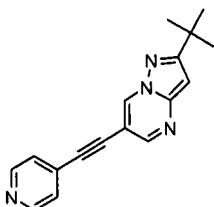


El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 277,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 3-etinilpiridina.

5

Ejemplo 14

2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



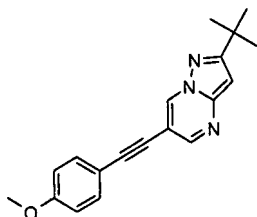
El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 277,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-

10

2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 4-etinilpiridina.

Ejemplo 15

2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

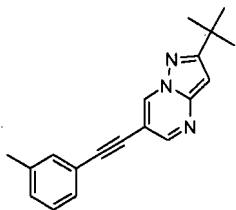


El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 306,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-4-metoxibenceno.

15

Ejemplo 16

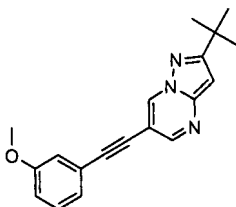
2-tert-butil-6-m-toliletilnil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 290,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-3-metil-benceno.

Ejemplo 17

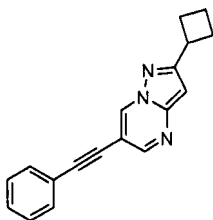
2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletilnil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



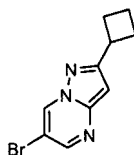
El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 306,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-3-metoxibenceno.

Ejemplo 18

2-ciclobutil-6-feniletilnil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Paso 1: 6-bromo-2-ciclobutil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



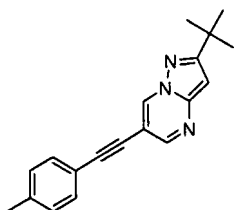
El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 254,0/252,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 9, paso 1, a partir de la 5-ciclobutil-1H-pirazol-3-ilamina y el 2-bromomalonaldehído.

5 Paso 2: 2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 274,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-ciclobutil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 18, paso 1) y el fenilacetileno.

10 Ejemplo 19

2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

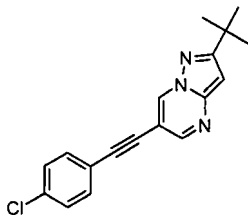


El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 290,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-4-metilbenceno.

15

Ejemplo 20

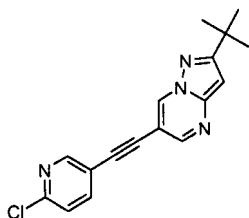
2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina



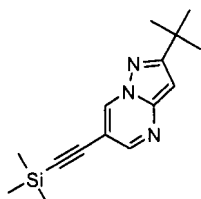
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 310,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-*tert*-butil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el 1-etinil-4-clorobenceno.

5 Ejemplo 21

2-*tert*-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo-[1,5-*a*]pirimidina

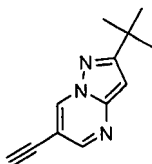


Paso 1: 2-*tert*-butil-6-trimetilsilaniletinil-pirazolo-[1,5-*a*]pirimidina



10 El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 272,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-*tert*-butil-pirazolo-[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y el trimetilsililacetileno.

Paso 2: 2-*tert*-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



15 Se disuelve la 2-*tert*-butil-6-trimetilsilaniletinil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 21, paso 1) (2,4 g, 8,85 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se le añade a temperatura ambiente el fluoruro de tetrabutilamonio en gel de sílice (7,1 g, 10,6 mmoles, 1,5 mmoles/g). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se purifica por cromatografía flash introduciendo directamente la mezcla

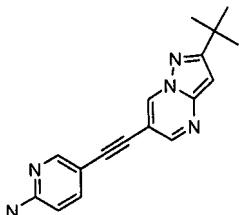
en una columna de gel de sílice de 70 g y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 -> 40:60. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (1,45 g, rendimiento = 83%), EM: m/e = 200,2 (M+H⁺).

Paso 3: 2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

5 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 311,3 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y la 2-cloro-5-yodopiridina.

Ejemplo 22

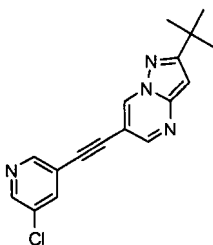
10 5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina



El compuesto epigrafiado, sólido blanco mate, EM: m/e = 292,1 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y la 5-yodopiridina-2-
15 amina.

Ejemplo 23

2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidina

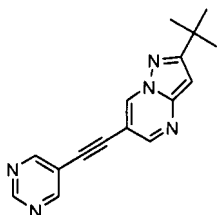


El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 311,2
20 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de

la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y la 3-bromo-5-cloropiridina.

Ejemplo 24

2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



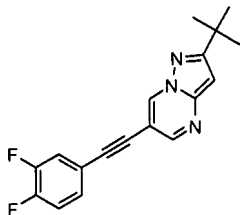
5

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 278,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y la 3-bromopirimidina.

10

Ejemplo 25

2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

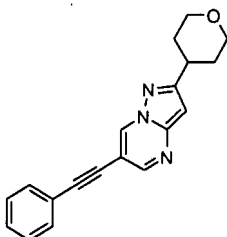


15

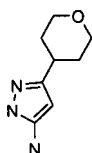
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 312,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y el 1,2-difluor-4-yodobenceno.

Ejemplo 26

6-feniletinil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

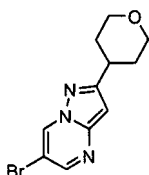


Paso 1: 5-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina



Se puede obtener el compuesto epigrafiado con arreglo al método general descrito en la solicitud de patente WO 2008/001070 (ejemplo 114).

Paso 2: 6-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



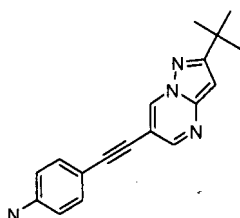
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 284,0 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 9, paso 1, a partir de la 5-(tetra-hidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina (ejemplo 26, paso 1) y el 2-bromomalonaldehído.

Paso 3: 6-feniletinil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

El compuesto epigrafiado, sólido gris, EM: m/e = 304,1 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 26, paso 2) y el fenilacetileno.

Ejemplo 27

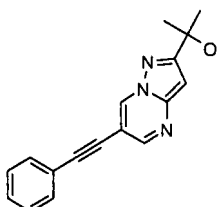
4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenilamina



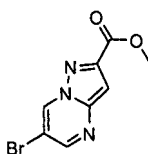
El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 291,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 4-etinilanilina.

5 Ejemplo 28

2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol

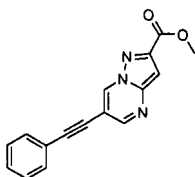


Paso 1: 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metilo



10 El compuesto epigrafiado, sólido marrón, EM: $m/e = 256,0/254,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 9, paso 1, a partir del 5-amino-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo y el 2-bromomalonaldehído.

Paso 2: 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metilo



15 El compuesto epigrafiado, sólido gris, EM: $m/e = 278,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del 6-bromo-

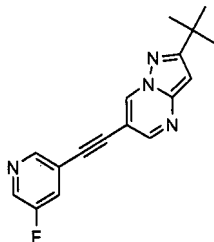
pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 28, paso 1) y el fenilacetileno.

Paso 3: 2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol

Se disuelve el 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 28, paso 2) (60 mg, 0,22 mmoles) en 5 ml de THF y se enfría a 0-5°C. Se le añade por goteo a 0-5°C una solución de cloruro de metilmagnesio (150 µl, 0,45 mmoles, 3 N en THF). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 30 minutos. Se le añade agua y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano:EtOAc 100:0 -> 70:30) y se suspende en Et₂O. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (7 mg, rendimiento = 12%), EM: m/e = 278,1 (M+H⁺).

Ejemplo 29

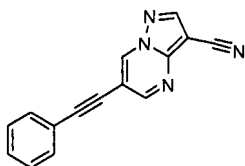
2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 295,3 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y el 3-bromo-5-fluorobenceno.

Ejemplo 30

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo

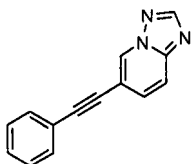


El compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: $m/e = 245,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del 6-bromo-pirazolo(1,5-A)pirimidina-3-carbonitrilo y el fenilacetileno.

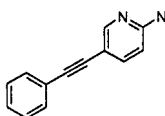
5

Ejemplo 31

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Paso 1: 5-feniletinil-piridin-2-ilamina



10

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 195,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-amino-5-yodo-piridina y el fenilacetileno.

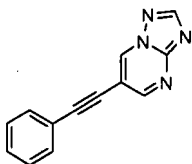
Paso 2: 6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 220,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general descrito en la solicitud de patente WO 2007/059257 (página 109, pasos A, B y C) partiendo de la 5-feniletinil-piridin-2-ilamina (ejemplo 31, paso 1).

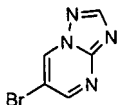
15

Ejemplo 32

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



Paso 1: 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



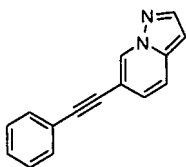
El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 201,0/199,2$ ($M+H^+$),
 5 se puede obtener con arreglo al método general descrito en la solicitud de patente WO 2007/059257 (página 109, pasos A, B y C) partiendo de la 2-amino-5-bromo-pirimidina.

Paso 2: 6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

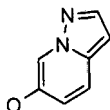
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 221,2$
 10 ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 32, paso 1) y el fenilacetileno.

Ejemplo 33

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina

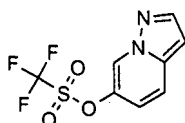


15 Paso 1: pirazolo[1,5-a]piridin-6-ol



El compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM: $m/e = 135,1$ ($M+H^+$), se
 puede obtener con arreglo al método general descrito en EP-1972628.

Paso 2: trifluor-metanosulfonato de pirazolo[1,5-a]-piridin-6-ilo



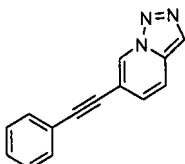
Se disuelve el pirazolo[1,5-a]piridin-6-ol (ejemplo 22, paso 1) (200 mg, 1,49 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se le añaden a 0-5°C la trietilamina (200 µl, 1,49 mmoles) y el anhídrido trifluorometanosulfónico (250 µl, 1,49 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con diclorometano. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido blanco (400 mg, rendimiento cuantitativo), EM: m/e = 267,0 (M+H⁺).

10 Paso 3: 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina

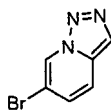
El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 219,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del trifluor-metano-sulfonato de pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo (ejemplo 33, paso 2) y el fenilacetileno.

15 Ejemplo 34

6-feniletinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



Paso 1: 6-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



20 El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 200,1/198,0 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general como se describe en B. Abarca y col. / Tetrahedron 64, 3794-3801, 2008.

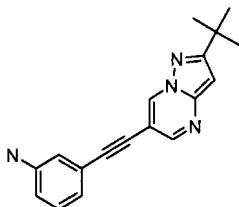
Paso 2: 6-feniletinil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 220,3 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina (ejemplo 34, paso 1) y el fenilacetileno.

5

Ejemplo 35

3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenilamina

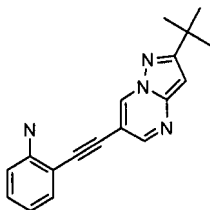


El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 291,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 3-etinil-anilina.

10

Ejemplo 36

2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenilamina



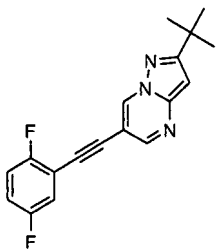
15

El compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 291,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 9, paso 1) y la 2-etinil-anilina.

Ejemplo 37

20

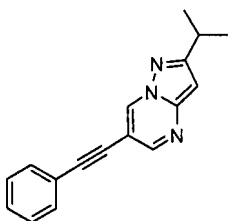
2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



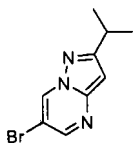
El compuesto epigrafiado, un sólido blanco, EM: $m/e = 312,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-etinil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 21, paso 2) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

Ejemplo 38

2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Paso 1: 6-bromo-2-isopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



10

El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 240,2/242,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1, paso 1, a partir de la 5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina.

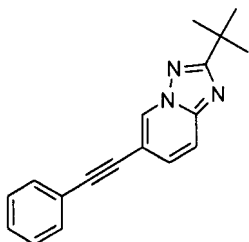
Paso 2: 2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

15

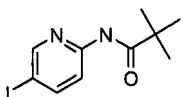
El compuesto epigrafiado, un sólido marrón, EM: $m/e = 245,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-isopropil-pirazolo-[1,5-a]pirimidina (ejemplo 38, paso 1) y el fenilacetileno.

Ejemplo 39

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

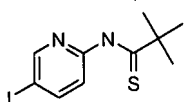


Paso 1: N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida



Se disuelve la 5-yodopiridina-2-amina (5 g, 22,7 mmoles) en 50 ml de di-
5 clorometano y se le añade a temperatura ambiente la Et₃N (6,3 ml, 45,5 mmoles,
2 eq.). Se enfría la mezcla a 0-5°C y se le añade por goteo el cloruro de pivaloilo
(3,4 ml, 27,3 mmoles, 1,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 1
hora. Se le añade una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae la mezcla con
diclorometano. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se
10 concentran a sequedad. Se obtiene la N-(5-yodopiridin-2-il)pivalamida deseada
(7,34 g, rendimiento = 99,8 %) en forma de aceite marrón, EM: m/e = 305,0
(M+H⁺).

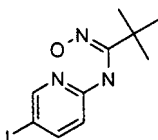
Paso 2: N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-tio-propionamida



15 Se disuelve la N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (ejemplo 39,
paso 1) (5,8 g, 19,1 mmoles) en 30 ml de tolueno y se le añade a temperatura
ambiente el reactivo de Lawesson (7,7 g, 19,1 mmoles, 1 eq.). Se agita la mezcla
reaccionante a 110°C durante 48 horas. Se purifica el producto en bruto por cro-
matografía flash introduciendo directamente la mezcla reaccionante en tolueno
20 enfriado en una columna de gel de sílice de 300 g y eluyendo con heptano:acetato
de etilo 100:0 -> 80:20. Se obtiene la N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-

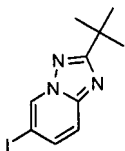
tiopropionamida deseada en forma de aceite amarillo (5,1 g, rendimiento = 75%),
EM: m/e = 321,0 (M+H⁺).

Paso 3: N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamidina



5 Se disuelve la N-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-tio-propionamida (ejemplo 39, paso 2) (5,1 g, 15,9 mmoles) en 50 ml de EtOH y se le añaden a temperatura ambiente la Et₃N (2,9 ml, 20,7 mmoles, 1,3 eq.) y el clorhidrato de la hidroxilamina (1,3 g, 19,1 mmoles, 1,2 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye la suspensión con 100 ml de agua y se filtra. Se lavan los cris-
10 tales con agua y se secan a 50°C durante 2 horas y <10 mbares. Se obtiene la N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamidina deseada (4,35 g, rendimiento = 86%) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 319,9 (M+H⁺).

Paso 4: 2-tert-butil-6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

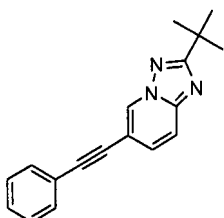


15 Se suspende la N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamidina (ejemplo 39, paso 3) (2,8 g, 8,77 mmoles) en 15 ml de tolueno y piridina (2,8 ml, 35,1 mmoles, 4 eq.). Se enfría la mezcla a 0-5°C y se le añade el cloruro de p-toluenosulfonilo (6,7 g, 35,1 mmoles, 4 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se
20 extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en una columna de gel de sílice de 20 g y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 ->

0:100. Se obtiene la 2-tert-butil-6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina deseada (2 g, rendimiento = 76%) en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 302,1 (M+H⁺).

Paso 5: 2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

5

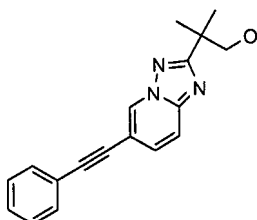


El compuesto epigrafiado, un sólido amarillo, EM: m/e = 276,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 2-tert-butil-6-yodo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridina (ejemplo 39, paso 4) y el fenilacetileno.

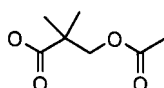
Ejemplo 40

10

2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol



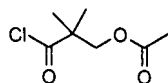
Paso 1: ácido 3-acetoxi-2,2-dimetil-propiónico



15 En atmósfera de nitrógeno se calienta a 80°C durante 2 horas una solución del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico (1,5 g, 12,69 mmoles) en 5 ml de cloruro de acetilo. Se evapora el exceso de cloruro de acetilo a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en diclorometano y se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra, obteniéndose el ácido 3-acetoxi-2,2-

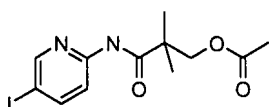
dimetil-propiónico deseado (1,65 g, rendimiento = 81%) en forma de líquido incoloro.

Paso 2: acetato de 2-clorocarbonil-2-metil-propilo



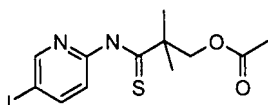
5 A una solución del ácido acetoxi-2,2-dimetil-propiónico (ejemplo 40, paso 1) (2,2 g, 13,75 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 ml), se le añaden el cloruro de oxalilo (2,62 ml, 27,50 mmoles) y 2-4 gotas de DMF y se agita a 25°C durante 3 horas. Se evapora el disolvente y se emplea directamente el acetato de 2-clorocarbonil-2-metil-propilo resultante (2,4 g) en el paso siguiente sin purificación.

10 Paso 3: acetato de 2-(5-yodo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-metil-propilo



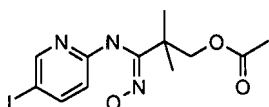
El compuesto epigrafiado, un sólido blanco, EM: m/e = 363,2 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 39, paso 1, a partir de la 2-amino-5-yodopiridina y el acetato de 2-clorocarbonil-2-metil-propilo (ejemplo 40, 15 paso 2).

Paso 4: acetato de 2-(5-yodo-piridin-2-iltiocarbamoil)-2-metil-propilo



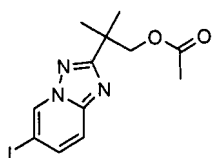
El compuesto epigrafiado, EM: m/e = 379,4 (M+H⁺), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 39, paso 2 a partir del acetato de 2-(5-yodo-20 piridin-2-il-carbamoil)-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 3).

Paso 5: acetato de 2-[N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-carbamimidoil]-2-metil-propilo



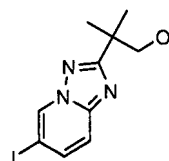
El compuesto epigrafiado, EM: $m/e = 378,0$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 39, paso 3, a partir del acetato de 2-(5-yodo-piridin-2-iltio-carbamoiil)-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 4).

5 Paso 6: acetato de 2-(6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propilo



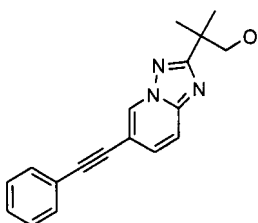
El compuesto epigrafiado, un sólido blanco, EM: $m/e = 360,0$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 39, paso 4, a partir del acetato de 2-[N-hidroxi-N'-(5-yodo-piridin-2-il)-carbamimidoil]-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 5).

Paso 7: 2-(6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propan-1-ol



Se agita a 25°C durante 2 horas una solución del acetato de 2-(6-yodo-
15 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propilo (ejemplo 40, paso 6) (750 mg, 2,09 mmoles) y K_2CO_3 (576 mg, 4,18 mmoles, 2 eq.) en MeOH (8 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía de columna. Se obtiene el 2-(6-yodo-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propan-1-ol deseado (662 mg, rendimiento = 91%) en forma de sólido blanco, EM: $m/e =$
20 318,0 ($M+H^+$).

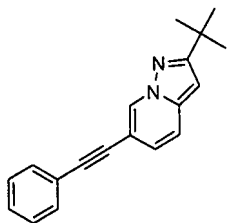
Paso 8: 2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol



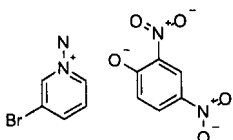
El compuesto epigrafiado, un sólido marrón, EM: $m/e = 292,0$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del 2-(6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2-metil-propan-1-ol (ejemplo 40, paso 7) y el fenilacetileno.

Ejemplo 41

2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina



Paso 1: 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-3-bromo-piridinio

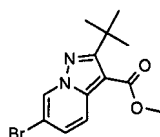


10

A una solución de la 3-bromopiridina (2,3 g, 15,0 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) se le añade la O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina (3,0 g, 15,0 mmoles, 1 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 16 horas. Se evapora el disolvente, se tritura el residuo resultante con éter y se seca, obteniéndose el deseado 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-3-bromo-piridinio (4,5 g, rendimiento = 85%) en forma de sólido marrón.

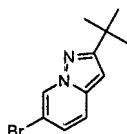
15

Paso 2: 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo



A una solución del 2,4-dinitro-fenolato de 1-amino-3-bromo-piridinio (ejemplo 41, paso 1) (1,98 g, 14,16 mmoles) en DMF (20 ml) se le añaden el 4,4-dimetil-pent-2-inoato de metilo (CAS 20607-85-6) (5 g, 14,16 mmoles, 1 eq.) y K_2CO_3 (3,9 g, 28,3 mmoles, 2 eq.) y se agita a 25°C purgando con aire. Se evapora completamente la DMF, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua (100 ml). Se seca el extracto orgánico con sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica por cromatografía de columna el producto en bruto resultante junto con el regioisómero no deseado, el 4-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo. Se obtiene el 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo deseado (1,04 g, rendimiento = 24%) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 312,2 ($M+H^+$).

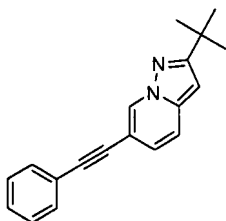
Paso 3: 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina



Se calienta a 80°C durante 36 horas una solución del 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (ejemplo 41, paso 2) (1,1 g, 3,53 mmoles) en H_2SO_4 (5 ml) y H_2O (5 ml). Se neutraliza la mezcla reaccionante con hidróxido sódico 2 N y se extrae con acetato de etilo (4 x 60 ml). Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano:EtOAc 95:5 -> 90:10). Se obtiene la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]piridina deseada (370 mg, rendimiento = 38%) en forma de sólido blanco, EM: m/e = 254,2 ($M+H^+$).

Paso 4: 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina

- 61 -

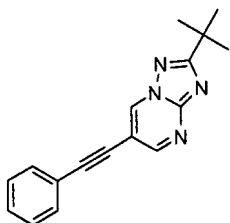


El compuesto epigrafiado, un sólido blanco, EM: $m/e = 275,4$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-pirazolo-[1,5-a]piridina (ejemplo 41, paso 3) y el fenilacetileno.

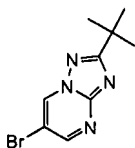
5

Ejemplo 42

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina



Paso 1: 6-bromo-2-tert-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

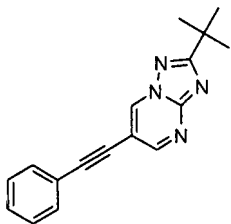


10

Se disuelve la 3-tert-butil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (CAS 202403-45-0) (al 35%, 13 g, 32,5 mmoles) en ácido acético (50 ml) y se le añade el 2-bromomalonaldehído (7,35 g, 48,7 mmoles, 1,5 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante, se neutraliza con una solución saturada de NaHCO_3 2 N y se extrae dos veces con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de 70 g de gel de sílice (heptano:EtOAc 100:0 -> 50:50). Se obtiene la 6-bromo-2-tert-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina deseada (6,83 g, rendimiento = 83%) en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 255,0/257,1$ ($M+H^+$).

15

Paso 2: 2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

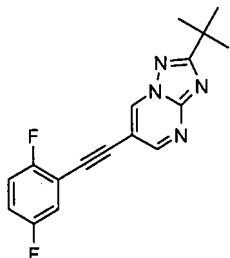


El compuesto epigrafiado, un sólido amarillo, EM: $m/e = 277,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-

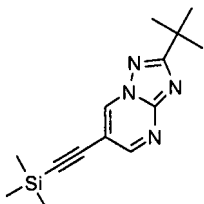
5 2-tert-butil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 42, paso 1) y el fenilacetileno.

Ejemplo 43

2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



Paso 1: 2-tert-butil-6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina

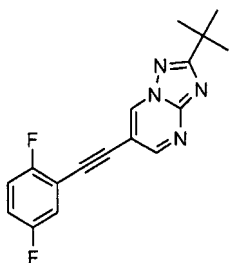


10

El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 273,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-tert-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 42, paso 1) y el etinil-trimetil-silano.

15

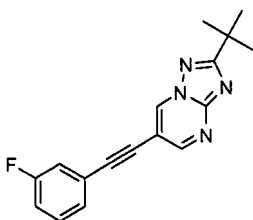
Paso 2: 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



Se disuelve la 2-tert-butil-6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 43, paso 1) (100 mg, 0,37 mmoles) en DMF (1 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añaden el 1,4-difluor-2-yodobenceno (176 mg, 0,73 mmoles, 2 eq.), la Et₃N (150 µl, 1,1 mmoles, 3 eq.), el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (13 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq.), la trifenilfosfina (3 mg, 0,011 mmoles, 0,03 eq.) y el yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,011, 0,03 eq.) y se calienta la mezcla a 80°C. Se le añade por goteo a 80°C en 20 minutos el TBAF 1 M en THF (440 µl, 0,44 mmoles, 1,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 5 minutos. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en una columna de 20 g de gel de sílice y eluyendo con heptano:acetato de etilo 100:0 -> 50:50. Se obtiene la 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina deseada (73 mg, rendimiento = 64%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 313,1 (M+H⁺).

Ejemplo 44

2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina

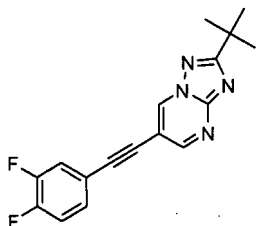


El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 295,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-*tert*-butil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 42, paso 1) y el etinil-3-fluorobenceno.

5

Ejemplo 45

2-*tert*-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidina

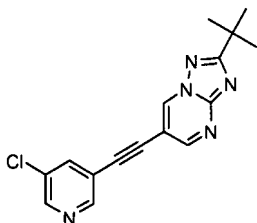


El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 313,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 43, paso 2, a partir de la 2-*tert*-butil-6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 43, paso 1) y el 3,4-difluor-4-yodo-benceno.

10

Ejemplo 46

2-*tert*-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidina



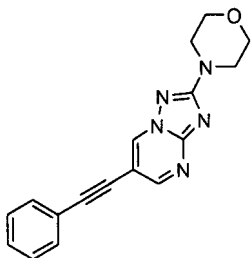
15

El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 312,2/314,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 43, paso 2 a partir de la 2-*tert*-butil-6-trimetilsilaniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina (ejemplo 43, paso 1) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

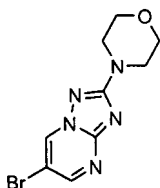
Ejemplo 47

20

2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina

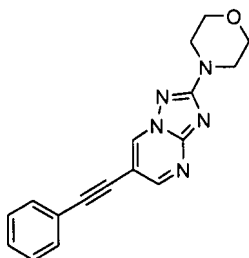


Paso 1: 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina



El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente amarillo, EM: m/e =
5 284,2/286,1 ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo
42, paso 1, a partir de la 5-morfolin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-ilamina (CAS 51420-46-
3) y el 2-bromomalonaldehído.

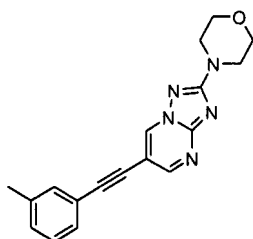
Paso 2: 2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina



10 El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 306,1
($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de
la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 47, paso 1) y el
fenilacetileno.

Ejemplo 48

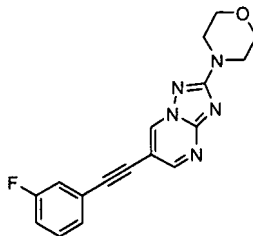
15 2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina



El compuesto epigrafiado, un sólido marrón, EM: $m/e = 320,2$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 47, paso 1) y el etinil-3-metilbenceno.

Ejemplo 49

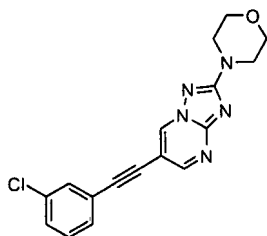
6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 324,3$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 47, paso 1) y el etinil-3-fluorbenceno.

Ejemplo 50

6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



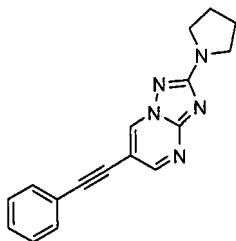
15

El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 340,0/342,1$ ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo

1 a partir de la 6-bromo-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 47, paso 1) y el etinil-3-clorobenceno.

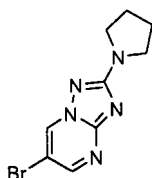
Ejemplo 51

6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



5

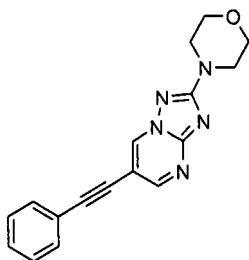
Paso 1: 6-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente rojo, EM: m/e = 268,1/270,1 ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 42, paso 1, a partir de la 5-pirrolidin-1-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamina (CAS 154956-89-5) y el 2-bromomalonaldehído.

10

Paso 2: 6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



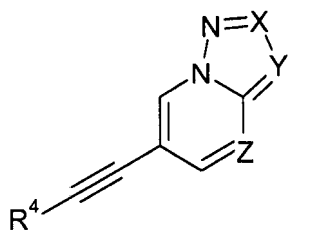
El compuesto epigrafiado, un sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 290,2 ($M+H^+$), se puede obtener con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir de la 6-bromo-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (ejemplo 51, paso 1) y el fenilacetileno.

15

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



5

en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

Z es CH o N;

- 10 R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo

- 15 o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o

- 20 estereoisómeros.

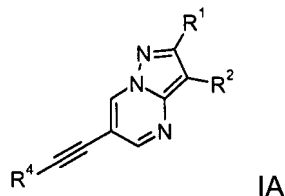
con la condición que se excluyen los compuestos

6-(3-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

- 6-(3-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
6-(4-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
6-(4-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
6-(4-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
5 6-(3,4-difluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
6-(2-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y
6-(6-metilpiridin-2iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

2. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 para los
10 compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y es C-R² y Z es N,



en la que:

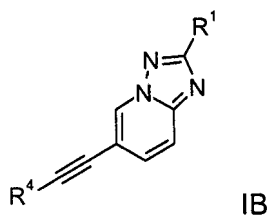
- R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de
nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos en-
15 tre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';
R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, ci-
cloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxil
o alcoxi;
R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;
20 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémi-
ca, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisóme-
ros.

3. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 2, dichos compuestos son:

- 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 5 6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 10 6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 15 2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-m-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 20 2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina
- 25 2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 6-feniletinil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

- 4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol
 2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo
 5 3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina o
 2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

- 10 4. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es N y Z es CH,



en la que:

- R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de
 15 nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';
 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxil o alcoxi;
 20 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

con la condición que se excluyen los compuestos

6-(3-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

5 6-(4-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3,4-difluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(2-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y

10 6-(6-metilpiridin-2iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

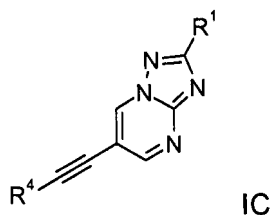
5. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

15 2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina o

2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol.

6. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y y Z son N,



20

en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

- 5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

7. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 6, dichos
10 compuestos son:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

15 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina

2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina

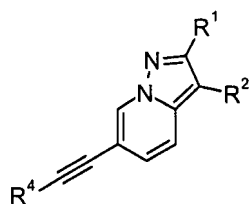
2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina

6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

20 6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina o

6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina.

8. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C- R^1 , Y es C- R^2 y Z es CH,



25

ID

en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

- 5 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

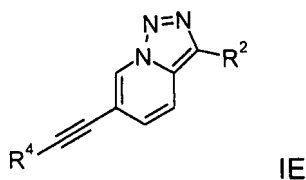
- 10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

9. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 8, dichos
15 compuestos son:

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina o

2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina.

10. Derivados de etinilo de la fórmula IE según la reivindicación 1 para los
20 compuestos de la fórmula I, en la que X es N, Y es C-R² y Z es CH,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

25

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisóme-

5 ros.

11. Derivados de etinilo de la fórmula IE según la reivindicación 10, dicho compuesto es la 6-feniletinil-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina.

10 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso como sustancia terapéuticamente activa.

13. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según las reivindicaciones de 1 a 11 o una de sus sales farmacéuti-
15 camente aceptables y un vehículo terapéuticamente inerte.

14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

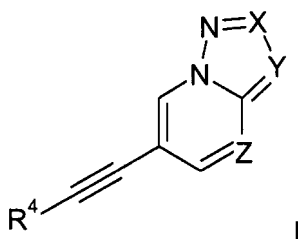
20 15. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5.

25 16. El uso de un compuesto según la reivindicación 15 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

17. Un método para el tratamiento o profilaxis de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11.

DERIVADOS DE ETINILO **RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula



en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

Z es CH o N;

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

52

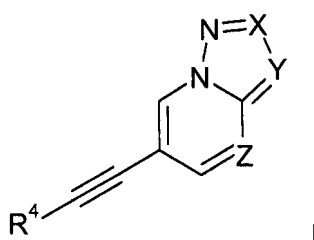
Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5) y por tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor.

SECTOR: Compuestos heterocíclicos condensados que actuan como moduladores de mGluR5.

TRADUCCIÓN CAPÍTULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



5 en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

Z es CH o N;

10 R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

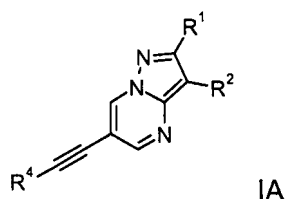
R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

15 R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

20 2. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y es C-R² y Z es N,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR¹;

- 5 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxí o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

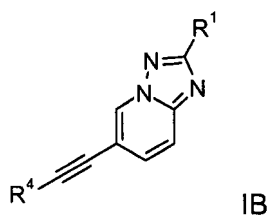
- 10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

3. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 2, dichos compuestos son:

- 15 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 20 2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 25 2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

- 2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-m-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 5 2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina
- 2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 10 2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 6-feniletinil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
- 2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol
- 15 2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo
- 3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
- 2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
- 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina o
- 20 2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

4. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es N y Z es CH,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, 5 cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o 10 estereoisómeros.

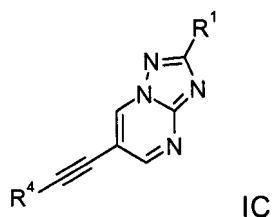
5. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina o

15 2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol.

6. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y y Z son N,



en la que:

20 R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

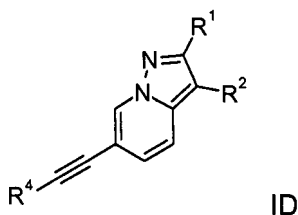
R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por 25 hidroxilo o alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla
racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o
estereoisómeros.

5 7. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 6, dichos
compuestos son:

- 6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
10 2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina
2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina
15 6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina o
6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina.

8. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1 para los
compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es C-R² y Z es CH,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de
nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos
entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxí o alcoxi;

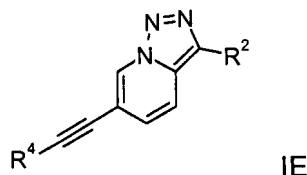
R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

- 5 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

- 10 9. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina o
2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina.

10. Derivados de etinilo de la fórmula IE según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es N, Y es C-R² y Z es CH,



en la que:

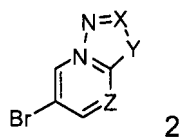
R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

- 20 R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;
R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

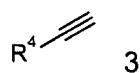
- 25 11. Derivados de etinilo de la fórmula IE según la reivindicación 10, dicho compuesto es la 6-feniletinil-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina.

12. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I descrita en la reivindicación 1, que comprende las variantes siguientes:

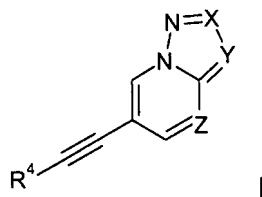
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5 con un aril-acetileno apropiado de la fórmula



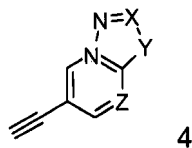
para formar un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

10 o

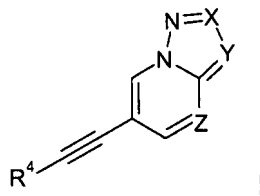
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

R⁴-hal 5

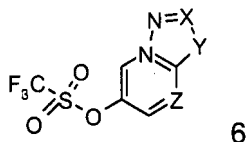
15 para formar un compuesto de la fórmula



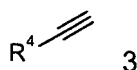
- 75 -

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y hal es halógeno, elegido entre Cl, Br e I,

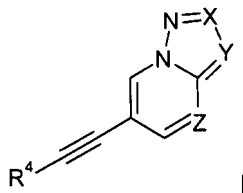
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5 con un aril-acetileno apropiado de la fórmula



para formar un compuesto de la fórmula



10 en la que sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, cuando se obtiene con arreglo al proceso de la reivindicación 12.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11
15 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

15. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según las reivindicaciones de 1 a 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo terapéuticamente inerte.

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones
20 1 – 11 para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5.

5 18. El uso de un compuesto según la reivindicación 17 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

 19. Un método para el tratamiento o profilaxis de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas, dicho método consiste en administrar una cantidad
10 eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11.

 20. La invención tal como se ha descrito.

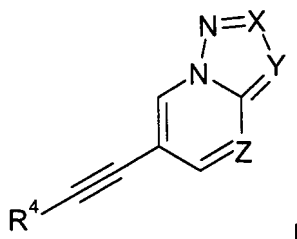
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl:	C07D 471/04
(22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s):	
25-04-12		F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32)	(33) País
	09179719.1		EP
		(72) Inventor(es):	GREEN, Luke; GUBA, Wolfgang; JAESCHKE, Georg; JOLIDON, Synese; LINDEMANN, Lothar; STADLER, Heinz; y VIEIRA, Eric.
		(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:	17-07-12	(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha:
	Fecha de presentación de la solicitud:	14/12/10	No. publicación:
	No. de solicitud:	PCT/ EP2010/069593	23/06/11 WO 2011/073172 A1
(54) Título: DERIVADOS DE ETINILO.			

Resumen.-Reivindicación(es):

Resumen:

La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula



en la que:

X es N o C-R¹;

Yes No C-R²;

$$Z \text{ es } CH_2O N_2$$

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR¹;

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxí o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5) y por tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor.

Sector: Compuestos heterocíclicos condensados que actuan como moduladores de mGluR5.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-04-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN -LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): GREEN, Luke; GUBA, Wolfgang; JAESCHKE, Georg; JOLIDON, Synese; LINDEMANN, Lothar; STADLER, Heinz; y VIEIRA, Eric.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

09179719.1

17/12/09

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-07-12

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 23/06/11

Fecha de presentación de la solicitud: 14/12/10

No. Publicación: WO 2011/073172 A1

No. de solicitud: PCT/ EP2010/069593

(54) Título: DERIVADOS DE ETINILO.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

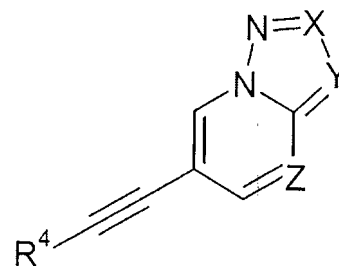
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 25-04-12	
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): GREEN, Luke; GUBA, Wolfgang; JAESCHKE, Georg; JOLIDON, Synese; LINDEMANN, Lothar; STADLER, Heinz; y VIEIRA, Eric.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	09179719.1	17/12/09	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-07-12		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 23/06/11	
Fecha de presentación de la solicitud: 14/12/10		No. Publicación: WO 2011/073172 A1	
No. de solicitud: PCT/ EP2010/069593			

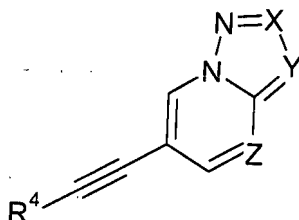


(54) Título: DERIVADOS DE ETINILO.

(57) Resumen.-Reivindicación (es):

Resumen:

La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula



en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

Z es CH o N;

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR¹;

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxil o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R¹ son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5) y por tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor.

Sector: Compuestos heterocíclicos condensados que actúan como moduladores de mGluR5.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 June 2011 (23.06.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/073172 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4162 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/069593

(22) International Filing Date:
14 December 2010 (14.12.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09179719.1 17 December 2009 (17.12.2009) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GREEN, Luke [GB/CH]; Oetlingerstrasse 52, CH-4057 Basel (CH). GUBA, Wolfgang [DE/DE]; Am Ruetacker 3, 79379 Muellheim (DE). JAECHKE, Georg [DE/CH]; Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel (CH). JOLIDON, Synese [CH/CH]; Stutzhalde, CH-4223 Blauen (CH). LINDEMANN, Lothar [DE/CH]; Jungstrasse 44, CH-4056 Basel (CH). STADLER, Heinz [CH/CH]; Dornacherstrasse 154, CH-4053 Basel (CH). VIEIRA, Eric [CH/CH]; Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf (CH).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

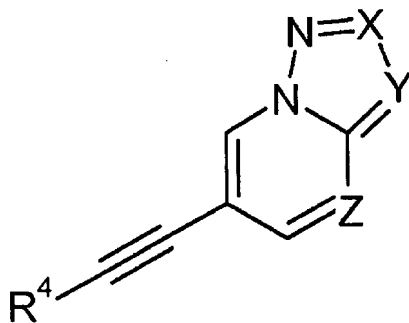
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ETHYNYL DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to ethynyl derivatives of formula (I) wherein X is N or C-R¹; Y is N or C-R²; Z is CH or N; R⁴ is a 6-membered aromatic substituent containing 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by 1 to 3 groups, selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy or NRR¹; R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower cycloalkyl or is heterocycloalkyl optionally substituted with hydroxy or alkoxy; R² is hydrogen, CN, lower alkyl or heterocycloalkyl; R and R¹ are independently from each other hydrogen or lower alkyl; or to a pharmaceutically acceptable salt or acid addition salt, to a racemic mixture, or to its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof. It has now surprisingly been found that the compounds of general formula (I) are positive allosteric modulators (PAM) of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) and they are therefore useful for the treatment of diseases related to this receptor.

WO 2011/073172 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 26485 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/069593	International filing date (day/month/year) 14/12/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/12/2009
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/069593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/4162 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/042211 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; GASTER LARAMIE MARY [GB]; HARLING JOHN D) 22 May 2003 (2003-05-22) Preparation 5, page 12. Intermediates used for the preparation of the examples 1-9, pages 14-17. -----	1,4,12, 13,20
X	WO 01/62756 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; GASTER LARAMIE MARY [GB]; HADLEY MICHAEL) 30 August 2001 (2001-08-30) Description 9 on page 14. -----	1,4,12, 13,20
A	WO 2008/151184 A1 (UNIV VANDERBILT [US]; CONN P JEFFREY [US]; LINDSLEY CRAIG W [US]; WEAV) 11 December 2008 (2008-12-11) cited in the application See, for instance, compounds on pages 113-115. ----- -/-	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2011

Date of mailing of the international search report

28/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Menchaca, Roberto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/069593

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/080998 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BUETTELMANN BERND [DE]; CECCARELLI SIMONA MARI) 23 September 2004 (2004-09-23) claim 2 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/069593

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03042211	A1	22-05-2003	BR	0214160 A	28-09-2004
			CA	2467267 A1	22-05-2003
			CN	1608065 A	20-04-2005
			EP	1444232 A1	11-08-2004
			HU	0402227 A2	28-02-2005
			IS	7252 A	06-05-2004
			JP	2005518352 T	23-06-2005
			KR	20050044476 A	12-05-2005
			MX	PA04004593 A	13-08-2004
			US	2005014938 A1	20-01-2005
			ZA	200403487 A	31-05-2006

WO 0162756	A1	30-08-2001	AR	029803 A1	16-07-2003
			AU	3391801 A	03-09-2001
			AU	2001233918 B2	24-06-2004
			BR	0108437 A	28-06-2005
			CA	2401036 A1	30-08-2001
			CN	1404478 A	19-03-2003
			CO	5271680 A1	30-04-2003
			CZ	20022852 A3	16-04-2003
			EP	1257543 A1	20-11-2002
			HU	0204514 A2	28-05-2003
			JP	2003524010 T	12-08-2003
			MX	PA02008082 A	27-02-2003
			NO	20023953 A	21-10-2002
			NZ	520753 A	27-08-2004
			PL	357420 A1	26-07-2004
			US	2003166633 A1	04-09-2003

WO 2008151184	A1	11-12-2008	US	2009042855 A1	12-02-2009

WO 2004080998	A1	23-09-2004	AR	043501 A1	03-08-2005
			AT	395345 T	15-05-2008
			AU	2004220382 A1	23-09-2004
			BR	PI0408093 A	14-02-2006
			CA	2516682 A1	23-09-2004
			CL	4492004 A1	07-01-2005
			CN	1759111 A	12-04-2006
			CO	5601027 A2	31-01-2006
			DK	1606277 T3	18-08-2008
			EP	1606277 A1	21-12-2005
			ES	2305739 T3	01-11-2008
			HK	1089443 A1	06-06-2008
			HR	20050774 A2	30-09-2006
			JP	4404896 B2	27-01-2010
			JP	2006519802 T	31-08-2006

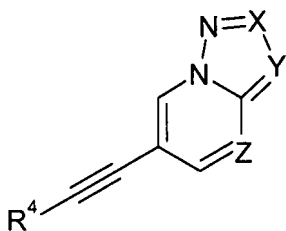
WO 2004080998	A1		KR	20050109074 A	17-11-2005
			MX	PA05009524 A	18-10-2005
			NZ	541643 A	28-03-2008
			PA	8597301 A1	16-09-2004
			PE	10612004 A1	22-01-2005
			PT	1606277 E	08-07-2008
			RU	2342383 C2	27-12-2008
			SI	1606277 T1	31-08-2008
			US	2004229917 A1	18-11-2004
			ZA	200506834 A	31-05-2006

102

**● TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS
AL REPORTE PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

Z es CH o N;

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo

o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, a una

mezcla racémica, o a sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o

estereoisómeros.

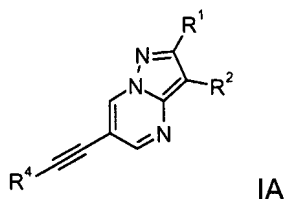
con la condición que se excluyen los compuestos

6-(3-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

- 6-(3-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
6-(4-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
6-(4-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
6-(4-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
5 6-(3,4-difluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina
6-(2-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y
6-(6-metilpiridin-2iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

2. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 para los
10 compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y es C-R² y Z es N,



en la que:

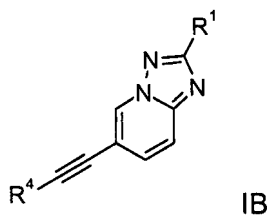
- R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de
nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos en-
15 tre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';
R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, ci-
cloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxil
o alcoxi;
R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;
20 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémi-
ca, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisóme-
ros.

3. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 2, dichos compuestos son:

- 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 5 6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 10 6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 15 2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-m-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 20 2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 5-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-piridin-2-ilamina
- 25 2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
- 6-feniletinil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina

- 4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol
 2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo
 5 3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina o
 2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

- 10 4. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es N y Z es CH,



en la que:

- R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de
 15 nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';
 R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;
 20 R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

con la condición que se excluyen los compuestos

6-(3-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

5 6-(4-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-fluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(4-metilfeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(3,4-difluorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

6-(2-clorofeniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y

10 6-(6-metilpiridin-2iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

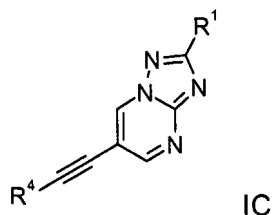
5. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

15 2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina o

2-metil-2-(6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-1-ol.

6. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y y Z son N,



20 en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR';

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxí o alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

- 5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

7. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 6, dichos
10 compuestos son:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

15 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina

2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina

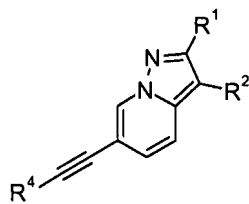
2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina

6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

20 6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina o

6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidina.

8. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹, Y es C-R² y Z es CH,



25

ID

en la que:

R^4 es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR' ;

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R^2 es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

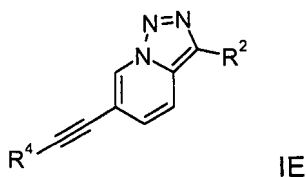
- 10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

9. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 8, dichos
15 compuestos son:

6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina o

2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]piridina.

10. Derivados de etinilo de la fórmula IE según la reivindicación 1 para los
20 compuestos de la fórmula I, en la que X es N, Y es $C-R^2$ y Z es CH,



en la que:

R^4 es un sustituyente aromático de 6 eslabones que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y NRR' ;

- 25

R² es hidrógeno, CN, alquilo inferior o heterocicloalquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

5

11. Derivados de etinilo de la fórmula IE según la reivindicación 10, dicho compuesto es la 6-feniletinil-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina.

10 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso como sustancia terapéuticamente activa.

13. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según las reivindicaciones de 1 a 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo terapéuticamente inerte.

15

14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

20

15. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5.

25

16. El uso de un compuesto según la reivindicación 15 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

17. Un método para el tratamiento o profilaxis de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11.

ROCHE-PZ BAU 74-EG 30.03.12 07

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

To:

Poppe, Regina
124 Grenzacherstrasse
4070 Basel
SUISSE

Date of mailing
(day/month/year) 28.03.2012

Applicant's or agent's file reference Case 26485	IMPORTANT NOTIFICATION
---	-------------------------------

International application No. PCT/EP2010/069593	International filing date (day/month/year) 14.12.2010	Priority date (day/month/year) 17.12.2009
--	--	--

Applicant
F.Hoffmann-La Roche AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Cardenas, Claudette Tel. +31 70 340-3370 
---	--

106
2/29

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 26485	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2010/069593	International filing date (day/month/year) 14.12.2010	Priority date (day/month/year) 17.12.2009	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D471/04			
Applicant F.Hoffmann-La Roche AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>8</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
19.08.2011		28.03.2012	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Menchaca, Roberto Telephone No. +31 70 340-9524 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/069593

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-57 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 filed with the letter of 20-12-2011

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This report has been established:
 - ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/069593

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2010/069593

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Documents

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 03/042211 A1 (2003-05-22)
- D2 WO 01/62756 A1 (2001-08-30)
- D3 WO 2008/151184 A1 (2008-12-11), cited in the application
- D4 WO 2004/080998 A1 (2004-09-23)

2 Article 34(2)b PCT

The amended claims 1-17 filed on 27.12.2011 resulted from the rectification on the disclaimer introduced in claims 1 and 4 of the amended set of claims filed with the Demand for PCT Chapter 2 (see the objection raised in the written opinion of the IPEA dated 18.11.2011). The present claims differ from the originally filed claims in the following:

- the introduction of a proviso in present claims 1 and 4 (i.e. originally filed claims 1 and 4) to disclaim the novelty-destroying compounds disclosed in D1 and D2 (see section "Novelty" in the WOISA). Such compounds are disclosed therein for use as synthetic intermediates and are therefore regarded as accidental anticipations to the subject-matter of independent claim 1;
- the deletion of the originally filed claims 12 and 13 in order to restore novelty (see section "Novelty" in the WOISA); and
- the deletion of the previously objected "omnibus" claim 20 (see item VIII in the WOISA).

As a result of the amendments made on 27.12.2011 the disclaimer on present claims 1 and 4 no longer encompasses the compound, 6-(3-nitrophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine. Said compound had been wrongly disclaimed from claims 1 and 4, since, although it was indeed disclosed in D1, it did not fall within the scope of formula (I) and (IB) in view of the definition of the parameters R⁴, R and R'.

The disclaimer introduced is deemed therefore allowable. As a result, the amendments carried out fulfill the requirements of Article 34(2)b PCT.

3 Rule 39 PCT

Claims 14 and 17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39(1)(iv) and Rule 67(1)(iv) PCT.

For the assessment of the present claims 14 and 17 on the question whether they are patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first or further use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Consequently, and even if no opinion should be formulated with respect to the subject-matter of these claims 14 and 17 (Article 34(4)(a)(I) PCT), this authority has decided to carry out and base the search and present opinion on the alleged effects of the compounds and/or compositions.

4 Novelty

As a result of the disclaimers, neither D1 (see Preparation 5, page 12 and the intermediates used for the preparation of the examples 1-9, pages 14-17) nor D2 (see Description 9 on page 14) discloses ethynyl derivatives falling within the scope of general formula (I) and (IB), as defined in present claims 1 and 4.

Consequently, no prior art document discloses the presently claimed derivatives of formula (I), pharmaceutical compositions thereof or their use as modulators of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5). The subject-matter of present claims 1, 12-15 and 17, respectively disclosing the referred compounds and pharmaceutical compositions thereof for said biological use, is therefore novel over the prior art in the sense of Article 33(2) PCT.

5 Inventive step

D3 can be regarded as the closest prior art for the presently claimed subject-matter and discloses (see for instance, compounds on pages 113-115) ethynyl derivatives comprising either an isoquinolinone or isoindolinedione rests, which are useful as mGluR5 modulators.

The present invention differs from the teaching of D3 in that the compounds showing said biological activity are the ethynyl derivatives of formula (I) comprising a bicyclic nitrogenated core as defined in claim 1. In addition to D3, D4 also discloses (see claim 2) ethynyl derivatives as mGluR5 modulators. The compounds defined therein further possess a pyrrole moiety. No technical effect seems to be associated to this technical difference.

The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of alternative compounds for use as mGluR5 modulators.

The presently claimed derivatives of formula (I) have neither been disclosed nor suggested for use as mGluR5 modulators. The teaching of D3, taken alone or in combination with D4, provides no motivation for the skilled person to replace the heterocyclic moiety attached to the ethynyl fragment, namely the isoquinolinone or isoindolinedione rests as shown in D3, by the bicyclic nitrogenated core as defined in present claim 1.

The subject-matter of present independent claims 1, 12-15 and 17 can therefore be regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The relative terms "lower alkyl", "lower alkoxy", "lower cycloalkyl"...etc used in claims 1-2, 4, 6, 8 and 10 are vague and unclear and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which they refer, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT). It is noted that no unequivocal generally accepted meaning exists in the art for said terms and hence, claims comprising such features with no commonly accepted meaning cannot be considered clear (see also Guidelines C-III, 4.6 and decision T0337/95).

EPO - DG 2

27. 12. 2011

40

Registered / Einschreiben Case 26485 WO
European Patent Office
P.O.Box P.B. 5818
2280 HV Rijswijk
Netherlands

Basel, December 20, 2011

Applicant: F. Hoffmann-La Roche AG
Application No.: PCT/EP2010/069593

Case: 26485 WO

This is in reply to the Written Opinion of the International Preliminary Examining Authority according to PCT Rule 66, dated November 18, 2011 concerning the above-mentioned International Application.

The due date for reply is January 18, 2012.

Our comments thereon are as follows:

To overcome the novelty objections with regard to D1 and D2, we removed one of the excluded compounds, 6-(3-nitrophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine from claims 1 and 4, which does not fall within the scope of formulas I and IB. The remaining disclosed compounds are regarded as accidental anticipations to the subject matter of independent claim 1. We are of the opinion that the amended claims are novel over D1 and D2.

Please find enclosed a new set of claims, pages 58 to 65, together with corresponding pages highlighting the amendments made.

The Examiner is respectfully requested to take the above considerations into account before issuing the International Preliminary Examination Report.

Representative:

Regina Poppe

Regina Poppe
(GA 22363)

Representative: Regina Poppe

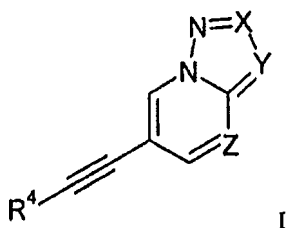
CH-4070 Basel
Switzerland

Tel. +41 61 - 6887154
Fax +41 61 - 6881395

-58-

Claims

1. Ethynyl derivatives of formula I



wherein

X is N or C-R¹;Y is N or C-R²;

Z is CH or N;

R⁴ is a 6-membered aromatic substituent containing 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by 1 to 3 groups, selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy or NRR¹;

R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower cycloalkyl or is heterocycloalkyl optionally substituted with hydroxy or alkoxy;

R² is hydrogen, CN, lower alkyl or heterocycloalkyl;

R and R¹ are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt or acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof,

with the proviso that the compounds

6-(3-chlorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

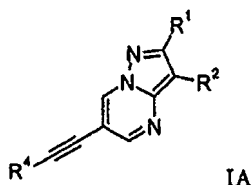
6-(3-fluorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

6-(3-methylphenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

-59-

6-(4-chlorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 6-(4-fluorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 6-(4-methylphenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 6-(3,4-difluorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 6-(2-chlorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and
 6-(6-methylpyridin-2ylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 are excluded.

2. Ethynyl derivatives of formula IA according to claim 1 for compounds of formula I,
 wherein X is C-R¹ and Y is C-R² and Z is N,



wherein

R⁴ is a 6-membered aromatic substituent containing 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by 1 to 3 groups, selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy or NRR¹;

R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower cycloalkyl or is heterocycloalkyl optionally substituted with hydroxy or alkoxy;

R² is hydrogen, CN, lower alkyl or heterocycloalkyl;

R and R¹ are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

-60-

3. Ethynyl derivatives of formula IA according to claim 2, which compounds are

6-Phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-Methyl-6-phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
6-(2-Fluoro-phenylethynyl)-2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
6-(3-Fluoro-phenylethynyl)-2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
6-(4-Fluoro-phenylethynyl)-2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-Methyl-6-pyridin-4-ylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-Methyl-6-p-tolylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
6-(4-Chloro-phenylethynyl)-2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-(2-fluoro-phenylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-(3-fluoro-phenylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-(4-fluoro-phenylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-pyridin-3-ylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-pyridin-4-ylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-(4-methoxy-phenylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-m-tolylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-(3-methoxy-phenylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-Cyclobutyl-6-phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-p-tolylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-(4-chloro-phenylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-(6-chloro-pyridin-3-ylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
5-(2-tert-Butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-ylethynyl)-pyridin-2-ylamine
2-tert-Butyl-6-(5-chloro-pyridin-3-ylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-pyrimidin-5-ylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
2-tert-Butyl-6-(3,4-difluoro-phenylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
6-Phenylethynyl-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine
4-(2-tert-Butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-ylethynyl)-phenylamine
2-(6-Phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-propan-2-ol

- 61 -

2-tert-Butyl-6-(5-fluoro-pyridin-3-ylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine

6-Phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonitrile

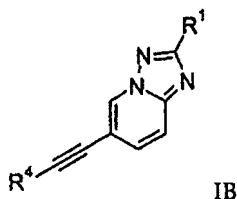
3-(2-tert-Butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-ylethynyl)-phenylamine

2-(2-tert-Butyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-ylethynyl)-phenylamine

2-tert-Butyl-6-(2,5-difluoro-phenylethynyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine or

2-Isopropyl-6-phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.

4. Ethynyl derivatives of formula IB according to claim 1 for compounds of formula I,
wherein X is C-R¹, Y is N and Z is CH,



wherein

R⁴ is a 6-membered aromatic substituent containing 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by 1 to 3 groups, selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy or NRR';

R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower cycloalkyl or is heterocycloalkyl optionally substituted with hydroxy or alkoxy;

R and R' are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof,

with the proviso that the compounds

6-(3-chlorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

6-(3-fluorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

6-(3-methylphenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

6-(4-chlorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

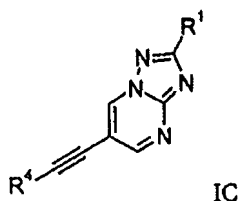
- 62 -

6-(4-fluorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 6-(4-methylphenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 6-(3,4-difluorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 6-(2-chlorophenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and
 6-(6-methylpyridin-2ylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 are excluded.

5. Ethynyl derivatives of formula IB according to claim 4, which compound is

6-Phenylethynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine
 2-tert-Butyl-6-phenylethynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine or
 2-Methyl-2-(6-phenylethynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-propan-1-ol.

6. Ethynyl derivatives of formula IC according to claim 1 for compounds of formula I,
 wherein X is C-R¹ and Y and Z are N



wherein

R⁴ is a 6-membered aromatic substituent containing 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by 1 to 3 groups, selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy or NRR⁵;

R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower cycloalkyl or is heterocycloalkyl optionally substituted with hydroxy or alkoxy;

R and R⁵ are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

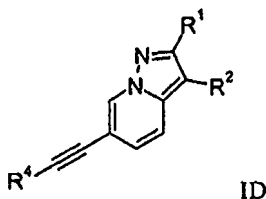
- 63 -

7. Ethynyl derivatives of formula IC according to claim 6, which compound is

- 6-Phenylethynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 2-tert-Butyl-6-phenylethynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 2-tert-Butyl-6-(2,5-difluoro-phenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 2-tert-Butyl-6-(3-fluoro-phenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 2-tert-Butyl-6-(3,4-difluoro-phenylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 2-tert-Butyl-6-(5-chloro-pyridin-3-ylethynyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 2-Morpholin-4-yl-6-phenylethynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 2-Morpholin-4-yl-6-m-tolylethynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 6-(3-Fluoro-phenylethynyl)-2-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine
- 6-(3-Chloro-phenylethynyl)-2-morpholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine or
- 6-Phenylethynyl-2-pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine.

8. Ethynyl derivatives of formula ID according to claim 1 for compounds of formula I,

wherein X is C-R¹, Y is C-R² and Z is CH.



wherein

- R⁴ is a 6-membered aromatic substituent containing 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by 1 to 3 groups, selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy or NRR';
- R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower cycloalkyl or is heterocycloalkyl optionally substituted with hydroxy or alkoxy;
- R² is hydrogen, CN, lower alkyl or heterocycloalkyl;
- R and R' are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

- 64 -

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

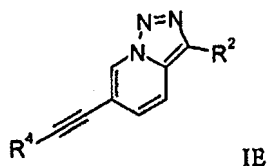
9. Ethynyl derivatives of formula ID according to claim 8, which compound is

6-Phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine or

2-tert-Butyl-6-phenylethynyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine.

10. Ethynyl derivatives of formula IE according to claim 1 for compounds of formula

I, wherein X is N, Y is C-R² and Z is CH.



wherein

R⁴ is a 6-membered aromatic substituent containing 0, 1 or 2 nitrogen atoms, optionally substituted by 1 to 3 groups, selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy or NRR¹;

R² is hydrogen, CN, lower alkyl or heterocycloalkyl;

R and R' are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

11. Ethynyl derivatives of formula IE according to claim 10, which compound is

6-Phenylethynyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine.

12. A compound according to any one of claims 1 – 11 for use as therapeutically active substance.

- 65 -

13. A pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds according to claims 1 to 11 as well as its pharmaceutically acceptable salt and a therapeutically inert carrier.

14. The use of a compound according to any one of claims 1 - 11 for the treatment or prevention of schizophrenia or cognitive diseases.

15. The use of a compound according to any one of claims 1 to 11 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of diseases relating to positive allosteric modulators of mGluR5 receptor.

16. The use of a compound according to claim 15 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of schizophrenia or cognitive diseases.

17. A method for the treatment or prophylaxis of schizophrenia or cognitive diseases, which method comprises administering an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 - 11.

120

ANEXO

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


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

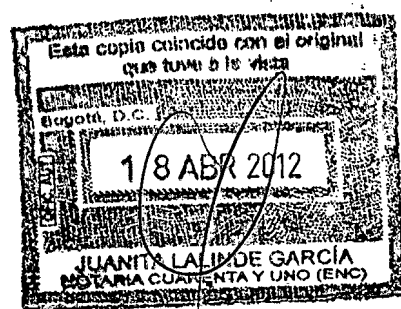
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)



6. el 18 de agosto 2004

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

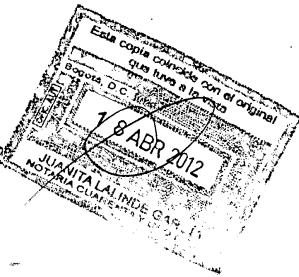
Ursula Urcochea
 María Mercedes Urcochea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Maria Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

ZONA SET-3 P 12:12
Uco
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



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

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

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

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

Dado y firmado



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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

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

Given and signed this 17th day of August 2012
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

(ss)

En el día de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stäheli quienes residen en Suiza, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, Ciudad de Basilea, con fecha 19.08.1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Stäheli came both Swiss citizens and Swiss residents to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder

Procurator/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

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

Dr. P. Kuster
Notar

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

17.08.2004

2 Fe.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Procl. - 17.08.2004



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by P. Müller

3. in his/her function as Att. Notar

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

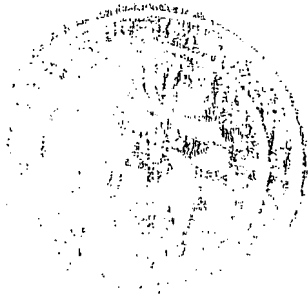
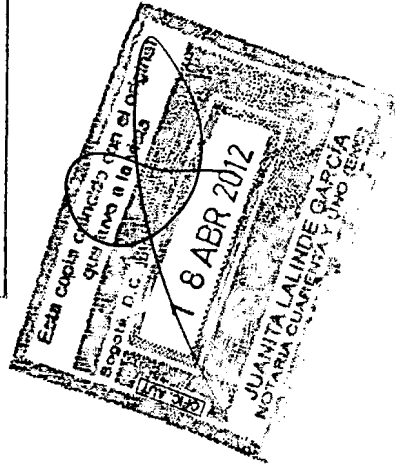
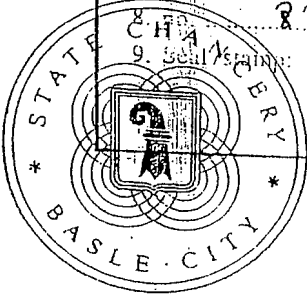
6. on

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

8835 / 13 276

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0037226

Bogotá D.C., Abril 17 de 2012 - 08:10:13

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186851770	16/04/2012	33.346.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068169- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 16:07:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 17 de 2012 - 08:10:22



No. 12-068169- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 16:07:10

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 132

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒

Indicación que se solicita una PCT

4 ☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

132 ☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐