

Q.F.



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-56195

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO 5-fluoro, cloro, y ciano-piridin-2-il-tetrazoles
como ligandos del receptor-5 de glutamato metabo-
tropico

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/04 213/84
AGIK 31/4439, AGIP 25/04

71. SOLICITANTE Astrazeneca Ab y NPS Pharmaceuticals Inc.

DOMICILIO Södertälje, SE y Utah, USA.

74. APODERADO Dilcia Peña Rodríguez D' Alemar

22. BOGOTÁ, D. C., junio 9/06.

C. León
jun 14-07-2006

95

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capitulo I.		☐ Capitulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: 1. ASTRAZENECA AB 2. NPS PHARMACEUTICALS, INC. Dirección: 1. SE-151 85 Södertälje, S-SE-151 Södertälje, SE 2. 420 Chipeta Way, Salt Lake City, Utah 84108, USA Nacionalidad o domicilio: 1. Södertälje, SE 2. Salt Lake City, Utah, USA Lugar de constitución: 1. Södertälje, SE 2. Utah, USA		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. WENSBO, David; 2. EDWARDS, Louise; 3. ISAAC, Methvin; 4. MCLEOD, Donald A.; 5. SLASSI, Abdelmallk; 6. XIN, Tao; 7. STORMANN, Thomas M. Dirección: 1. SE-151 85 Södertälje, S-SE-151 Södertälje, SE; 2. 871 Chippenham Drive, Mississauga, Ontario L5H 3S6, CA; 3. 2101 Islington Avenue, Apt. #2105, Etobicoke, Ontario M9P 3R2, CA; 4. 7740 South Newport Way, Salt Lake City Utah 84121, USA; 5. 4780 Fullwell Road, Mississauga, Ontario L5M 7J7, CA; 6. 10 Comoq Av., Woodbridge, Notario L4H 2B1 CA; 7. 1327 East Harrison, Salt Lake City, Utah 84105 USA Nacionalidad o Domicilio: 1. Sueco; 2., 3., Canadienses; 4. Estadounidense; 5 y 6., canadienses; 7. Estadounidense		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2004/041401 Fecha: DIC. 13, 2004 Publicación Internacional No. WO2005/066155 A1 Fecha: Julio 21, 2005			
6) Título (54) "5-fluoro, cloro- y ciano-piridin-2-il-tetrazoles como ligandos del receptor-5 de glutamato metabotrópico"			
7) Clasificación Internacional: C07D 401/04, 213/84, A61K 31/4439, A61P 25/04			
8) PRI RIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Dic. 19, 2003	60/530,633
9) Comprobante de pago N°. 06-40,124 Fecha: Mayo 26, 2006			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			

p786

4
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-056195-00000-0000
Fec: 2008-06-08 17:09:21 Dep. 2023 RECREACIONES
Tra 11 PATENTE/II
Ete 572 FASE NACIONAL
Asi 411 PRESENTACION Fe 35 134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 40,124
CAJA : MAYO 26 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49045937	26/05/2006	12,022,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

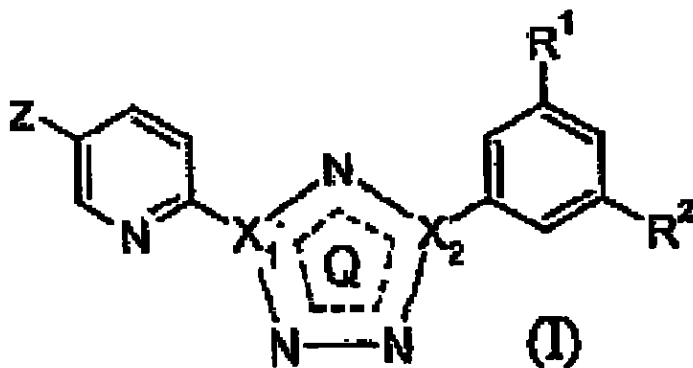
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
 1. Reporte internacional de búsqueda
 2. Opinión escrita
 3. Notificación de la recepción de la copia

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP-20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 05/108 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se
ella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan
Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido de conformidad con el
Certificado de Idoneidad Profesional No. 0045 expedido por la Universidad Nacional de Colombia, por el
Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizado por el Ministerio del Interior y de Justicia, por resolución
número 718 de 2003.

(Se traduce un Poder otorgado NPS Pharmaceuticals, con fecha Febrero 4, 2005, certificación notarial y
Apostilla No. 68888.)

Clarke, Modet & Co.

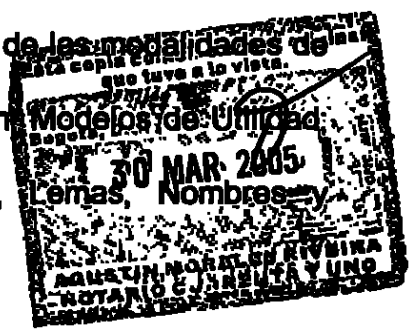
COLOMBIA

(Dirección en español)

PODER

El suscrito, representante legal de NPS Pharmaceuticals, sociedad constituida
y existente bajo las leyes de los Estados Unidos de América y en desempeño
en la actualidad de su actividad comercial, domiciliado en 383 Colorow Drive,
Salt Lake City, UT 84108, Estados Unidos de América, por el presente
otorgamos Poder a DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN, identificada con
cédula de ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá y Tarjeta Profesional 20824 y
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, identificada con Tarjeta Profesional 36448 y
cédula de ciudadanía No 40.017.374 de Tunja, con domicilio en Bogotá,
Colombia, para que actuando en su orden en nombre de la otorgante la
representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante
las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales
de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a la siguiente:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualesquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: Patentes de Invención, Modelos de Utilidad,
Diseños Industriales, variedades vegetales, Marcas, Leñas, Nombres y



TRADUC...
JUAN P.
TRADUC...
DEL MIN. INTERIO...
05/108
JULIA
OFICIAL
JUSTICIA

5

Enseñas Comerciales y Denominaciones de Origen; así como sus renovaciones, prórrogas, traspasos, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

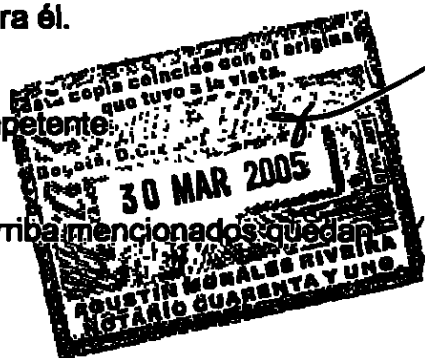
2) Solicitar, tramitar, obtener, y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, cesiones, traspasos, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reivindicaciones, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; acciones o juicios promovidos por el mandante o contra él.

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan



6

facultados para: conciliar, cancelar, transigir, aceptar cláusulas compromisorias, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

8) Así mismo facultamos a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en (en blanco), hoy día 4 de Febrero, 2005.

Por: (Firmado) Barton W. Giddings

Secretario Empresarial Asistente

RECONOCIMIENTO EMPRESARIAL

Estado de Utah)

Condado de Salt Lake)SS

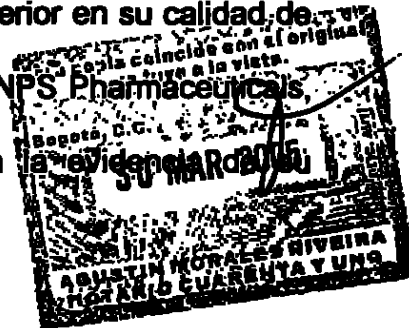
Hoy día 4 de Febrero, 2005, compareció personalmente ante mí, Barton W.

Giddings, CUYA IDENTIDAD CONOZCO (o quien presentó prueba satisfactoria de ser quien dice ser) y estando debidamente juramentado declaró que el

Señor Barton W. Giddings, ha suscrito el documento anterior en su calidad de

Secretario Empresarial Asistente de la persona jurídica NPS Pharmaceuticals,

Inc., y yo, Notario del Derecho Civil, tuve a la vista la



representación legal.

(Firmado) Leslie S. Lancaster

(Sello Notarial a tinta: Notario Público,) Leslie S. Lancaster, 420 Chipota Way, Salt Lake City, Uyah, 84108, Mi Comisión Vence Abril 2, 2006, Estado de Utah)

Sello Pre-Impreso)

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por LESLIE S. LANCASTER
3. Obrando en calidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE UTAH
4. Lleva el sello/estampilla de LESLIE S. LANCASTER, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE UTAH

CERTIFICADA

5. En Salt Lake City, UTAH, Estados Unidos de América
6. Hoy 2 de Marzo, 2005
7. Por Gary R. Herbert, Gobernador Teniente , Estado de Utah, Estados Unidos de América
8. No. 68888
9. Sello/Estampilla (Sello Dorado en Relieve)
10. Firma (Firmado)
Gary R. Herbert
Gobernador Teniente

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de este Notario para su confrontación y a la cual me remito.
Bogotá, Marzo 18, 2005.





8

Apostille

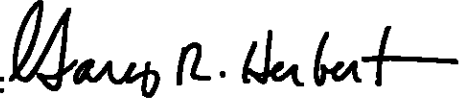
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

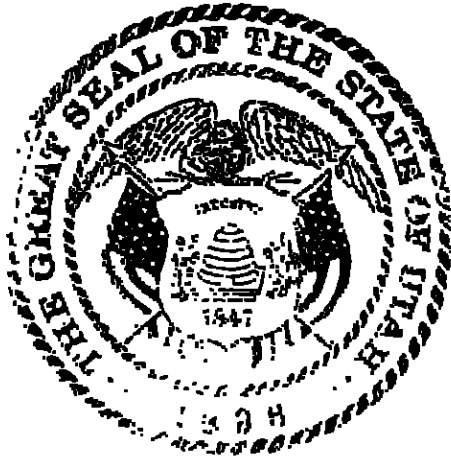
1. Country: **United States of America**
2. This public document has been signed by **LESLIE S. LANCASTER**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC, STATE OF UTAH**
4. bears the seal/stamp of **LESLIE S. LANCASTER, NOTARY PUBLIC, STATE OF UTAH**

CERTIFIED

5. at **Salt Lake City, Utah, U.S.A.**
6. the **2nd day of March, 2005**
7. by **Gary R. Herbert, Lt. Governor, State of Utah, U.S.A.**
8. Number: **68888**
9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Gary R. Herbert
Lieutenant Governor



COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43, Of. 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813-Fax: (57 1) 6350824-E-mail:clarkemodet@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DELIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y emblemas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutela y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of
NPS Pharmaceuticals, Inc.

an organization existing under the laws of
United States of America

and in present execution of its business activity, domiciled at
383 Colorow Drive

Salt Lake City, UT 84108, United States of America

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DELIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substituting this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

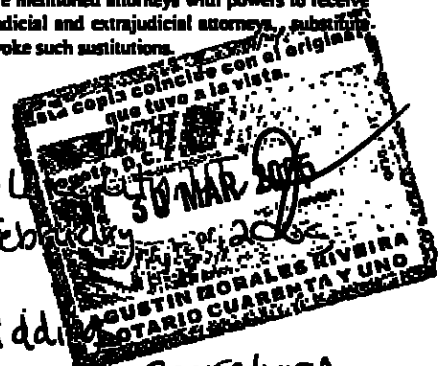
on this

4

day of February

Barton W. Giddens
Firma / signature

Barton W. Giddens
Assistant Corporate Secretary



CORPORATE ACKNOWLEDGEMENT

10

State of Utah

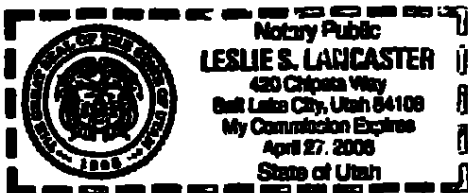
)

§

County of Salt Lake

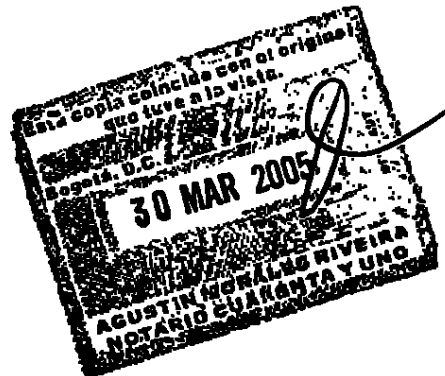
On this 4th day of February, 2005, personally appeared before me
Barton Giddings, whose identity is personally known to me (or proved on the
basis of satisfactory evidence) and who by me duly sworn (or affirmed). (Mr./Ms.

Barton Giddings has executed the foregoing document in his/her capacity
of Assistant Corporate Secretary of the juridical person NPS Pharmaceuticals, Inc. The
original power of attorney, the documents that evidence the existence of the Company NPS
Pharmaceuticals, Inc, and the legal representation were shown to me, civil law notary.



Leslie S. Lancaster

TRANSLATION
JUAN P
The





(43) International Publication Date
21 July 2005 (21.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/066155 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04,
213/84, A61K 31/4439, A61P 25/04

(21) International Application Number:
PCT/US2004/041461

(22) International Filing Date:
13 December 2004 (13.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/530,633 19 December 2003 (19.12.2003) US

(71) Applicants (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje,
S-SE-151 Södertälje (SE). NPS PHARMACEUTICALS,
INC. [US/US]; 420 Chipeta Way, Salt Lake City, Utah
84108 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): WENSBO, David
[SI/SI]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global
Intellectual Property, SE-151 85 Södertälje, S-SE-151
Södertälje (SE). EDWARDS, Louise [CA/CA]; 871
Chippenham Drive, Mississauga, Ontario L5H 3S6 (CA).
ISAAC, Mathvin [CA/CA]; 2101 Islington Avenue, Apt.
#2105, Etobicoke, Ontario M9P 3R2 (CA). MCLEOD,
Donald A. [US/US]; 7740 South Newport Way, Salt Lake
City, Utah 84121 (US). SLASSI, Abdelmalik [CA/CA];
4780 Pulwell Road, Mississauga, Ontario L5M 7J7 (CA).
XIN, Tao [CA/CA]; 10 Comoq Ave., Woodbridge, Ontario
L4H 2B1 (CA). STORMANN, Thomas M. [US/US];
1327 East Harrison, Salt Lake City, Utah 84105 (US).

(74) Agents: BENT, Stephen A. et al.; Foley & Lardner LLP,
Washington Harbour, 3000 K Street, NW, Suite 500, Wash-
ington, District of Columbia 20007 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

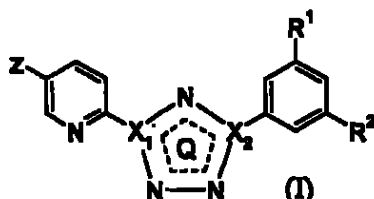
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(54) Title: 5-FLUORO-, CHLORO-, AND CYANO-PYRIDIN-2-YL-TETRAZOLES AS LIGANDS OF THE METABOTROPIC
GLUTAMATE RECEPTOR-5



(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula
I, wherein Z, Q, X1, X2, R1 and R2, are as defined as in formula I, or salts,
solvents or solvated salts thereof, processes for their preparation, pharmaceutical
formulations containing said compounds and to the use of said compounds in
therapy.



12

TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

5-FLUORO-, CHLORO- AND CYANO-PYRIDIN-2-YL-TETRAZOLES AS LIGANDS OF THE METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR-5

FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention relates to new compounds, to pharmaceutical compositions containing said compounds and to the use of said compounds in therapy. The present invention further relates to processes for the preparation of said compounds.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system (CNS). Glutamate produces its effects on central neurons by binding to and thereby activating cell surface receptors. These receptors have been divided into two major classes, the ionotropic and metabotropic glutamate receptors, based on the structural features of the receptor proteins, the means by which the receptors transduce signals into the cell, and pharmacological profiles.

The metabotropic glutamate receptors (mGluRs) are G protein-coupled receptors that activate a variety of intracellular second messenger systems following the binding of glutamate. Activation of mGluRs in intact mammalian neurons elicits one or more of the following responses: activation of phospholipase C; increases in phosphoinositide (PI) hydrolysis; intracellular calcium release; activation of phospholipase D; activation or inhibition of adenylyl cyclase; increases or decreases in the formation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP); activation of guanylyl cyclase; increases in the formation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP); activation of phospholipase A₂; increases in arachidonic acid release; and increases or decreases in the activity of voltage- and ligand-gated ion channels. Schoepp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Bordi and Ugolini, *Prog. Neurobiol.* 59:55 (1999).

Eight distinct mGluR subtypes, termed mGluR1 through mGluR8, have been identified by molecular cloning. Nakanishi, *Neuron* 13:1031 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1

(1995), Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995). Further receptor diversity occurs via expression of alternatively spliced forms of certain mGluR subtypes. Pin *et al.*, *PNAS* 89:10331 (1992), Minakami *et al.*, *BBRC* 199:1136 (1994), Joly *et al.*, *J. Neurosci.* 15:3970 (1995).

- 5 Metabotropic glutamate receptor subtypes may be subdivided into three groups, Group I, Group II, and Group III mGluRs, based on amino acid sequence homology, the second messenger systems utilized by the receptors, and by their pharmacological characteristics. mGluR5 comprises mGluR1, mGluR5 and their alternatively spliced variants. The binding of agonists to these receptors results in the activation of phospholipase C and the subsequent mobilization of intracellular calcium.
- 10

Neurological, psychiatric and pain disorders.

Attempts at elucidating the physiological roles of Group I mGluRs suggest that activation of these receptors elicits neuronal excitation. Various studies have demonstrated that

- 15 Group I mGluRs agonists can produce postsynaptic excitation upon application to neurons in the hippocampus, cerebral cortex, cerebellum, and thalamus, as well as other CNS regions. Evidence indicates that this excitation is due to direct activation of postsynaptic mGluRs, but it also has been suggested that activation of presynaptic mGluRs occurs, resulting in increased neurotransmitter release. Baskys, *Trends Pharmacol. Sci.* 15:92 (1992), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1(1995), Watkins *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 15:33 (1994).
- 20

Metabotropic glutamate receptors have been implicated in a number of normal processes in the mammalian CNS. Activation of mGluRs has been shown to be required for induction of hippocampal long-term potentiation and cerebellar long-term depression. Bashir *et al.*, *Nature* 363:347 (1993), Bortolotto *et al.*, *Nature* 368:740 (1994), Aiba *et al.*, *Cell* 79:365 (1994), Aiba *et al.*, *Cell* 79:377 (1994). A role for mGluR activation in nociception and analgesia also has been demonstrated. Meller *et al.*, *Neuroreport* 4: 879 (1993), Bordi and Ugolini, *Brain Res.* 871:223 (1999). In addition, mGluR activation has been suggested to play a modulatory role in a variety of other normal processes including synaptic transmission, neuronal development, apoptotic neuronal death, synaptic plasticity, spatial learning, olfactory memory, central control of cardiac activity, waking, motor control and control of

30

the vestibulo-ocular reflex. Nakanishi, *Neuron* 13: 1031 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1, Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995).

Further, Group I metabotropic glutamate receptors have been suggested to play roles in a variety of acute and chronic pathophysiological processes and disorders affecting the CNS.

5 These include stroke, head trauma, anoxic and ischemic injuries, hypoglycemia, epilepsy, neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, psychiatric disorders and pain. Schoepp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993), Cunningham *et al.*, *Life Sci.* 54:135 (1994), Hollman *et al.*, *Ann. Rev. Neurosci.* 17:31 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995), Spooren *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 22:331 (2001), Gasparini *et al.*, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2:43 (2002), Neugebauer *Pain* 98:1 (2002). Much of the pathology in these conditions is thought to be due to excessive glutamate-induced excitation of CNS neurons. Because Group I mGluRs appear to increase glutamate-mediated neuronal excitation via postsynaptic mechanisms and enhanced presynaptic glutamate release, their activation probably contributes to the pathology. Accordingly, selective antagonists of mGluR5 receptors could be therapeutically beneficial in all conditions underlain by excessive glutamate-induced excitation of CNS neurons, specifically as neuroprotective agents, analgesics or anticonvulsants.

Recent advances in the elucidation of the neurophysiological roles of metabotropic glutamate receptors generally and Group I in particular, especially mGluR5 receptors, have established these receptors as promising drug targets in the therapy of acute and chronic neurological and psychiatric disorders and chronic and acute pain disorders.

Gastro Intestinal disorders

25 The lower esophageal sphincter (LES) is prone to relaxing intermittently. As a consequence, fluid from the stomach can pass into the esophagus since the mechanical barrier is temporarily lost at such times, an event hereinafter referred to as "reflux".

Gastro-esophageal reflux disease (GERD) is the most prevalent upper gastrointestinal tract disease. Current pharmacotherapy aims at reducing gastric acid secretion, or at neutralizing acid in the esophagus. The major mechanism behind reflux has been considered to depend on a hypotonic lower esophageal sphincter. However, e.g. Holloway & Dent (1990) Gas-

gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535, has shown that most reflux episodes occur during transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs), i.e. relaxations not triggered by swallows. It has also been shown that gastric acid secretion usually is normal in patients with GERD.

5

The novel compounds according to the present invention are assumed to be useful for the inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) and thus for treatment of gastro-esophageal reflux disorder (GERD).

10 The wording "TLESR", transient lower esophageal sphincter relaxations, is herein defined in accordance with *Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology* 109, pp. 601-610.

15 The wording "reflux" is herein defined as fluid from the stomach being able to pass into the esophagus, since the mechanical barrier is temporarily lost at such times.

The wording "GERD", gastro-esophageal reflux disease, is herein defined in accordance with *van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière's*
20 *Clin. Gastroenterol.* 14, pp. 759-774.

Because of their physiological and pathophysiological significance, there is a need for new potent mGluR agonists and antagonists that display a high selectivity for mGluR subtypes, particularly the Group I receptor subtype, such as the mGluR5 receptor.

25

Prior art

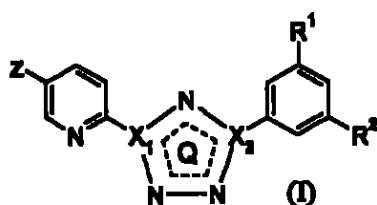
There are many properties of a compound that are of importance in determining its suitability as a drug product. Of high importance is the interaction of the compound at the target protein and its pharmacokinetic profile, i.e. its ability to access the target protein in
30 sufficient quantity for a sufficient duration of time to have the desired therapeutic effect. The object of the present invention is to provide novel 5-substituted pyridines with

17 #

surprisingly improved characteristics when compared to similarly substituted compounds, carrying other substituents at the 5-position of the pyridine ring as previously described. WO 03/077918 and WO 03/029210 describe 2-(5-tetrazolyl)-5-substituted pyridines exhibiting activity at the mGluR5 receptor. We have found that the appropriate 5-substituent on the pyridines has led to dramatic improvements over other substituents at that same position, when comparing both efficacy and pharmacokinetic profile, as measured in the laboratory.

10 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of formula I



wherein:

- 15 X_1 is N and X_2 is C or X_1 is C and X_2 is N;

Z is fluoro, chloro or cyano;

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, -C₁₋₆alkylhalo, -OC₁₋₆alkylhalo, -C₁₋₆alkyl, -OC₀₋₆alkyl, -C₁₋₆alkylOR⁴, -OC₂₋₆alkylOR⁴, -C₀₋₆alkylcyano, -C₀₋₆alkylNR⁴R⁵ and -OC₂₋₆alkylNR⁴R⁵;

- 20 R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, and -C₁₋₆alkyl;

or salts, solvates or solvated salts thereof.

- In another aspect of the invention there is provided the compound of formula I for use in therapy, especially for the treatment of mGluR5 receptor mediated disorders, and for the treatment of neurological disorders, psychiatric disorders, gastrointestinal disorders and pain disorders.

In a further aspect of the invention there is provided pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of the compound of formula I in association with one or more pharmaceutically acceptable diluent, excipients and/or inert carrier.

5 In yet another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising the compound of formula I for use in the treatment of mGluR5 receptor mediated disorders, and for use in the treatment of neurological disorders, psychiatric disorders, gastrointestinal disorders and pain disorders.

10 In yet another aspect of the invention there is provided processes for the preparation of compounds of formula I.

A further aspect of the invention is the use of a compound according to formula I for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of functional gastrointestinal disorders, such as functional dyspepsia (FD). Yet another aspect of the invention is the use
15 of a compound according to formula I for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of irritable bowel syndrome (IBS), such as constipation predominant IBS, diarrhea predominant IBS or alternating bowel movement predominant IBS.

20 These and other aspects of the present invention are described in greater detail herein below.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

25

The object of the present invention is to provide 5-substituted pyridines with surprisingly improved characteristics when compared to similarly substituted compounds, carrying other substituents at the 5-position of the pyridine ring.

30 Listed below are definitions of various terms used in the specification and claims to describe the present invention.

For the avoidance of doubt it is to be understood that where in this specification a group is qualified by 'hereinbefore defined', 'defined hereinbefore' or 'defined above' the said group encompasses the first occurring and broadest definition as well as each and all of the other definitions for that group.

5

For the avoidance of doubt it is to be understood that in this specification 'C₁₋₆' means a carbon group having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms.

10 In the case where a subscript is the integer 0 (zero) the group to which the subscript refers to indicates that the group is absent.

In this specification, unless stated otherwise, the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups and may be, but are not limited to methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, t-pentyl, neo-pentyl, n-hexyl or
15 i-hexyl, t-hexyl. The term C₁₋₃alkyl has 1 to 3 carbon atoms and may be methyl, ethyl, n-propyl or i-propyl.

In this specification, unless stated otherwise, the term "OC₀₋₄alkyl" includes both straight or branched alkoxy groups. C₀₋₃alkoxy may be, but is not limited to hydroxy, methoxy,
20 ethoxy, n-propoxy or i-propoxy.

In this specification, unless stated otherwise, the term "halo" and "halogen" may be fluoro, chloro, bromo or iodo.

25 In this specification, unless stated otherwise, the term "alkylhalo" means an alkyl group as defined above, which is substituted with halo as described above.

The term "C₁₋₄alkylhalo" may include, but is not limited to fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, difluoroethyl or bromopropyl.

The term "OC₁₋₄alkylhalo" may include, but is not limited to fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, fluoroethoxy or difluoroethoxy.
30

In one embodiment of the invention X₁ is N and X₂ is C or X₁ is C and X₂ is N.

19

20

The invention relates to compounds of formula I wherein X_1 is C and X_2 is N.

In another embodiment of the invention X_1 is N and X_2 is C.

In a further embodiment of the invention Z is fluoro, chloro or cyano.

5 The invention relates to compounds of formula I wherein Z is fluoro or cyano.

In yet another embodiment of the invention Z is chloro. In one embodiment of the invention Z is fluoro.

In another embodiment of the invention R^1 and R^2 are selected from the group consisting of
10 hydrogen, hydroxy, halo,

$-C_{1-6}$ alkylhalo, $-OC_{1-6}$ alkylhalo, $-C_{1-6}$ alkyl, $-OC_{0-6}$ alkyl, $-C_{1-6}$ alkylOR⁴, $-OC_{2-6}$ alkylOR⁴,
 $-C_{0-6}$ alkylcyano, $-C_{0-6}$ alkylNR⁴R⁵ and $-OC_{2-6}$ alkylNR⁴R⁵.

R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy and
C₁₋₃alkyl.

15 The invention relates to compounds of formula I wherein wherein R^1 and R^2 are selected
from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, $-C_{1-3}$ alkylhalo, $-OC_{1-3}$ alkylhalo,
 $-C_{1-3}$ alkyl, $-OC_{0-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkylOR⁴, $-OC_{2-4}$ alkylOR⁴, $-C_{0-3}$ alkylcyano and C₀₋₃
alkylNR⁴R⁵; and R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl and ethyl.

In a further embodiment of the invention R^1 and R^2 are selected from the group consisting
20 of fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, methoxymethyl, methoxy, difluoromethoxy,
trifluoromethoxy, 2-methoxy-ethoxy, ethylamino and amine.

The invention relates to compounds of formula I wherein R^1 is fluoro, chloro, bromo, iodo,
methoxymethyl, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-methoxy-ethoxy, ethyl-
amino or amine.

25 In another embodiment of the invention R^1 is methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy,
2-methoxy-ethoxy or ethylamino.

In yet a further embodiment of the invention R^1 is chloro, bromo, iodo or methoxymethyl.

In yet another embodiment of the invention R^1 is fluoro.

30 In one embodiment of the invention R^2 is halo or C₀₋₆alkylcyano.

The invention relates to compounds of formula I wherein R^2 is fluoro or cyano.

The invention is also related to the following compounds;

- 3-fluoro-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile,
6-[2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]nicotinonitrile,
3-[5-(5-chloropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorobenzonitrile,
5 3-[5-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-tetrazol-2-yl]-5-methoxymethyl-benzonitrile,
3-fluoro-5-[2-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl]benzonitrile,
6-[5-(3-cyano-5-fluorophenyl)-2H-tetrazol-2-yl]nicotinonitrile,
3-[2-(5-chloropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl]-5-fluorobenzonitrile,
3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)benzonitrile,
10 5-fluoro-2-[2-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]pyridine,
3-[5-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-methoxybenzonitrile,
3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(trifluoromethoxy)benzonitrile,
3-(difluoromethoxy)-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile,
3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(2-methoxyethoxy)benzonitrile,
15 3-(ethylamino)-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile,
3-amino-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile,
3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-iodobenzonitrile, and
or salts, solvates or solvated salts thereof.

- 20 A suitable pharmaceutically acceptable salt of the compounds of the invention is, for example, an acid-addition salt, for example an inorganic or organic acid. In addition, a suitable pharmaceutically acceptable salt of the compounds of the invention is an alkali metal salt, an alkaline earth metal salt or a salt with an organic base.

- Other pharmaceutically acceptable salts and methods of preparing these salts may be found
25 in, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Co.) 1990.

- Some compounds of formula I may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (E- and Z- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such op-
30 tical, diastereoisomeric and geometric isomers.

The invention also relates to any and all tautomeric forms of the compounds of formula I.

Pharmaceutical composition

According to one aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical
5 composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of the
compound of formula I, or salts, solvates or solvated salts thereof, in association with one
or more pharmaceutically acceptable diluent, excipients and/or inert carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet,
10 pill; syrup, powder, granule or capsule, for parenteral injection (including intravenous, sub-
cutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or
emulsion, for topical administration e.g. as an ointment, patch or cream or for rectal ad-
ministration e.g. as a suppository.

In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using one or
15 more conventional excipients, pharmaceutical acceptable diluents and/or inert carriers.

Suitable daily doses of the compounds of formula I in the treatment of a mammal, includ-
ing man are approximately 0.01 to 250 mg/kg bodyweight at peroral administration and
about 0.001 to 250 mg/kg bodyweight at parenteral administration.

20 The typical daily dose of the active ingredients varies within a wide range and will depend
on various factors such as the relevant indication, severity of the illness being treated, the
route of administration, the age, weight and sex of the patient and the particular compound
being used, and may be determined by a physician.

25 Medical use

It has been found that the compounds according to the present invention, salts, solvates or
solvated salts thereof, exhibit a high degree of potency and selectivity for individual me-
tabotropic glutamate receptor (mGluR) subtypes. Accordingly, the compounds of the pre-
30 sent invention are expected to be useful in the treatment of conditions associated with ex-
citatory activation of an mGluR5 receptor and for inhibiting neuronal damage caused by

excitatory activation of an mGluR5 receptor. The compounds may be used to produce an inhibitory effect of mGluR5, in mammals, including man.

The mGluR5 receptor is highly expressed in the central and peripheral nervous system and in other tissues. Thus, it is expected that the compounds of the invention
5 are well suited for the treatment of mGluR5 receptor-mediated disorders such as acute and chronic neurological and psychiatric disorders, gastrointestinal disorders, and chronic and acute pain disorders.

The invention relates to compounds of formula I as defined hereinbefore, for use in
10 therapy.

The invention relates to compounds of formula I as defined hereinbefore, for use in treatment of mGluR5 receptor-mediated disorders.

15 The invention relates to compounds of formula I as defined hereinbefore, for use in treatment of Alzheimer's disease senile dementia, AIDS-induced dementia, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's Chorea, migraine, epilepsy, schizophrenia, depression, anxiety, acute anxiety, ophthalmological disorders such as retinopathies, diabetic retinopathies, glaucoma, auditory neuropathic disorders such as tinnitus, chemotherapy induced neuropathies, post-herpetic neuralgia and trigeminal neuralgia, tolerance, dependency, Fragile X, autism, mental retardation, schizophrenia and Down's Syndrome.

The invention relates to compounds of formula I as defined hereinbefore, for use in treatment of pain related to migraines, inflammatory pain, neuropathic pain disorders such as diabetic neuropathies, arthritis and rheumatoid diseases, low back pain, post-operative
25 pain and pain associated with various conditions including angina, renal or biliary colic, menstruation, migraine and gout.

The invention relates to compounds of formula I as defined hereinbefore, for use in treatment of stroke, head trauma, anoxic and ischemic injuries, hypoglycemia, cardiovascular diseases and epilepsy.

30

The present invention relates also to the use of a compound of formula I as defined hereinbefore, in the manufacture of a medicament for the treatment of mGluR5 receptor mediated disorders and any disorder listed above.

5 One embodiment of the invention relates to the use of a compound according to formula I in the treatment of gastrointestinal disorders.

Another embodiment of the invention relates to the use of a compound according to formula I, for the manufacture of a medicament for the inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations, for the treatment of GERD, for the prevention of reflux, for the treatment regurgitation, treatment of asthma, treatment of laryngitis, treatment of lung disease and for the management of failure to thrive.

The invention also provides a method of treatment of mGluR5 receptor mediated disorders and any disorder listed above, in a patient suffering from, or at risk of, said condition, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of formula I, as hereinbefore defined.

The dose required for the therapeutic or preventive treatment of a particular disorder will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated.

In the context of the present specification, the term "therapy" and "treatment" includes prevention and/or prophylaxis, unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

25 In this specification, unless stated otherwise, the term "antagonist" and "inhibitor" shall mean a compound that by any means, partly or completely, blocks the transduction pathway leading to the production of a response by the ligand.

30 The term "disorder", unless stated otherwise, means any condition and disease associated with metabotropic glutamate receptor activity.

Non- Medical use

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula I, or salts, solvates or solvated salts thereof, are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of mGluR related activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutics agents.

Methods of Preparation

10

Another aspect of the present invention provides processes for preparing compounds of formula I, or salts, solvates or solvated salts thereof. Processes for the preparation of the compounds in the present invention are described herein.

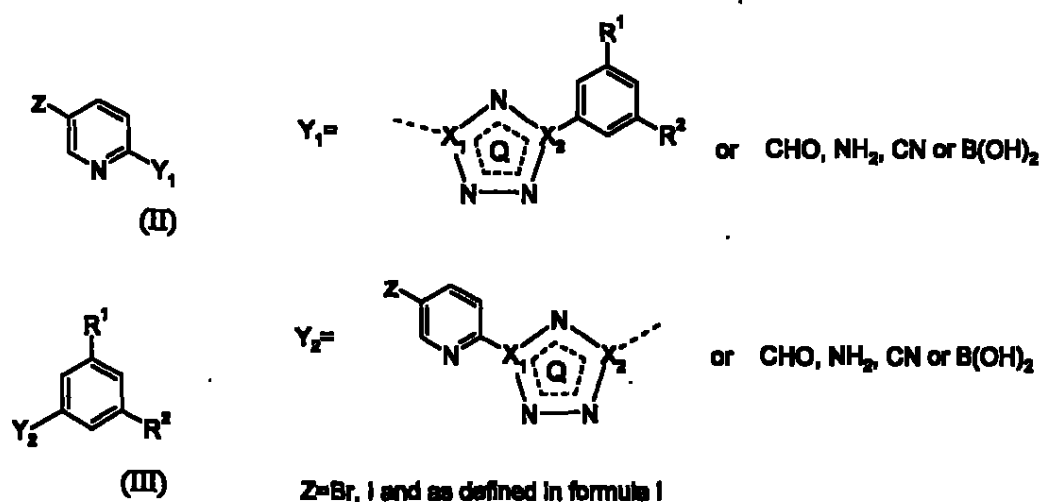
Throughout the following description of such processes it is to be understood that, where appropriate, suitable protecting groups will be added to, and subsequently removed from, the various reactants and intermediates in a manner that will be readily understood by one skilled in the art of organic synthesis. Conventional procedures for using such protecting groups as well as examples of suitable protecting groups are described, for example, in "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). It is also to be understood that a transformation of a group or substituent into another group or substituent by chemical manipulation can be conducted on any intermediate or final product on the synthetic path toward the final product, in which the possible type of transformation is limited only by inherent incompatibility of other functionalities carried by the molecule at that stage to the conditions or reagents employed in the transformation. Such inherent incompatibilities, and ways to circumvent them by carrying out appropriate transformations and synthetic steps in a suitable order, will be readily understood to the one skilled in the art of organic synthesis. Examples of transformations are given below, and it is to be understood that the described transformations are not limited only to the generic groups or substituents for which the transformations are exemplified. References and descriptions on other suitable transformations are given in "Comprehensive Organic Transformations -- A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). References and descriptions of other suitable reactions

30

are described in textbooks of organic chemistry, for example, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) or, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Techniques for purification of intermediates and final products include for example, straight and reversed phase chromatography on column or rotating plate, recrystallisation, distillation and liquid-liquid

or solid-liquid extraction, which will be readily understood by the one skilled in the art. The definitions of substituents and groups are as in formula I except where defined differently. The term "room temperature" and "ambient temperature" shall mean, unless otherwise specified, a temperature between 16 and 25 °C.

Compounds of formula II and III are either useful as intermediates in the preparation of compounds of formula I, or may represent compounds of formula I (scheme 1).



Scheme 1

Compounds of formula II and III are either commercially available, or can be prepared from either commercially available, or in the literature described compounds. For example, compounds in which one or more of Z, Y₁, Y₂, R¹ or R² does not correspond to the definitions of formula II or III, can be used for the preparation of compounds of formula II and III by transformation or introduction of substituents or groups.

Examples are described below.

1) Preparation of compounds of formula II or III in which Y_1 and Y_2 respectively is CHO.

1a) From the corresponding nitriles by reduction using for example DIBAL in methylenechloride or toluene at -78 to 0 °C, or $SnCl_2$ under aqueous acidic conditions.

1b) From the corresponding bromides or iodides by palladium catalysed carbonylation using for example $Pd(PPh_3)_4$ as catalyst under 1-10 atm CO in the presence of stoichiometric amounts of e.g. Ph_3SnH in THF or toluene at a temperature of room temperature to 150 °C (J. Am. Chem. Soc. 1983, 7175-7176).

Alternatively, from the corresponding chlorides, bromides or iodides by initial conversion into a nucleophilic organolithium, ate-complex or Grignard reagent by treatment with for example $nBuLi$, nBu_3MgLi or Mg , followed by trapping with DMF or another formylating compound (Tetrahedron Letters 2000, 4335-4338 or J. Org. Chem. 2001, 6775-6786).

1c) By electrophilic aromatic formylation of the corresponding benzene derivative in which Y_2 is H using for example $POCl_3$ and DMF, or $CHCl_2OCH_3$ and $TiCl_4$, as formylation reagents.

1d) From the corresponding methyl derivatives by oxidation using Cr(VI)-compounds, such as CrO_3 in HOAc, or other suitable oxidants.

2) Preparation of compounds of formula II or III in which Y_1 and Y_2 respectively is NH_2 .

2a) By reduction of the corresponding nitro derivatives by hydrogenation at 1-10 atm H_2 in the presence of a catalyst such as Pd on carbon, PtO_2 or Raney-Ni, or by treatment with reducing agents such as Fe-powder in mixtures of MeOH and aqueous NH_4Cl , or $SnCl_2$ in aqueous HCl.

2b) From the corresponding carboxylic acids via a Curtius rearrangement initiated by treatment with $N_3PO(OPh)_2$ and triethylamine in boiling $tBuOH$, followed by acidic removal of the BOC-group from the resulting N-BOC amine using for example HCl in EtOAc.

2c) From the corresponding chlorides, bromides, iodides or triflates by palladium catalysed amination employing benzophenone imine as a masked ammonia equivalent. As catalysts suitable sources of palladium, such as $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$ or $Pd_2(dba)_3$, together with additives serving as ligands, such as BINAP, DPPF or 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride, are used in combination with stoichiometric amount of bases, such as Ca_2CO_3 or $tBuONa$, in solvents, such as THF, toluene or dioxane, at a temperature from room temperature to 120 °C (Tetrahedron Letters 1997, 6367-6370; J. Org. Chem.

2001, 7729-7737 or J. Org. Chem. 2001, 6775-6786). The formed imine is then cleaved by for example acidic hydrolysis or hydrogenolysis to free the amine.

3) Preparation of compounds of formula II or III in which Z, R¹ or R² or Y₁ and Y₂ respectively is CN.

3a) From the corresponding chlorides, bromides or iodides by displacement using various sources of cyanide, such as CuCN or KCN, in solvents, such as pyridine or DMF, at temperatures from room temperature to 200 °C, or via palladium catalysed protocols using catalytic amounts of for example Pd(PPh₃)₄ together with stoichiometric amounts of for example Zn(CN)₂ or NaCN with added catalytic amounts of CuI, in solvents, such as DMF, acetonitrile or propionitrile, with conventional heating at a temperature of 50 to 150 °C, or by microwave irradiation from at a temperature of 100 to 200 °C (J. Org. Chem. 1998, 8224-8228 or J. Org. Chem. 2000, 7984-7989).

3b) From the corresponding amines via diazotization, using for example HNO₂ or alkyl nitrites, such as *t*-butyl nitrite, in a suitable solvent such as water, alcohols or acetonitrile, followed by reaction with aqueous mixtures of CuCN and KCN at a temperature of room temperature to 100 °C.

3c) From the corresponding aldehydes via formation of the oxime by condensation with hydroxylamine, followed by dehydration using for example Ac₂O.

20

4) Preparation of compounds of formula II or III in which Z, R¹ or R² or Y₁ and Y₂ respectively is F.

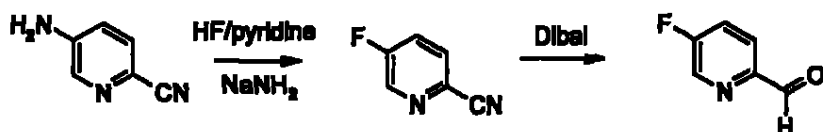
4a) From the corresponding chloride, bromide, iodide or nitro compound by displacement with nucleophilic fluorides such as lithium fluoride, tetrabutylammonium fluoride or tetramethylammonium hydrogendifluoride in for example DMF, DMA or the like as solvent at a temperature of room temperature to 150 °C.

4b) From the corresponding amine by the Schiemann reaction, eg via diazotization to the corresponding diazonium fluoroborate followed by thermal decomposition at a temperature of 30 to 150 °C of this. The Schiemann reaction conditions were found not to work in the case of compounds of Formula II wherein Y₁ is CN. For such compounds an alternative process was developed using 70% HF-pyridine to generate the diazonium species followed by *in situ* decomposition at elevated temperatures, for example at 80°C. This process was

30

29

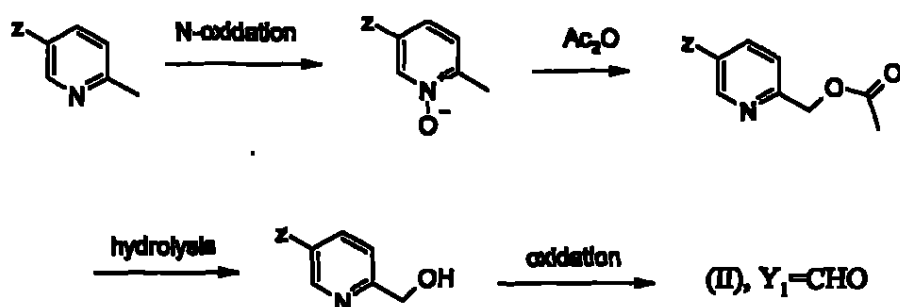
used to generate the desired compound of Formula II in which Z is F and Y₁ is CN, which was used as a key intermediate with reduction to the aldehyde as described above in section 1a) followed by subsequent conversion to the hydrazone and cyclization onto the diazonium salt to give cpds of formula I. This process provides a high yield (>90%), and pure product without chromatography. The intermediate formed is very versatile and can be used to make many desired final products.



Scheme 2

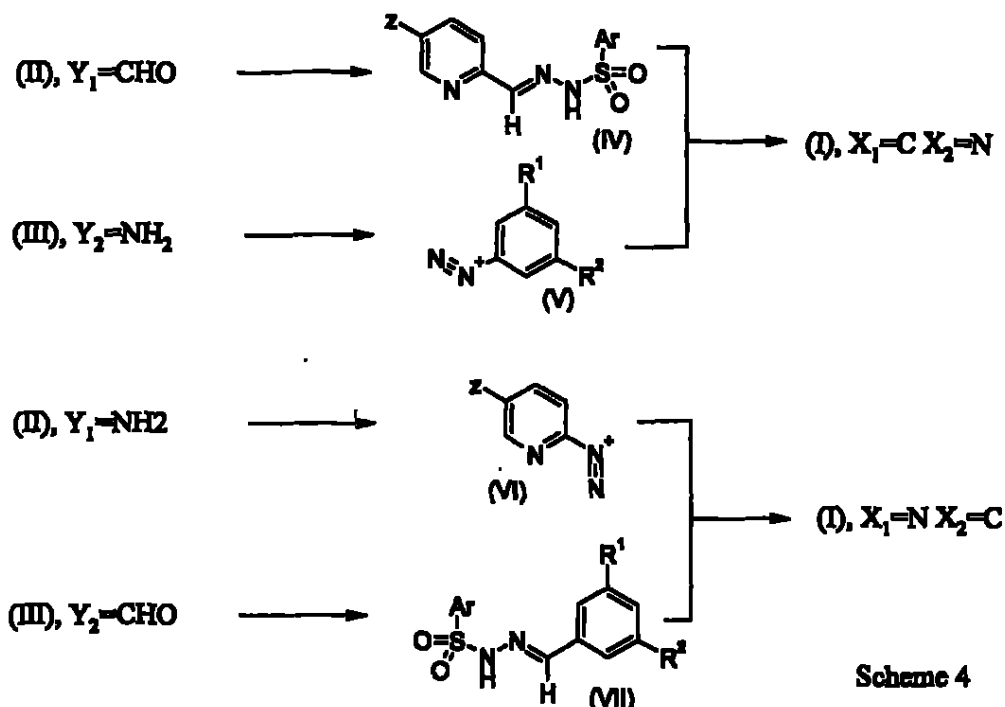
- 5) Preparation of compounds of formula II or III in which Y₁ and Y₂ respectively is B(OH)₂.
- 5a) From the corresponding chlorides, bromides, iodides or triflates through palladium catalysed coupling with commercially available bis(pinacolato)diboron, using for example PdCl₂(DPPF), or Pd(dba)₂ with added tricyclohexylphosphine, as catalysts, together with stoichiometric amounts of KOAc in solvents such as DMSO, DMF, DMA or dioxan at a temperature of room temperature to 150 °C followed by acidic hydrolysis (Tetrahedron 2001, 9813-9816).
- 5b) From the corresponding chlorides, bromides or iodides by initial conversion into a nucleophilic organolithium, ate-complex or Grignard reagent by treatment with for example *n*BuLi, *n*Bu₃MgLi or Mg, followed by trapping with for example triisopropyl borate or the like and subsequent acidic hydrolysis.

Compounds of formula II in which Y₁ is CHO, may for example also be prepared from the corresponding methyl compounds according to the procedure of for example French et al (J. Med. Chem. 1970, 1124-1130) by initial N-oxidation of the pyridine, using for example AcOOH or mCPBA as oxidant at a temperature of 0 °C to room temperature in for example chloroform or methylene chloride as solvent, followed by rearrangement of the pyridine N-oxide in Ac₂O as solvent at a temperature of 80 to 120 °C, and acidic or basic hydrolysis of the resulting 2-pyridylmethanol acetate to yield the corresponding 2-pyridylmethanol derivative, which is then oxidized with for example activated MnO₂ in chloroform or similar solvents at a temperature of room temperature to 80 °C (Scheme 3).



Scheme 3

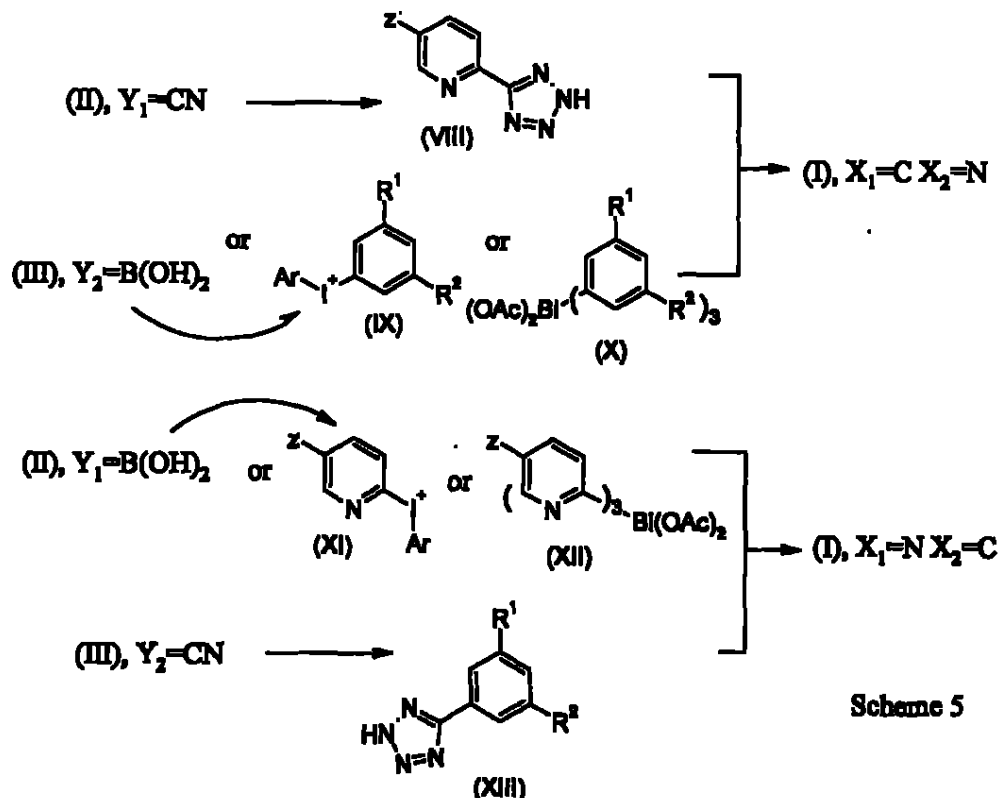
Compounds of formula I may be prepared by reacting arylsulphonylhydrazides of formula IV or VII with diazonium compounds of formula V and VI respectively, in for example pyridine, alcohols or DMF as solvent at a temperature of 0 to 100 °C as described in scheme 4 (Helv.Chim.Acta 1985, 1283-1300, WO 03/029210 and WO 03/077918). Diazonium compounds are prepared from the corresponding amines with for example HNO_2 or alkyl nitrites, such as *t*-butyl nitrite, in a suitable solvent such as water, alcohols or acetonitrile. The diazonium salts thus formed may be used "in situ" or may be precipitated as the tetrafluoroborate salt when HBF_4 is used as the acid and fluorine source. Arylsulphonylhydrazides, such as *p*-tolylsulphonylhydrazides, are prepared through condensation between aldehydes of formula II or III (Y_1 and Y_2 respectively is CHO) with arylsulphonylhydrazines in for example methanol, ethanol, DMF or dialkylethers at a temperature of 0 to 100 °C, alternatively without solvent under microwave irradiation (J. Med. Chem. 1980, 631-634 and Monatshefte fuer Chemie 2001, 403-406).



Compounds of formula I may also be prepared as described in scheme 5 by N2-arylation of tetrazoles of formula VIII and IX using for example boronic acids of formula II and III (Y_1 and Y_2 respectively is $B(OH)_2$), or the corresponding iodonium salts of formula IX and XI, or the corresponding triaryl bismuth diacetates of formula X and XII, as arylating agents mediated by transition metals (Tetrahedron Letters 2002, 6221-6223 and Tetrahedron Letters 1998, 2941-2944 and Tetrahedron Lett 1999, 2747-2748). With boronic acids, stoichiometric amounts of Cu(II)acetate and pyridine are used in solvents such as methylenechloride, DMF, dioxane or THF at a temperature of room temperature to 100 °C. With iodonium salts, catalytic amounts of Pd(II)-compounds, such as $Pd(dba)_2$ or $Pd(OAc)_2$, together with catalytic amounts of Cu(II)-carboxylates, such as Cu(II)-phenylcyclopropyl-carboxylate, and bidentate ligands, such as BINAP or DPPF, are used in solvents such as *t*-BuOH at a temperature of 50 to 100 °C. With triaryl bismuth diacetates, catalytic amounts of cupric acetate may be employed in the presence of N,N,N',N' -tetramethylguanidine in a suitable solvent such as THF with heating at a temperature of 40-60°C. Iodonium salts of formula IX and XI may be obtained from, for example, the respective boronic acids of formula II and III (Y_1 and Y_2 respectively is $B(OH)_2$) by treatment with hypervalent iodine substituted aromatics, such as

hydroxyl(tosyloxy)iodobenzene or $\text{PhI}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{TfOH}$, in dichloromethane or the like (Tetrahedron Letters 2000, 5393-5396). Triarylbismuth diacetates are readily available from aryl magnesium bromides with bismuth trichloride in a suitable solvent such as refluxing THF to give the triarylbismuthane, which is then oxidized to the diacetate using an oxidizing agent such as sodium perborate in acetic acid. (Synth. Commun. 1996, 4569-75)

The tetrazoles of formula VIII and XIII are obtained from, for example, the respective nitriles of formula II and III (Y_1 and Y_2 respectively is CN) by treatment with an azide, such as NaN_3 , LiN_3 , trialkyltinazide or trimethylsilylazide, preferably with a catalyst such as dibutyltin oxide or ZnBr_2 , in solvents such as DMF, water or toluene at a temperature of 80 to 200 °C by conventional heating or microwave irradiation (J. Org. Chem. 2001, 7945-7950; J. Org. Chem. 2000, 7984-7989 or J. Org. Chem. 1993, 4139-4141).



Scheme 5

Examples

15

The invention will now be illustrated by the following non-limiting examples.

33

General methods

All starting materials are commercially available or earlier described in the literature.

The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded either on Bruker 300, Bruker DPX400 or Varian +400 spectrometers operating at 300, 400 and 400 MHz for ^1H NMR respectively, using TMS or the residual solvent signal as reference, in deuterated chloroform as solvent unless otherwise indicated. All reported chemical shifts are in ppm on the delta-scale, and: the fine splitting of the signals as appearing in the recordings (s: singlet, br s: broad singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet).

Analytical in line liquid chromatography separations followed by mass spectra detections, were recorded on a Waters LCMS consisting of an Alliance 2795 (LC) and a ZQ single quadrupole mass spectrometer. The mass spectrometer was equipped with an electrospray ion source operated in a positive and/or negative ion mode. The ion spray voltage was ± 3 kV and the mass spectrometer was scanned from m/z 100-700 at a scan time of 0.8 s. To the column, X-Terra MS, Waters, C8, 2.1 x 50mm, 3.5 μm , was applied a linear gradient from 5 % to 100% acetonitrile in 10 mM ammonium acetate (aq.), or in 0.1% TFA (aq.). Preparative reversed phase chromatography was run on a Gilson autopreparative HPLC with a diode array detector using an XTerra MS C8, 19x300mm, 7 μm as column.

MS-triggered preparative reversed phase chromatography was run on a Waters autopurification LC-MS system with a diode array detector and a ZQ mass detector using an XTerra MS C8, 19x100 mm, 5 μm as column.

Purification by a chromatotron was performed on rotating silica gel / gypsum (Merck, 60 PF-254 with calcium sulphate) coated glass sheets, with coating layer of 1, 2, or 4 mm using a TC Research 7924T chromatotron.

Purification of products were also done using Chem Elut Extraction Columns (Varian, cat #1219-8002), Mega BE-SI (Bond Elut Silica) SPE Columns (Varian, cat # 12256018; 12256026; 12256034), or by flash chromatography in silica-filled glass columns.

Microwave heating was performed in a Smith Synthesizer Single-mode microwave cavity producing continuous irradiation at 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden).

Example 1: 3-Fluoro-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile

A diazonium chloride solution was prepared from 3-amino-5-fluorobenzonitrile (0.10 g) in ethanol (2 mL), sodium nitrite (0.06 g) in water (1 mL) and 10 % aqueous HCl solution (2 mL) at 5 °C. This solution was added dropwise, with stirring, to a solution of *N'*-[(1*E*)-(5-fluoropyridin-2-yl)methylene]-4-methylbenzenesulfonohydrazide (0.15 g) in pyridine (5 mL) over 10 minutes, such that the temperature remained below 5 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h, then concentrated, and the resultant products were partitioned between CH₂Cl₂ (100 mL) and water (50 mL). The organic phase was washed with water (50 mL), and brine (50 mL), then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was re-crystallized from EtOAc to give 40 mg of the title compound as a yellow solid.

¹H NMR: 7.56 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.73 (m, 1H).

3-amino-5-fluorobenzonitrile

To a slurry of 3-fluoro-5-nitro-benzonitrile (J. Antibiot. 1994, 1456-1465) (0.20 g) in 2-propanol (4 mL) and conc. aq. HCl (2 mL) was added tin(II)chloride dihydrate (1.1 g). The mixture was refluxed for 1 h, then cooled and concentrated. The residue was suspended in water and basified with 1 N NaOH solution. The product was taken up in CH₂Cl₂ (125 mL), washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give 0.16 g of the title compound as a white solid.

¹H NMR: 4.03 (br s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.71 – 6.75 (2H).

N'-[(1*E*)-(5-Fluoropyridin-2-yl)methylene]-4-methylbenzenesulfonohydrazide

5-Fluoropyridine-2-carbaldehyde (0.18 g) was added to an ethanol (10 mL) solution of *p*-toluenesulfonyl hydrazide (0.26 g). A catalytic amount of acetic acid was added, and the reaction was stirred at room temperature for 1.5 h, then cooled to 0 °C and filtered. The precipitate was dried under high vacuum to afford 0.23 g of the title compound as a white solid.

¹H NMR: 2.44 (s, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.41 (m, 1H).

5-Fluoro-pyridine-2-carbaldehyde p. 3600-35

35

DIBAL (1 M toluene solution, 8.2 mL, 8.2 mmol) was added dropwise to a cold (-78 °C) solution of 5-fluoro-pyridine-2-carbonitrile (1.0g, 8.2 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 3 h, with an additional 0.25 equivalents of DIBAL added after 0.5 and 1 h. The reaction was quenched with 1 N HCl (20 mL) and stirred for 2.5 h. The aqueous phase was basified with solid NaHCO₃ and the product was extracted with CH₂Cl₂. (An emulsion formed that required filtration before extraction could be performed). The combined organics were washed with brine and dried (Na₂SO₄) and filtered. Purification was performed by flash column chromatography over silica gel, eluting with 2 % EtOAc/hexanes to yield the product (200 mg, 20 %, colourless solid which melts just above room temperature and was volatile under high vacuum resulting in a lower yield than expected). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.59 (ddd, J = 8, 2, 1 Hz, 1H), 8.04 (ddd, J = 8, 5, 0.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2 Hz, 1H), 10.00 (apparent dd, J = 1, 1 Hz, 1H). Alternatively this compound can be made by the method described in J. Med Chem. 1970, 1124-1130.

15

5-Fluoro-pyridine-2-carbonitrile

Sodium nitrite (8.7g, 126 mmol) was added portionwise to an ice-salt cooled solution of 5-amino-pyridine-2-carbonitrile (10.03g, 84.2 mmol) in 70% hydrogen fluoride - pyridine (Aldrich, 100g, 3.5 mol HF) (note: the reaction was carried out in the supplied bottle). The resulting dark red solution was stirred for 45 min in the ice-salt bath, then the bath was removed and the mixture stirred at ambient temperature for 30 min, followed by heating at 80°C for 1.5h. The reaction mixture was quenched by pouring onto ice/water mixture (~400g) in a separatory funnel and extracted with dichloromethane (6x150mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated the solvent *in vacuo*. The crude product (10.08g, 98%, orange solid) was sufficiently pure for use without further purification. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.61 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (m, 1H). GC-MS M+122.

25

Example 2: 3-[5-(5-Chloropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorobenzonitrile

The title compound was prepared analogously to 3-fluoro-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile from 3-amino-5-fluoro-benzonitrile (0.14 g) and *N'*-[(1E)-(5-

30

chloropyridin-2-yl)methylene]-4-methylbenzenesulfonohydrazide (0.22 g) to afford 67 mg of the title compound as an orange solid.

¹H NMR: 7.56 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.31 – 8.37 (2H), 8.47 (m, 1H), 8.83 (m, 1H)

5 ***N'* -[(1*E*)-(5-Chloropyridin-2-yl)methylene]-4-methylbenzenesulfonohydrazide**

The title compound was prepared analogously to *N'* -[(1*E*)-(5-fluoropyridin-2-yl)methylene]-4-methylbenzenesulfonohydrazide from 5-chloropyridine-2-carbaldehyde [J. Med. Chem. 1970, 1124-30] (1.0 g) and p-toluenesulfonyl hydrazide (1.0 g) to afford 0.54 g of the title compound as a white solid.

10 ¹H NMR: 2.44 (s, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86 – 7.91 (3H), 8.16 (br s, 1H), 8.51 (m, 1H).

Example 3: 6-[2-(3-Cyano-5-fluorophenyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]nicotinonitrile

3-[5-(5-bromopyridin-2-yl)-2*H*-tetrazol-2-yl]-5-fluorobenzonitrile (WO 03/029210) (0.03 g) was dissolved in DMF (3 mL), and argon was bubbled through for 15 minutes. Zinc cyanide (0.01 g) and Pd(PPh₃)₄ (0.03 g) were added, and the reaction stirred at 80 °C for 16 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and washed with NH₄Cl (10 mL) and brine (10 mL), then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to give a yellow solid that was purified by recrystallization from EtOAc:hexanes to afford 7 mg of the title compound as a white solid.

20 ¹H NMR: 7.59 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 9.13 (m, 1H).

Example 4: 3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2*H*-tetrazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)benzonitrile

A diazonium chloride solution was prepared from 3-amino-5-methoxymethyl-benzonitrile (45 mg, 0.28 mmol) in ethanol (1 mL), sodium nitrite (21 mg, 0.30 mmol) in water (0.5 mL) and 10 % aqueous HCl solution (1 mL) at 5 °C. This solution was added dropwise, with stirring, to a solution of *N'* -[(1*E*)-(5-fluoropyridin-2-yl)methylene]-4-methylbenzenesulfonohydrazide (81 mg, 0.28 mmol) in pyridine (2.5 mL) over 10 minutes, such that the temperature remained below 5 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h and at r.t. for 1.5 h, then concentrated, and the resultant products were partitioned between EtOAc

37

(10 mL) and brine (10 mL). The water phase was washed with EtOAc (10 mL) and the combined organic phase dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel, eluting with EtOAc/toluene (1:3) followed by recrystallized from EtOAc to give 14 mg of the title compound as a yellow solid.

^1H NMR: 3.51 (s, 3 H), 4.62 (s, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.41 (m, 1 H), 8.52 (s, 2 H), 8.72 (br. s., 1 H)

3-amino-5-methoxymethyl-benzonitrile

TFA (0.56 mL, 7.2 mmol) was added to (3-Cyano-5-methoxymethyl-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester (189 mg, 0.72 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1.5 h and then concentrated. The residue was portion between CHCl_3 (10 mL) and NaHCO_3 (10 mL). The water phase was washed with CHCl_3 (10 mL) and the combined organic phase dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (98:2) to give 82 mg of the title compound.

^1H NMR: 3.38 (s, 3 H), 3.90 (br. s., 2 H), 4.35 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H)

^{13}C NMR: 58.8, 79.9, 113.2, 117.1, 118.4, 119.6, 121.0, 141.4, 147.7

(3-Cyano-5-methoxymethyl-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Et_3N (0.61 mL, 4.4 mmol) and diphenylphosphoryl azide (0.52 mL, 2.4 mmol) was added to 3-Cyano-5-methoxymethyl-benzoic acid (382 mg, 2 mmol) under an argon-atmosphere. The mixture was refluxed for 4.5 h, concentrated, and the resultant product was partitioned between EtOAc (50 mL) and brine (25 mL). The organic phase was washed with brine (25 mL) and the combined organic phase was dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel, eluting with CHCl_3 to $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) to give 190 mg of the title compound.

^1H NMR: 4.9 (s, 9 H), 3.37 (s, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H)

^{13}C NMR: 28.6, 58.8, 73.7, 81.7, 113.2, 119.0, 120.9, 121.7, 125.3, 140.1, 141.16, 153.0

38

3-Cyano-5-methoxymethyl-benzoic acid

0.5 M LiOH (aq) (9.7 mL, 4.9 mmol) was added to 3-Cyano-5-methoxymethyl-benzoic acid methyl ester (1g, 4.9 mmol) and the mixture was stirred at r.t. for 2.5 h. 1M HCl was added until pH=2 followed by H₂O (25 mL) and CHCl₃ (50 mL). The mixture was extracted and the phases were separated. The water phase was washed with CHCl₃ (10 mL) and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give 0.93g of the title compound.

¹H NMR: 3.47 (s, 3 H), 4.56 (s, 2 H), 7.87 (m, 1 H), 8.27 (m, 2 H), 10.64 (br. s., 1 H)

¹³C NMR: 58.6, 72.7, 113.1, 117.6, 132.7, 135.17, 140.8, 169.3

10

3-Cyano-5-methoxymethyl-benzoic acid methyl ester

Trifluoroacetic anhydride (16.8 mL, 119 mmol) followed by pyridine (16.9 mL, 210 mmol) was added to 5-methoxymethyl-isophthalamic acid methyl ester (21g, 95 mmol) in CH₂Cl₂ (500 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes and at r.t. over night. The solvent was evaporated to give 19g of the title compound.

¹H NMR: 3.45 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.23 (d, 2 H)

¹³C NMR: 52.7, 58.7, 72.9, 113.5, 132.3, 132.3, 134.5, 140.7, 165.1

5-Methoxymethyl-isophthalamic acid methyl ester

5-Methoxymethyl-isophthalic acid monomethyl ester (24.3 g, 108 mmol) and SOCl₂ (60 mL, 760 mmol) was heated to 60 °C for 2 h. The mixture was cooled and the excess SOCl₂ was evaporated. 2M NH₃ in MeOH (220 mL, 430 mmol) was added to the residue in THF (200 mL) at 0 °C and was stirred at 0 °C for 1h. The mixture was filtered and the solvent was removed in vacuum to give 24.2 g of the title compound as a white solid.

¹H NMR: 3.44 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 6.22 (br. d., 2 H), 8.06 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H)

¹³C NMR: 52.4, 58.5, 73.6, 127.4, 130.8, 130.9, 131.8, 133.8, 139.7, 166.2, 168.3

5-Methoxymethyl-isophthalic acid monomethyl ester

1 M NaOH (aq) (128 mL, 128 mmol) was added to 5-Methoxymethyl-isophthalic acid dimethyl ester (32g, 134.3 mmol) in MeOH (650 mL) and the mixture was stirred at r.t. over night. The mixture was evaporated and the residue was portioned between water and

EtOAc. 10% HCl was added to the water phase until pH 1 and this was extracted with EtOAc, the organic phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give 28g of the title compound as a white solid.

¹H NMR: 3.46 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.58 (s, 2 H), 8.28 (s, 2 H), 8.70 (s, 1 H)

5 ¹³C NMR: 52.4, 58.5, 73.5, 129.9, 130.6, 131.0, 133.2, 133.6, 139.6, 166.0, 170.7

5-Methoxymethyl-isophthalic acid dimethyl ester

5-Bromomethyl-isophthalic acid dimethyl ester (44g, 140 mmol), K₂CO₃ (43g, 308 mmol), MeOH (350 mL) and THF (350 mL) was heated 60 °C for 2h. The mixture was portioned
10 between H₂O and EtOAc and the organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give 32g of the title compound as a white solid.

¹H NMR: 3.43 (s, 3 H), 3.96 (s, 6 H), 4.55 (s, 2 H), 8.21 (s, 2 H), 8.61 (s, 1 H)

¹³C NMR: 52.8, 58.9, 74.0, 130.4, 131.2, 133.2, 140.0, 166.6

15 **5-Bromomethyl-isophthalic acid dimethyl ester**

N-Bromosuccinimide (45g, 238 mmol) and triphenylphosphine (65g, 238 mmol) was added to 5-Hydroxymethyl-isophthalic acid dimethyl ester (40g, 159 mmol) in CH₂Cl₂ (700 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0°C for 1 h and then diluted with CH₂Cl₂ (700 mL). The mixture was washed with saturated NaHCO₃ followed by brine and the organic
20 phase was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The crude was purified by flash column chromatography over silica gel, eluting with heptane to heptane/EtOAc (4:1) to give 44.5 g of the title compound as a white solid.

¹H NMR 1.43 (t, 6 H), 4.43 (q, 4 H), 4.56 (s, 2 H), 8.25 (d, 2 H), 8.61 (t, 1 H)

¹³C NMR: 14.3, 31.6, 61.6, 130.5, 131.6, 134.0, 138.7, 165.3

25

Abbreviations

DIBAL diisobutylaluminium hydride

THF tetrahydrofuran

30 DMF N,N-dimethylformamide

DMA N,N-dimethylacetamide

DMSO dimethylsulphoxide

40

	HOAc	acetic acid
	<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -butyl lithium
	MeOH	methanol
	Ph	phenyl
5	<i>t</i> BuOH	<i>t</i> -butanol
	BOC	tert-butoxycarbonyl
	EtOAc	ethyl acetate
	AcOOH	peracetic acid
	mCPBA	3-chloroperoxybenzoic acid
10	Ac ₂ O	acetic anhydride
	Ac	acetate
	dba	dibenzylideneacetone
	BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
	DPPF	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
15	TFOH	trifluoromethanesulphonic acid
	ppm	parts per million

Pharmacology

20 The pharmacological properties of the compounds of the invention can be analyzed using standard assays for functional activity. Examples of glutamate receptor assays are well known in the art as described in for example Aramori *et al.*, *Neuron* 8:757 (1992), Tanabe *et al.*, *Neuron* 8:169 (1992), Miller *et al.*, *J. Neuroscience* 15: 6103 (1995), Balaza, *et al.*, *J. Neurochemistry* 69:151 (1997). The methodology described in these publications is incorporated herein by reference. Conveniently, the compounds of the invention can be studied

25 by means of an assay that measures the mobilization of intracellular calcium, $[Ca^{2+}]_i$ in cells expressing mGluR5.

For FLIPR analysis, cells expressing human mGluR5d or recombinant mGluR1 as described in WO 97/05252 were seeded on collagen coated clear bottom 96-well plates with

30 black sides and analysis of $[Ca^{2+}]_i$ mobilization was done 24 h after seeding.

41

FLIPR experiments were done using a laser setting of 0.800 W and a 0.4 second CCD camera shutter speed. Each FLIPR experiment was initiated with 160 μ l of buffer present in each well of the cell plate. After each addition of the compound, the fluorescence signal was sampled 50 times at 1 second intervals followed by 3 samples at 5 second intervals.

5 Responses were measured as the peak height of the response within the sample period. EC₅₀ and IC₅₀ determinations were made from data obtained from 8-point concentration response curves (CRC) performed in duplicate. Agonist CRC were generated by scaling all responses to the maximal response observed for the plate. Antagonist block of the agonist challenge was normalized to the average response of the agonist challenge in 14 control
10 wells on the same plate.

We have validated a secondary functional assay for mGluR5d or recombinant mGluR1 as described in WO 97/05252 based on Inositol Phosphate (IP₃) turnover. IP₃ accumulation is measured as an index of receptor mediated phospholipase C turnover. GHEK cells stably expressing the human mGluR5d or recombinant mGluR1 receptors were incubated with
15 [3H] myo-inositol overnight, washed three times in HEPES buffered saline and pre-incubated for 10 min with 10 mM LiCl. Compounds (agonists) were added and incubated for 30 min at 37°C. Antagonist activity was determined by pre-incubating test compounds for 15 min, then incubating in the presence of glutamate (80 μ M) or DHPG (30 μ M) for 30 min. Reactions were terminated by the addition of perchloric acid (5%). Samples were
20 collected and neutralized, and inositol phosphates were separated using Gravity-Fed Ion-Exchange Columns.

A detailed protocol for testing the compounds of the invention is provided in the assay below.

25

Assay of Group I receptor antagonist activity

For FLIPR analysis, cells expressing human mGluR5d or recombinant mGluR1 as described in WO 97/05252 were seeded on collagen coated clear bottom 96-well plates with black sides and analysis of [Ca²⁺]_i mobilization was performed 24 h following seeding.

30 Cell cultures in the 96-well plates were loaded with a 4 μ M solution of acetoxymethyl ester form of the fluorescent calcium indicator fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) in

0.01% pluronic. All assays were performed in a buffer containing 127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 0.7 mM NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 0.422 mg/ml NaHCO₃, 2.4 mg/ml HEPES, 1.8 mg/ml glucose and 1 mg/ml BSA Fraction IV (pH 7.4).

FLIPR experiments were done using a laser setting of 0.800 W and a 0.4 second CCD camera shutter speed with excitation and emission wavelengths of 488 nm and 562 nm, respectively. Each FLIPR experiment was initiated with 160 µl of buffer present in each well of the cell plate. A 40 µl addition from the antagonist plate was followed by a 50 µL addition from the agonist plate. After each addition the fluorescence signal was sampled 50 times at 1 second intervals followed by 3 samples at 5 second intervals. Responses were measured as the peak height of the response within the sample period.

EC₅₀/IC₅₀ determinations were made from data obtained from 8 points concentration response curves (CRC) performed in duplicate. Agonist CRC were generated by scaling all responses to the maximal response observed for the plate. Antagonist block of the agonist challenge was normalized to the average response of the agonist challenge in 14 control wells on the same plate.

Measurement of Inositol Phosphate Turnover in Intact Whole Cells

GHEK stably expressing the human mGluR5d or recombinant mGluR1 receptor were seeded onto 24 well poly-L-lysine coated plates at 40 x 10⁴ cells /well in media containing 1 µCi/well [3H] myo-inositol. Cells were incubated overnight (16 h), then washed three times and incubated for 1 h at 37°C in HEPES buffered saline (146 mM NaCl, 4.2 mM KCl, 0.5 mM MgCl₂, 0.1% glucose, 20 mM HEPES, pH 7.4) supplemented with 1 unit/ml glutamate pyruvate transaminase and 2 mM pyruvate. Cells were washed once in HEPES buffered saline and pre-incubated for 10 min in HEPES buffered saline containing 10 mM LiCl. Compounds (agonists) were added and incubated at 37°C for 30 min. Antagonist activity was determined by pre-incubating test compounds for 15 min, then incubating in the presence of glutamate (80 µM) or DHPG (30 µM) for 30 min. The reaction was terminated by the addition of 0.5 ml perchloric acid (5%) on ice, with incubation at 4°C for at least 30 min. Samples were collected in 15 ml Falcon tubes and inositol phosphates were separated using Dowex columns, as described below.

Assay For Inositol Phosphates Using Gravity-Fed Ion-Exchange Columns***Preparation of Ion-Exchange Columns***

Ion-exchange resin (Dowex AG1-X8 formate form, 200-400 mesh, BIORAD) was washed
5 three times with distilled water and stored at 4°C. 1.6 ml resin was added to each column,
and washed with 3 ml 2.5 mM HEPES, 0.5 mM EDTA, pH 7.4.

a) Sample Treatment

Samples were collected in 15 ml Falcon tubes and neutralized with 0.375 M HEPES, 0.75
10 M KOH. 4 ml of HEPES / EDTA (2.5 / 0.5 mM, pH 7.4) were added to precipitate the po-
tassium perchlorate. Supernatant was added to the prepared Dowex columns.

b) Inositol Phosphate Separation

Elute glycerophosphatidyl inositols with 8 ml 30 mM ammonium formate.

15 Elute total inositol phosphates with 8 ml 700 mM ammonium formate / 100 mM formic
acid and collect eluate in scintillation vials. Count eluate mixed with 8 ml scintillant.

One aspect of the invention relates to a method for inhibiting activation of mGluR5 recep-
tors, comprising treating a cell containing said receptor with an effective amount of the
20 compound of formula I.

Screening for compounds active against TLESR

Adult Labrador retrievers of both genders, trained to stand in a Pavlov sling, are used. Mu-
cosa-to-skin esophagostomies are formed and the dogs are allowed to recover completely
25 before any experiments are done.

Motility measurement

In brief, after fasting for approximately 17 h with free supply of water, a multilumen
sleeve/sidehole assembly (Dentaleeve, Adelaide, South Australia) is introduced through the
30 esophagostomy to measure gastric, lower esophageal sphincter (LES) and esophageal pres-
sures. The assembly is perfused with water using a low-compliance manometric perfusion
pump (Dentaleeve, Adelaide, South Australia). An air-perfused tube is passed in the oral

direction to measure swallows, and an antimony electrode monitored pH, 3 cm above the LES. All signals are amplified and acquired on a personal computer at 10 Hz.

When a baseline measurement free from fasting gastric/LES phase III motor activity has been obtained, placebo (0.9% NaCl) or test compound is administered intravenously (i.v., 0.5 ml/kg) in a foreleg vein. Ten min after i.v. administration, a nutrient meal (10% pepsone, 5% D-glucose, 5% Intralipid, pH 3.0) is infused into the stomach through the central lumen of the assembly at 100 ml/min to a final volume of 30 ml/kg. The infusion of the nutrient meal is followed by air infusion at a rate of 500 ml/min until an intragastric pressure of 10 ± 1 mmHg is obtained. The pressure is then maintained at this level throughout the experiment using the infusion pump for further air infusion or for venting air from the stomach. The experimental time from start of nutrient infusion to end of air insufflation is 45 min. The procedure has been validated as a reliable means of triggering TLESRs.

TLESRs is defined as a decrease in lower esophageal sphincter pressure (with reference to intragastric pressure) at a rate of >1 mmHg/s. The relaxation should not be preceded by a pharyngeal signal ≤ 2 s before its onset in which case the relaxation is classified as swallow-induced. The pressure difference between the LES and the stomach should be less than 2 mmHg, and the duration of the complete relaxation longer than 1 s.

20

Abbreviations

BSA	Bovine Serum Albumin
CCD	Charge Coupled Device
CRC	Concentration Response Curve
25 DHPG	3,5-dihydroxyphenylglycine;
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
FLIPR	Fluorometric Imaging Plate reader
GHEK	GLAST-containing Human Embryonic Kidney
GLAST	glutamate/aspartate transporter
30 HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (buffer)
IP ₃	inositol triphosphate

Metabolic stability

The compounds were incubated (at 1 μ M) with characterized, pooled human liver microsomes (0.5 mg microsomal protein/mL incubation) at 37°C in phosphate buffer (50 mM potassium phosphate, pH 7.4) The incubations were started by the addition of a cofactor (1 mM NADPH (β -Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate in reduced form) and terminated by the addition of acetonitrile (1:1).

The incubations were analyzed by LC/MS and a time curve for the disappearance of the parent compound was constructed. Control incubations without microsomes, or with acetonitrile addition before the addition of the cofactor, were used to check for non-enzymatic degradation/disappearance.

The intrinsic clearance of the liver was calculated from the half-life (in minutes) in the incubations according to the following equation:

$$CL_{int} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \cdot \frac{\text{mL incubation}}{\text{mg microsomes}} \cdot \frac{x \text{ mg microsomes}}{\text{g liver}} \cdot \frac{y \text{ g liver}}{\text{human(Bw)}}$$

where x was set to be 50 (mg microsomal protein per g liver) and y was set to be 1500 (g liver) and the body weight, Bw, was set to be 70 kg. The hepatic clearance due to metabolism, CL_H , was calculated from the intrinsic clearance, CL_{int} , according to the following equation:

$$CL_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}}$$

using 1450 mL/min as the liver blood flow, Q_H , and using $f_u=1$ thus disregarding protein binding. The fraction escaping hepatic clearance, F_H , given in %, was calculated from the hepatic clearance according to the following equation:

$$F_H = \left(1 - \frac{CL_H}{Q_H}\right) \cdot 100 = \left(1 - \frac{f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}}\right) \cdot 100$$

Thus, the higher the F_H , the more metabolically stable the compound.

Solubility

A detailed protocol for determining the solubility of the compounds of the invention, and other related compounds herein, is provided below.

5

Duplicate of 1-2 mg of the test compound are incubated in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, in 2 mL glass-vials on a plate bed shaker (IKA®-Schüttler MTS-4, IKA Labortechnik) at 300 rpm at a temperature of 20 to 22 °C for 24 hours. Non-dissolved material is centrifuged down from the saturated solution at 3000 rpm for 2 x 15 minutes at 22 °C (Multi-fuge® 3 S-R, Heraeus). The aqueous supernatant is transferred to glass-vials and aliquotes used for quantitative analysis using reversed HPLC with MS confirmation of compound identity. Quantification is performed by the UV-trace of the chromatogram against a calibration curve, 0-200 µM, of the test compound dissolved in DMSO at the wavelength of a positive inflection point of the UV spectrum. The reported values (aq. solubility) are the mean values of duplicate HPLC-analysis of two independent incubations.

15

Results

Typical IC₅₀ values as measured in the FLIPR assays described above are 10 µM or less. In one aspect of the invention the IC₅₀ is below 2 µM. In another aspect of the invention the IC₅₀ is below 0.2 µM. In a further aspect of the invention the IC₅₀ is below 0.05 µM.

20

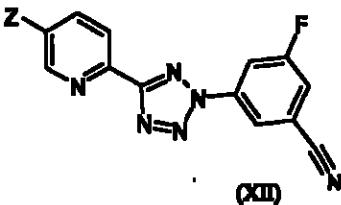
A comparative study on the variation of the Z-substituent in the structure of formula XII revealed an unexpected importance of the nature of this substituent considering simultaneously the potency at the mGluR5 receptor (FLIPR analysis), the human microsomal metabolic stability (h. mic. F_H), and the aqueous solubility (aq. solubility) of the corresponding analogs. For example, a 21-fold increase in potency, and a 22-fold increase in solubility, was observed for 3-fluoro-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile (Z=F) when compared to the corresponding bromo derivative 3-[5-(5-bromopyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorobenzonitrile (Z=Br). Simultaneously, the former is significantly more stable when incubated with human microsomes (h.mic. F_H) as compared to the unsubstituted analog 3-fluoro-5-(5-pyridin-2-yl-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile (Z=H). The significantly higher human metabolic stability (h.mic. F_H) of 3-fluoro-5-[5-(5-fluoropyri-

25

30

3
47

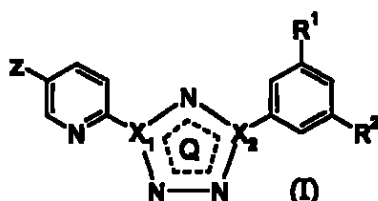
din-2-yl)-2*H*-tetrazol-2-yl]benzonitrile (Z=F) and 3-[5-(5-bromopyridin-2-yl)-2*H*-tetrazol-2-yl]-5-fluorobenzonitrile (Z=Br) as compared to 3-fluoro-5-(5-pyridin-2-yl-2*H*-tetrazol-2-yl)benzonitrile (Z=H) indicates a necessity for compounds of formula I to carry a substituent Z other than hydrogen to withhold acceptable human metabolic stability. Fluoro, chloro and cyano as Z substituent in compounds of formula I constitutes an improvement, when considering multiple parameters of importance for the suitability as a drug product targeting the mGluR5 receptor, as compared to known compounds of formula I in which Z is else but fluoro, chloro or cyano.



Compound	Z	IC50 mGluR5 (nM)	aq. Solubility (uM)	h.m.c. F _H (%)
3-Fluoro-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2 <i>H</i> -tetrazol-2-yl]benzonitrile	F	3	4.3	71
6-[2-(3-Cyano-5-fluorophenyl)-2 <i>H</i> -tetrazol-5-yl]nicotinonitrile	CN	9	—	—
3-Fluoro-5-(5-pyridin-2-yl-2 <i>H</i> -tetrazol-2-yl)benzonitrile	H	12	43	10
3-[5-(5-Chloropyridin-2-yl)-2 <i>H</i> -tetrazol-2-yl]-5-fluorobenzonitrile	Cl	18	—	—
3-[5-(5-Bromopyridin-2-yl)-2 <i>H</i> -tetrazol-2-yl]-5-fluorobenzonitrile	Br	62	0.2	92

CLAIMS

1. Compounds of formula I



5 wherein:

X_1 is N and X_2 is C or X_1 is C and X_2 is N;

Z is fluoro, chloro or cyano;

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, C_{1-6} alkylhalo, OC_{1-6} alkylhalo, C_{1-6} alkyl, OC_{0-6} alkyl, C_{1-6} alkylOR⁴, OC_{2-6} alkylOR⁴,

10 C_{0-6} alkylcyano, C_{0-6} alkylNR⁴R⁵ and OC_{2-6} alkylNR⁴R⁵;

R^4 and R^5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy and C_{1-3} alkyl;

or salts, solvates or solvated salts thereof.

15 2. The compounds of claim 1 wherein X_1 is C and X_2 is N.

3. The compounds according to any one of the preceeding claims wherein Z is fluoro or cyano.

20 4. The compounds according to any one of the preceeding claims wherein R^1 and R^2 are selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, $-C_{1-3}$ alkylhalo, $-OC_{1-3}$ alkylhalo, $-C_{1-3}$ alkyl, $-OC_{0-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkylOR⁴, $-OC_{2-4}$ alkylOR⁴, $-C_{0-3}$ alkylcyano and C_{0-3} alkylNR⁴R⁵; and R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, methyl and ethyl.

25

5. The compounds according to any one of the preceeding claims wherein R^1 is fluoro, chloro, bromo, iodo, methoxymethyl, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-methoxy-ethoxy, ethylamino or amine.

6. The compounds according to any one of the preceding claims wherein R² is fluoro or cyano.

- 5 7. Compounds selected from the group consisting of ;
3-fluoro-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile,
6-[2-(3-cyano-5-fluorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]nicotinonitrile,
3-[5-(5-chloropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-fluorobenzonitrile,
3-[5-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-tetrazol-2-yl]-5-methoxymethyl-benzonitrile,
10 3-fluoro-5-[2-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl]benzonitrile,
6-[5-(3-cyano-5-fluorophenyl)-2H-tetrazol-2-yl]nicotinonitrile,
3-[2-(5-chloropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-5-yl]-5-fluorobenzonitrile,
3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(methoxymethyl)benzonitrile,
5-fluoro-2-[2-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]pyridine,
15 3-[5-(5-fluoro-pyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-methoxybenzonitrile,
3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(trifluoromethoxy)benzonitrile,
3-(difluoromethoxy)-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile,
3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-(2-methoxyethoxy)benzonitrile,
3-(ethylamino)-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile,
20 3-amino-5-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrile,
3-[5-(5-fluoropyridin-2-yl)-2H-tetrazol-2-yl]-5-iodobenzonitrile, and
or salts, solvates or solvated salts thereof.

8. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically
25 effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 7, in association
with one or more pharmaceutically acceptable diluent, excipients and/or inert carrier.

9. The pharmaceutical composition according to claim 8, for use in the treatment of
mGluR5 receptor mediated disorders.

30

10. The compound according to any one of claims 1 to 7, for use in therapy.

60

11. The compound according to any one of claims 1 to 7, for use in treatment of mGluR5 receptor mediated disorders.

12. Use of the compound according to any one of claims 1 to 7, in the manufacture of a
5 medicament for the treatment of mGluR5 receptor mediated disorders.

13. A method of treatment of mGluR5 receptor mediated disorders, comprising administering to a mammal, including man, in need of such treatment, a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 7.

10

14. The method according to claim 13, for use in treatment of neurological disorders.

15. The method according to claim 13, for use in treatment of psychiatric disorders.

16. The method according to claim 13, for use in treatment of chronic and acute pain disorders.
15

17. The method according to claim 13, for use in treatment of gastrointestinal disorders.

18. A method for inhibiting activation of mGluR5 receptors, comprising treating a cell containing said receptor with an effective amount of the compound according to claim 1.
20

19. A process for making a pyridyl compound having a cyano substituent and a fluoro substituent comprising the steps of

25 1) treating the corresponding cyano amino pyridine with hydrogen fluoride in the presence of a suitable nitrate source and

2) allowing the mixture to decompose to the desired product.

20. The process of claim 19 for making a pyridyl compound having a cyano substituent and a fluoro substituent comprising the steps of
30

1) treating the corresponding cyano amino pyridine with hydrogen fluoride in the presence of pyridine and sodium nitrite and

51

2) heating the mixture to induce in situ decomposition to the desired product.

21. The process of claim 20 wherein, in step 1 the 70% hydrogen fluoride-pyridine is used.

5 22. The process of claim 19-21 wherein the pyridyl compound is 5-fluoro-pyridine-2-carbonitrile.

23. The process of claim 22 wherein the corresponding cyano amino pyridine is 5-amino-pyridine-2-carbonitrile.

10

24. The process of claim 21-22 wherein the cyano amino pyridine of step 1 is combined with the hydrogen fluoride and cooled prior to adding the sodium nitrite and the reaction mixture was allowed to stir for 15 minutes to 1 hour at the cooled temperature followed by warming to room temperature, and in step 2 the reaction mixture was heated for approxi-

15

25. The process of claim 24 wherein in step 2 the reaction is heated to 80°C

“5-fluoro, cloro- y ciano-piridin-2-il-tetrazoles como ligandos del receptor-5 de glutamato metabotrópico”

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona nuevos compuestos, con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en una terapia. La presente invención se relaciona además con procesos para preparar dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central (CNS) de mamíferos. El glutamato ejerce su efecto sobre las neuronas del sistema nervioso central por unión y consiguiente activación de receptores de la superficie celular. Estos receptores se han dividido en dos grandes clases, los receptores de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos, sobre la base de características estructurales de las proteínas receptoras, por medio de las cuales los receptores transducen señales hacia la célula, y de perfiles farmacológicos.

Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) son receptores acoplados a la proteína G que activan numerosos sistemas de mensajeros secundarios intracelulares después de la unión del glutamato. La activación de los mGluR en neuronas intactas de mamífero genera una o más de las siguientes respuestas: activación de la fosfolipasa C; incrementos en la hidrólisis de fosfoinositol (PI); liberación de calcio intracelular; activación de la fosfolipasa D; activación o inhibición de la adenilo ciclasa; incrementos o disminuciones en la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMPC);

activación de la guanilato ciclase; incrementos en la formación de guanosina monofosfato cíclico (GMPc); activación de la fosfolipasa A₂; incrementos en la liberación de ácido araquidónico; e incrementos o disminuciones en la actividad de los canales iónicos activados por voltaje y ligandos. Schoepp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 14: 13 (1993), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24: 439 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34: 1 (1995), Bordi y Ugolini, *Prog. Neurobiol.* 59: 55 (1999).

Se han identificado ocho subtipos distintos de mGluR, denominados mGluR1 a mGluR8, mediante clonación molecular. Nakanishi, *Neuron* 13: 1031 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34: 1 (1995), Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.* 38: 1417 (1995). Se produce una diversidad adicional de los receptores por la expresión de formas con procesamiento alternativo de determinados subtipos del mGluR. Pin *et al.*, *PNAS* 89: 10331 (1992), Minakami *et al.*, *BBRC* 199: 1136 (1994), Joly *et al.*, *J. Neurosci.* 15: 3970 (1995).

Los subtipos metabotrópicos del receptor de glutamato se pueden subdividir en tres grupos, Grupo I, Grupo II y Grupo III, basado en la homología de secuencia de aminoácidos, en los sistemas de mensajeros secundarios utilizados por los receptores, y en sus características farmacológicas. mGluR5 comprende mGluR1, mGluR5 y las variantes de procesamiento alternativo. La unión de agonistas a estos receptores da como resultado la activación de la fosfolipasa C y la subsiguiente movilización del calcio intracelular.

Trastornos neurológicos, psiquiátricos y de dolor

Los intentos por dilucidar las funciones fisiológicas de los mGluR del Grupo I sugieren que la activación de estos receptores provocan excitación

neuronal. Varios estudios han demostrado que los agonistas de los mGluR del Grupo I pueden provocar una excitación postsináptica después de su acción sobre neuronas del hipocampo, corteza cerebral, cerebelo y tálamo, así como otras regiones del CNS. La evidencia indica que esta excitación se debe a una activación directa de los mGluR postsinápticos, pero también se ha sugerido una activación de los mGluR presinápticos, que da como resultado una mayor liberación del neurotransmisor. Baskys, *Trends Pharmacol. Sci.* 15: 92 (1992), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24: 439 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34: 1(1995), Watkins *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 15: 33 (1994).

Los receptores de glutamato metabotrópicos han sido relacionados con numerosos procesos normales en el CNS de mamífero. Se ha mostrado que la activación de los mGluR es necesaria durante la inducción de la potenciación a largo plazo del hipocampo y de la depresión a largo plazo del cerebelo. Bashir *et al.*, *Nature* 363: 347 (1993), Bortolotto *et al.*, *Nature* 368: 740 (1994), Aiba *et al.*, *Cell* 79: 385 (1994), Aiba *et al.*, *Cell* 79: 377 (1994). También se ha demostrado algún compromiso durante la activación del mGluR en la nocicepción y la analgesia. Meller *et al.*, *Neuroreport* 4: 879 (1993), Bordi y Ugolini, *Brain Res.* 871: 223 (1999). Además se ha sugerido que la activación del mGluR cumple una función moduladora en muchos otros procesos normales, incluyendo la transmisión sináptica, el desarrollo de las neuronas, la muerte neuronal apoptótica, la plasticidad sináptica, el aprendizaje espacial, la memoria olfatoria, el control central de la actividad cardíaca, el despertar, el control motor y el control del reflejo vestibulo-ocular. Nakanishi, *Neuron* 13: 1031 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34: 1, Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.*

38: 1417 (1995).

Además, se ha sugerido que los receptores de glutamato metabotrópicos del Grupo I cumplen funciones en diversos procesos fisiopatológicos agudos y crónicos y en trastornos que afectan el sistema nervioso central. Estos incluyen accidente cerebrovascular, trauma cefálico, lesiones anóxicas e isquémicas, hipoglucemia, epilepsia, neurodegenerative trastornos como por ejemplo mal de Alzheimer, trastornos psiquiátricos y dolor. Schoepp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 14: 13 (1993), Cunningham *et al.*, *Life Sci.* 54: 135 (1994), Hollman *et al.*, *Ann. Rev. Neurosci.* 17: 31 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34: 1 (1995), Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem.* 38: 1417 (1995), Spooren *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 22: 331 (2001), Gasparini *et al.*, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2: 43 (2002), Neugebauer *Pain* 98: 1 (2002). Se considera que una gran parte de la patología en estas afecciones se debe a una excitación excesiva inducida por glutamato de las neuronas del CNS. Dado que los mGluR del Grupo I parecen incrementar la excitación neuronal mediada por glutamato por medio de mecanismos postsinápticos y una mayor liberación presináptica de glutamato, su activación probablemente contribuya en la patología. Por consiguiente, los antagonistas selectivos de los receptores mGluR5 se podrían utilizar con fines terapéuticos en todos los estados clínicos caracterizados por una excitación excesiva de las neuronas del CNS inducida por glutamato, específicamente como agentes neuroprotectores, analgésicos o anticonvulsivantes.

Los recientes adelantos en la dilucidación de las funciones neurofisiológicas de los receptores metabotrópicos del glutamato en general, y

del Grupo I en particular, especialmente de los receptores mGluR5, han establecido que estos receptores son prometedores blancos de drogas en la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos y en trastornos de dolor agudo.

Trastornos gastrointestinales

El esfínter esofágico inferior (LES) es propenso a relajarse en forma intermitente. Como consecuencia, el líquido del estómago puede pasar al esófago, puesto en dichas ocasiones se pierde transitoriamente la barrera mecánica, conformando un evento que en adelante se denomina "reflujo" en la presente memoria descriptiva.

La enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD) es la patología del tracto gastrointestinal alto de mayor prevalencia. La farmacoterapia actual busca reducir la secreción ácida gástrica o neutralizar el ácido en el esófago. Se ha considerado que el principal mecanismo del reflujo depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, p. ej., *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, págs. 517-535*, demostraron que la mayoría de los episodios de reflujo aparecen durante relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESRs), es decir, relajaciones que no son desencadenados por la deglución. También se ha demostrado que habitualmente en los pacientes con GERD la secreción ácida gástrica es normal.

Los nuevos compuestos de conformidad con la presente invención se suponen útiles para la inhibición de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESRs) y, por ende, para el tratamiento del trastorno de

reflujo gastroesofágico (GERD).

La expresión "TLESR", relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, se define en la presente memoria descriptiva de conformidad con *Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, pp. 601-610.*

El término "reflujo" se define en la presente memoria descriptiva como el pasaje de fluido del estómago al esófago debido a que en dichas oportunidades se pierde transitoriamente la barrera mecánica.

La expresión "GERD", enfermedad de reflujo gastroesofágico, se define en la presente memoria descriptiva de conformidad con *van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol. 14, págs. 759-774.*

Debido a su importancia fisiológica y fisiopatológica, existe la necesidad de nuevos y potentes agonistas y antagonistas del mGluR que exhiban una elevada selectividad para los subtipos del mGluR, particularmente el subtipo de receptor del Grupo I, como el receptor mGluR5.

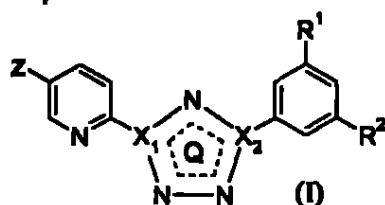
ARTE PREVIO

Son muchas las propiedades de un compuesto que tienen importancia para determinar su aptitud como fármaco. Es de suma importancia la interacción del compuesto en la proteína blanco y su perfil farmacocinético, es decir, su capacidad de llegar a la proteína blanco en cantidad suficiente y durante el tiempo suficiente como para obtener el efecto terapéutico deseado. El objeto de la presente invención es suministrar novedosas piridinas con

sustitución en 5, que poseen características sorprendentemente mejoradas en comparación con compuestos con sustituciones similares que llevan otros sustitutos en la posición 5 del anillo piridínico, como se describió anteriormente. La WO 03/077918 y la WO 03/029210 describen piridinas con sustituciones 2-(5-tetrazolyl)-5 que exhiben actividad en el receptor mGluR5. Hemos encontrado que el sustituto apropiado en 5 en las piridinas resulta enormemente superior a otros sustituyentes en la misma posición, comparando tanto eficacia como perfil farmacocinético en mediciones de laboratorio.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a compuestos de fórmula I



donde:

X_1 es N y X_2 es C o X_1 es C y X_2 es N;

Z es fluoro, cloro o ciano;

R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, halo, $-C_{1-6}$ alquilhalo, $-OC_{1-6}$ alquilhalo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{0-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alquilOR⁴, $-OC_{2-6}$ alquilOR⁴,

$-C_{0-6}$ alquilciano, $-C_{0-6}$ alquilNR⁴R⁵ y $-OC_{2-6}$ alquilNR⁴R⁵;

R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que comprende hidrógeno, y $-C_{1-3}$ alquilo;

o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos.

En otro aspecto de la invención se provee el compuesto de fórmula I

para su uso en terapia, especialmente para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5, y para el tratamiento de trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, trastornos gastrointestinales y trastornos de dolor.

En un aspecto adicional de la invención se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz para terapia del compuesto de fórmula I en asociación con uno o más diluyentes aceptables para uso farmacéutico, excipientes y/o vehículos inertes.

En aún otro aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5, y para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, trastornos gastrointestinales y trastornos de dolor.

En aún otro aspecto de la invención se provee procesos para la preparación de compuestos de fórmula I.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos gastrointestinales funcionales, como por ejemplo dispepsia funcional (DF). Aún otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de síndrome de intestino irritable (SII), como por ejemplo SII de constipación predominante, SII de diarrea predominante o SII de comportamiento intestinal alternado predominante.

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen en mayor

detalle a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención es proveer piridinas 5-sustituidas con características sorprendentemente mejoradas en comparación con compuestos sustituidos similarmente, con distintos sustituyentes en la posición 5 del anillo piridina.

A continuación se enumeran definiciones de diversos términos utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones para describir la presente invención.

Para evitar cualquier duda debe comprenderse que cuando en la memoria descriptiva se califica a un grupo como 'definido precedentemente', 'antes definido' o 'según se ha definido' dicho grupo comprende la primera y más amplia definición así como cada una y todas las otras definiciones para ese grupo.

Para evitar cualquier duda debe comprenderse que en esta memoria descriptiva 'C₁₋₆' significa un grupo carbonado con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

En el caso en que el subíndice es el entero 0 (cero), el subíndice indica que el grupo al que se refiere está ausente.

En esta memoria descriptiva, salvo que se especifique lo contrario, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales y ramificados y puede ser, sin que esto constituya limitación alguna, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo, t-hexilo. El término C₁₋₃alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono y

puede ser metilo, etilo, n-propilo o i-propilo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se especifique lo contrario, el término "OC₀₋₆alquilo" incluye grupos alcoxi lineales o ramificados. C₀₋₃alcoxi puede ser, sin que esto constituya limitación alguna, hidroxí, metoxi, etoxi, n-propoxi o i-propoxi.

En esta memoria descriptiva, salvo que se especifique lo contrario, el término "halo" y "halógeno" puede ser fluoro, cloro, bromo o iodo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se especifique lo contrario, el término "alquilhalo" significa un grupo alquilo como se ha definido, que está sustituido con halo como se ha descrito.

El término "C₁₋₆alquilhalo" puede incluir, sin que esto constituya limitación alguna, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o bromopropilo.

El término "OC₁₋₆alquilhalo" puede incluir, sin que esto constituya limitación alguna, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi.

En una realización de la invención X₁ es N y X₂ es C o X₁ es C y X₂ es N.

La invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde X₁ es C y X₂ es N.

En otra realización de la invención X₁ es N y X₂ es C.

En otra realización de la invención Z es fluoro, cloro o ciano.

La invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde Z es fluoro o ciano.

En aún otra realización de la invención Z es cloro. En una realización de

la invención Z es fluoro.

En otra realización de la invención R^1 y R^2 se seleccionan entre el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, halo,

$-C_{1-6}$ alquilhalo, $-OC_{1-6}$ alquilhalo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{0-6}$ alquilo, $-C_{1-6}$ alquilOR⁴, $-OC_{2-6}$ alquilOR⁴,

$-C_{0-6}$ alquilciano, $-C_{0-6}$ alquilNR⁴R⁵ y $-OC_{2-6}$ alquilNR⁴R⁵.

R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo y C_{1-3} alquilo.

La invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde R^1 y R^2 se seleccionan entre el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, halo, $-C_{1-3}$ alquilhalo, $-OC_{1-3}$ alquilhalo,

$-C_{1-3}$ alquilo, $-OC_{0-3}$ alquilo, $-C_{1-3}$ alquilOR⁴, $-OC_{2-4}$ alquilOR⁴, $-C_{0-3}$ alquilciano y C_{0-3} alquilNR⁴R⁵; y R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, metilo y etilo.

En otra realización de la invención R^1 y R^2 se seleccionan entre el grupo que comprende fluoro, cloro, bromo, iodo, ciano, metoximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-metoxi-etoxi, etilamino y amina.

La invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde R^1 es fluoro, cloro, bromo, iodo, metoximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-metoxi-etoxi, etilamino o amina.

En otra realización de la invención R^1 es metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-metoxi-etoxi o etilamino.

En aún otra realización de la invención R^1 es cloro, bromo, iodo o metoximetilo.

En aún otra realización de la invención R^1 es fluoro.

En una realización de la invención R^2 es halo o C_{1-6} -alquilciano.

La invención hace referencia a compuestos de fórmula I donde R^2 es fluoro o ciano.

La invención también hace referencia a los siguientes compuestos;

3-fluoro-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo,
6-[2-(3-ciano-5-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]nicotinonitrilo,
3-[5-(5-cloropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-fluorobenzonitrilo,
3-[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-tetrazol-2-il]-5-metoximetil-benzonitrilo,
3-fluoro-5-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-5-il]benzonitrilo,
6-[5-(3-ciano-5-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]nicotinonitrilo,
3-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2H-tetrazol-5-il]-5-fluorobenzonitrilo,
3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo,
5-fluoro-2-[2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2H-tetrazol-5-il]piridina,
3-[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-metoxibenzonitrilo,
3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-(trifluorometoxi)benzonitrilo,
3-(difluorometoxi)-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo,
3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-(2-metoxietoxi)benzonitrilo,
3-(etilamino)-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo,
3-amino-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo,
3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-iodobenzonitrilo,
o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos.

Una sal aceptable para uso farmacéutico adecuada de los compuestos de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida, por ejemplo de un

ácido inorgánico u orgánico. Además, una sal aceptable para uso farmacéutico adecuada de los compuestos de la invención es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalino térreo o una sal con una base orgánica.

Otras sales aceptables para uso farmacéutico y métodos para preparar estas sales pueden encontrarse en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18^{va} Edición, Mack Publishing Co.) 1990.

Algunos compuestos de fórmula I pueden tener centros quirales y/o centros de isomería geométrica (isómeros E y Z), y se comprende que la invención comprende todos estos isómeros ópticos, diastereoisoméricos y geométricos.

La invención también hace referencia a cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I.

Composición farmacéutica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica que tiene como principio activo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula I, o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes y/o transportador inerte farmacéuticamente aceptables.

La composición puede tener una forma apta para la administración oral, por ejemplo, como comprimido, píldora, jarabe, polvo, granulado o cápsula; para inyección parenteral (incluyendo la intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), para administración tópica, p. ej., como ungüento, parche o crema; o para administración rectal, p. ej., como supositorio.

En general, las composiciones precedentes se pueden preparar en la forma convencional usando uno o más excipientes convencionales, diluyentes y/o transportadores inertes farmacéuticamente aceptables.

Las dosis diarias apropiadas de los compuestos de la fórmula I para el tratamiento de mamíferos, incluyendo al hombre, son de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg de peso para la administración oral y de aproximadamente 0,001 a 250 mg/kg de peso para la administración parenteral.

La dosis diaria típica de los principios activos varía dentro de un amplio rango y depende de diversos factores, tales como la indicación pertinente, la severidad de la enfermedad a tratar, la vía de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente, y el compuesto en particular que se use, dosis que puede ser determinada por un médico.

Uso médico

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la presente invención, sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos, exhiben un alto grado de potencia y selectividad para subtipos individuales de receptor metabotrópico de glutamato (mGluR). Por lo tanto, se prevé que los compuestos de la presente invención resultarán útiles para el tratamiento de cuadros asociados con la activación excitatoria de un receptor mGluR5 y para inhibir el daño neuronal causado por la activación excitatoria de un receptor mGluR5. Los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibitorio del mGluR5 en mamíferos, incluido el hombre.

El receptor mGluR5 se expresa en gran cantidad en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos. Por lo tanto, se prevé que los



compuestos de la invención resultarán adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5, como trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, trastornos gastrointestinales y trastornos de dolor crónico y agudo.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria descriptiva, para su uso terapéutico.

La invención se relaciona con compuestos de fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria descriptiva, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

La invención se relaciona con compuestos de fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria descriptiva, para su uso en el tratamiento de la demencia senil de la enfermedad de Alzheimer, la demencia inducida por SIDA, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la corea de Huntington, migraña, epilepsia, esquizofrenia, depresión, ansiedad, ansiedad aguda, trastornos oftalmológicos como las retinopatías, retinopatías diabéticas, glaucoma, trastornos auditivos neuropáticos, como los zumbidos, neuropatías inducidas por quimioterapia, neuralgia posherpética y neuralgia del trigémino, tolerancia, dependencia, síndrome del X frágil, autismo, retardo mental, esquizofrenia y síndrome de Down.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria descriptiva, para su uso en el tratamiento del dolor relacionado con migraña, dolor inflamatorio, trastornos

neuropáticos dolorosos como las neuropatías diabéticas, artritis y enfermedades reumatoideas, lumbalgia, dolor del posoperatorio y dolor asociado con diversos cuadros, incluyendo angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria descriptiva, para su uso en el tratamiento del accidente cerebrovascular, traumatismos de cráneo, lesiones anóxicas e isquémicas, hipoglucemia, enfermedades cardiovasculares y epilepsia.

La presente invención se relaciona también con el uso de un compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente en la presente memoria descriptiva, en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos mediados por el receptor mGluR5 y todos los trastornos enumerados precedentemente.

Una realización de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para la fabricación de un medicamento para inhibir la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, para el tratamiento de la GERD, para la prevención del reflujo, para el tratamiento de la regurgitación, el tratamiento del asma, el tratamiento de la laringitis, el tratamiento de enfermedades pulmonares y para el tratamiento del trastorno del desarrollo.

La invención también provee un método para el tratamiento de



trastornos mediados por el receptor mGluR5 y de cualquiera de los trastornos enumerados precedentemente, en un paciente que sufre o está en riesgo de sufrir dicho cuadro, y que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, como se lo definió anteriormente en la presente.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de un trastorno en particular, necesariamente deberá variarse de acuerdo al huésped tratado, la vía de administración y la severidad de la enfermedad a tratar.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, los términos "terapia" y "tratamiento", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluyen prevención y/o profilaxis. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en el mismo sentido.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se estipule lo contrario, los términos "antagonista" e "inhibidor" significarán un compuesto que por mecanismo bloquea en forma parcial o total la vía de transducción que conduce a la producción de una respuesta por parte del ligando.

El término "trastorno", salvo que se indique lo contrario, significa cualquier condición y enfermedad asociados con la actividad del receptor de glutamato metabotrópico.

Uso No-Médico

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula I o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo in vitro e in vivo para la evaluación de los efectos de los

inhibidores de la actividad relacionada con el mGluR en animales de laboratorio como por ejemplo gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

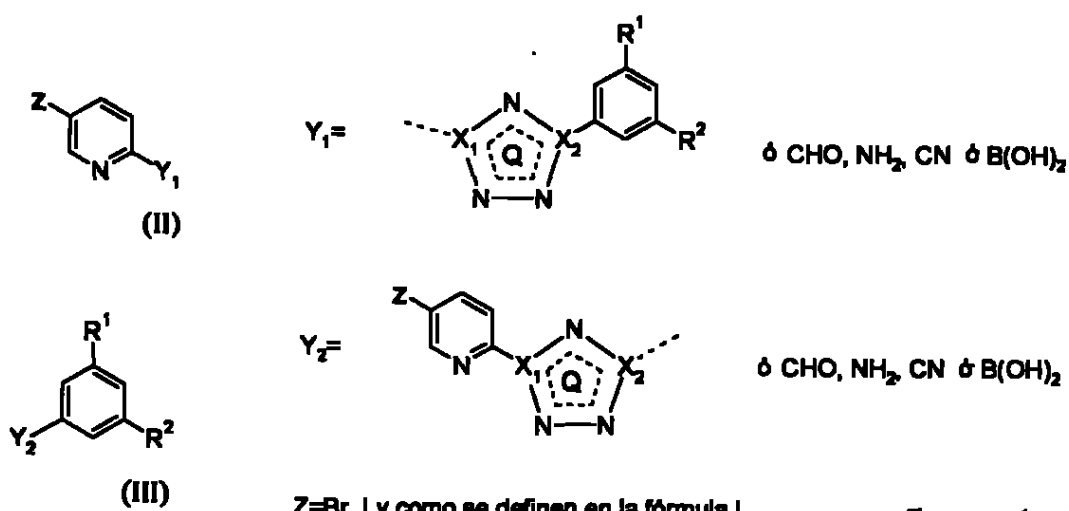
Métodos de Preparación

Otro aspecto de la presente invención provee procesos para preparar compuestos de fórmula I, o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos. Se describen procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención a continuación.

A lo largo de la siguiente descripción de dichos procesos debe comprenderse que, cuando sea apropiado, se agregan grupos protectores adecuados a los diversos reactivos e intermediarios, y consecutivamente se eliminan, de una manera evidente para un especialista en síntesis orgánica. Se describen procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores así como ejemplos de grupos protectores adecuados, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). También debe comprenderse que la transformación de un grupo o sustituyente a otro grupo o sustituyente a través de manipulación química puede llevarse a cabo en cualquier intermediario o producto final del camino de síntesis que concluye con el producto final, donde el tipo de transformación posible está únicamente limitado por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades presentes en la molécula en esa etapa con las condiciones o los reactivos utilizados en la transformación. Dichas incompatibilidades inherentes, y las formas de salvarlas llevando a cabo transformaciones adecuadas y pasos sintéticos en un orden

adecuado, son evidentes para un especialista en síntesis orgánica. A continuación se dan algunos ejemplos de transformaciones, y debe comprenderse que las transformaciones descritas no se limitan solamente a los grupos o sustituyentes genéricos para los cuales se ejemplifican las transformaciones. Se dan referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas en "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Se describen referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) o, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Algunas técnicas de purificación de intermediarios y productos finales son por ejemplo, cromatografía en columna o plato giratorio en fase directa o reversa, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-sólido, las cuales serán evidentes para un especialista en la materia. Las definiciones de sustituyentes y grupos son las de la fórmula I excepto cuando se define de manera diferente. El término "temperatura ambiente" significa, salvo que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25 °C.

Los compuestos de fórmula II y III son de utilidad como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula I, o pueden representar compuestos de fórmula I (esquema 1).



Esquema 1

Los compuestos de fórmula II y III están disponibles comercialmente, o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente o descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos en los que uno o más de Z, Y_1 , Y_2 , R^1 o R^2 no corresponde a las definiciones de las fórmulas II o III, puede utilizarse para la preparación de compuestos de fórmula II y III por transformación o introducción de sustituyentes o grupos.

A continuación se describen ejemplos.

1) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los que Y_1 y Y_2 son respectivamente CHO.

1a) A partir de los nitrilos correspondientes por reducción utilizando por ejemplo DIBAL en cloruro de metileno o tolueno a entre -78 y 0°C , o SnCl_2 bajo condiciones acuosas ácidas.

1b) A partir de los bromuros o ioduros correspondientes por carbonilación catalizada por paladio utilizando por ejemplo $\text{Pd(PPh}_3)_4$ como

catalizador bajo 1-10 atm CO en presencia de cantidades estequiométricas de por ejemplo Ph_3SnH en THF o tolueno a una temperatura entre temperatura ambiente y 150 °C (J. Am. Chem. Soc. 1983, 7175-7176).

Como alternativa, a partir de los cloruros, bromuros o ioduros correspondientes por conversión inicial a un organolitio nucleofílico, complejo "ato" o reactivo de Grignard por tratamiento con por ejemplo $n\text{BuLi}$, $n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ o Mg, seguido por captura con DMF u otro compuesto de formilación (Tetrahedron Letters 2000, 4335-4338 o J. Org. Chem. 2001, 6775-6786).

1c) Por formilación aromática electrofílica del derivado de benceno correspondiente en el que Y_2 es H utilizando por ejemplo POCl_3 y DMF, o $\text{CHCl}_2\text{OCH}_3$ y TiCl_4 , como reactivos de formilación.

1d) A partir de los derivados de metilo correspondientes por oxidación utilizando compuestos de Cr(VI), como por ejemplo CrO_3 en HOAc, u otros oxidantes adecuados.

2) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los que Y_1 y Y_2 son respectivamente NH_2 .

2a) Por reducción de los nitroderivados correspondientes por hidrogenación a 1-10 atm H_2 en presencia de un catalizador como por ejemplo Pd sobre carbono, PtO_2 o Raney-Ni, o por tratamiento con agentes reductores como por ejemplo hierro en polvo en mezclas de MeOH y NH_4Cl acuoso, o SnCl_2 en HCl acuoso.

2b) A partir de los ácidos carboxílicos correspondientes a través de un reordenamiento de Curtius iniciado por tratamiento con $\text{N}_3\text{PO(OPh)}_2$ y trietilamina en $t\text{BuOH}$ en ebullición, seguido por eliminación ácida del grupo

BOC de la amina N-BOC resultante utilizando por ejemplo HCl en EtOAc.

2c) A partir de los cloruros, bromuros, ioduros o triflatos por aminación catalizada por paladio utilizando imina de benzofenona como equivalente enmascarado de amoníaco. Como catalizadores se utilizan fuentes adecuadas de paladio, como por ejemplo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, junto con aditivos que funcionan como ligandos, como por ejemplo BINAP, DPPF o cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio, en combinación con cantidades estequiométricas de bases, como por ejemplo Cs_2CO_3 o $t\text{BuONa}$, en solventes, como por ejemplo THF, tolueno o dioxano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 120 °C (Tetrahedron Letters 1997, 6367-6370; J. Org. Chem. 2001, 7729-7737 o J. Org. Chem. 2001, 6775-6786). La imina formada luego se divide por ejemplo por hidrólisis ácida o hidrogenólisis para liberar la amina.

3) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los que Z, R^1 o R^2 . Y_1 y Y_2 son respectivamente CN.

3a) A partir de los cloruros, bromuros o ioduros correspondientes por desplazamiento utilizando diversas fuentes de cianuro, como por ejemplo CuCN o KCN , en solventes, como por ejemplo piridina o DMF, a temperaturas entre temperatura ambiente y 200 °C, o a través de protocolos catalizados por paladio utilizando cantidades catalíticas de por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ junto con cantidades estequiométricas de por ejemplo $\text{Zn}(\text{CN})_2$, o NaCN agregando cantidades catalíticas de CuI , en solventes, como por ejemplo DMF, acetonitrilo o propionitrilo, con calentamiento convencional a una temperatura de entre 50 y 150 °C, o por irradiación de microondas a una temperatura de entre 100 y 200

°C (J. Org. Chem. 1998, 8224-8228 o J. Org. Chem. 2000, 7984-7989).

3b) A partir de las aminas correspondientes a través de diazotación, utilizando por ejemplo HNO_2 o nitritos de alquilo, como por ejemplo nitrito de *t*-butilo, en un solvente adecuado como por ejemplo agua, alcoholes o acetonitrilo, seguida por reacción con mezclas acuosas de CuCN y KCN a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C.

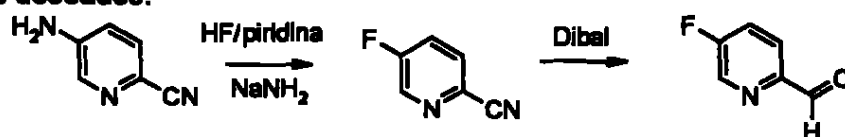
3c) A partir de los aldehídos correspondientes a través de formación de la oxima por condensación con hidroxilamina, seguida por deshidratación utilizando por ejemplo Ac_2O .

4) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los que Z, R^1 o R^2 . Y_1 y Y_2 son respectivamente F.

4a) A partir de los compuestos cloruro, bromuro, ioduro o nitro correspondientes por desplazamiento con fluoruros nucleofílicos como por ejemplo fluoruro de litio, fluoruro de tetrabutilamonio o difluoruro ácido de tetrametilamonio en por ejemplo DMF, DMA o similares como solventes a una temperatura entre temperatura ambiente y 150 °C.

4b) A partir de las aminas correspondientes por reacción de Schiemann, por ejemplo a través de diazotación al fluoroborato de diazonio correspondiente seguida por descomposición térmica a una temperatura de entre 30 y 150 °C. Las condiciones de la reacción Schiemann resultaron no ser adecuadas en el caso de los compuestos de fórmula II donde Y_1 es CN. Para dichos compuestos se desarrolló un proceso alternativo utilizando 70% HF-piridina para generar la especie de diazonio, y a continuación descomponiendo *in situ* a temperaturas elevadas, por ejemplo a 80°C. Este proceso se utilizó para

generar el compuesto de fórmula II deseado en el que Z es F y Y₁ es CN, que se utilizó como intermediario clave con reducción al aldehído como se ha descrito en la sección 1a) y a continuación se convirtió a la hidrazona y se cicló a la sal de diazonio para dar compuestos de fórmula I. Este proceso provee un alto rendimiento (>90%), y producto puro sin cromatografía. El intermediario formado es muy versátil y puede utilizarse para generar diversos productos finales deseados.



Esquema 2

5) Preparación de compuestos de fórmula II o III en los que Y₁ y Y₂ son respectivamente B(OH)₂.

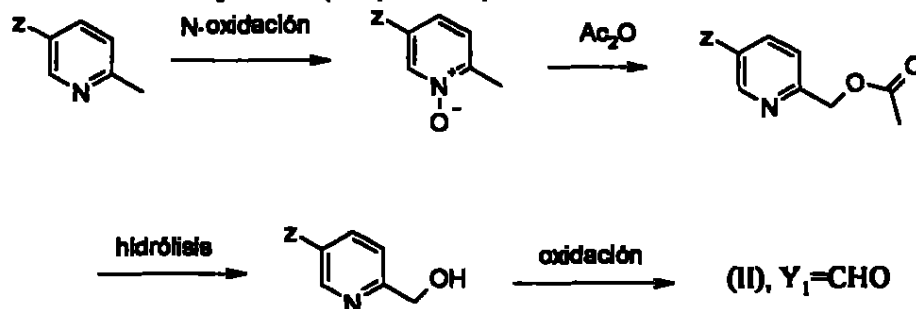
5a) A partir de los cloruros, bromuros, ioduros o triflatos correspondientes a través de acoplamiento catalizado por paladio con bis(pinacolato)diborano disponible comercialmente, utilizando por ejemplo PdCl₂(DPPF), o Pd(dba)₂ agregando triciclohexilfosfina, como catalizadores, junto con cantidades estequiométricas de KOAc en solventes como por ejemplo DMSO, DMF, DMA o dioxano a una temperatura entre temperatura ambiente y 150 °C seguido por hidrólisis ácida (Tetrahedron 2001, 9813-9816).

5b) A partir de los cloruros, bromuros o ioduros correspondientes por conversión inicial a un organolitio nucleofílico, complejo "ato" o reactivo de Grignard por tratamiento con por ejemplo *n*BuLi, *n*Bu₃MgLi o Mg, seguido por captura con por ejemplo borato de triisopropilo o similares y hidrólisis ácida

76

consecutiva.

Los compuestos de fórmula II en los que Y_1 es CHO, por ejemplo también pueden prepararse a partir de los compuestos de metilo correspondientes de acuerdo con el procedimiento de por ejemplo French et al (J. Med. Chem. 1970, 1124-1130) por N-oxidación inicial de la piridina, utilizando por ejemplo AcOOH o mCPBA como oxidante a una temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente en por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno como solvente, seguida por reordenamiento de del N-óxido de piridina en Ac₂O como solvente a una temperatura de entre 80 y 120 °C, y hidrólisis ácida o básica del acetato de 2-piridilmetanol resultante para dar el derivado de 2-piridilmetanol correspondiente, que luego se oxida con por ejemplo MnO₂ activado en cloroformo o solventes similares a una temperatura entre temperatura ambiente y 80 °C (Esquema 3).

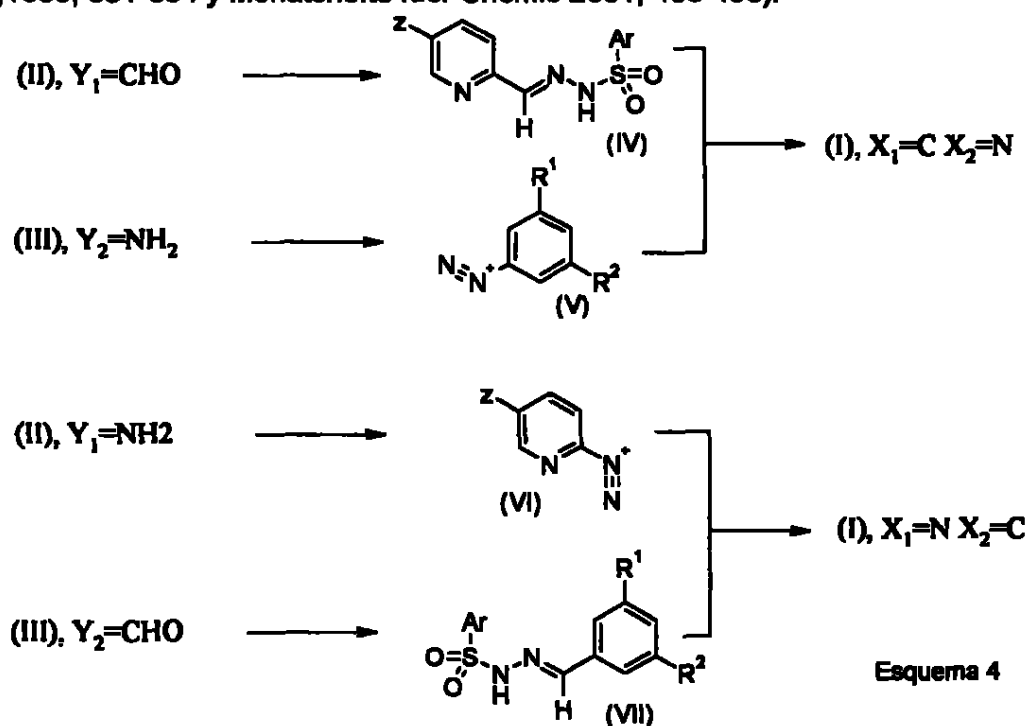


Esquema 3

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar arilsulfonilhidrazidas de fórmula IV o VII con compuestos de diazonio de fórmulas V y VI respectivamente, en por ejemplo piridina, alcoholes o DMF como solventes a una temperatura de entre 0 y 100 °C como se describe en el

77

esquema 4 (Helv.Chim.Acta 1985, 1283-1300, WO 03/029210 y WO 03/077918). Los compuestos de diazonio se preparan a partir de las aminas correspondientes con por ejemplo HNO_2 o nitritos de alquilo, como por ejemplo nitrito de *t*-butilo, en un solvente adecuado como por ejemplo agua, alcoholes o acetonitrilo. Las sales de diazonio así formadas pueden utilizarse "in situ" o pueden precipitarse como la sal tetrafluoroborato cuando se utiliza HBF_4 como ácido y fuente de flúor. Las arilsulfonilhidrazidas, como por ejemplo *p*-tolilsulfonilhidrazidas, se preparan a través de condensación entre aldehídos de fórmula II o III (Y_1 y Y_2 son respectivamente CHO) con arilsulfonilhidrazinas en por ejemplo metanol, etanol, DMF o dialquileteres a una temperatura de entre 0 y 100 °C, como alternativa sin solvente bajo irradiación de microondas (J. Med. Chem, 1980, 631-634 y Monatshefte fuer Chemie 2001, 403-406).

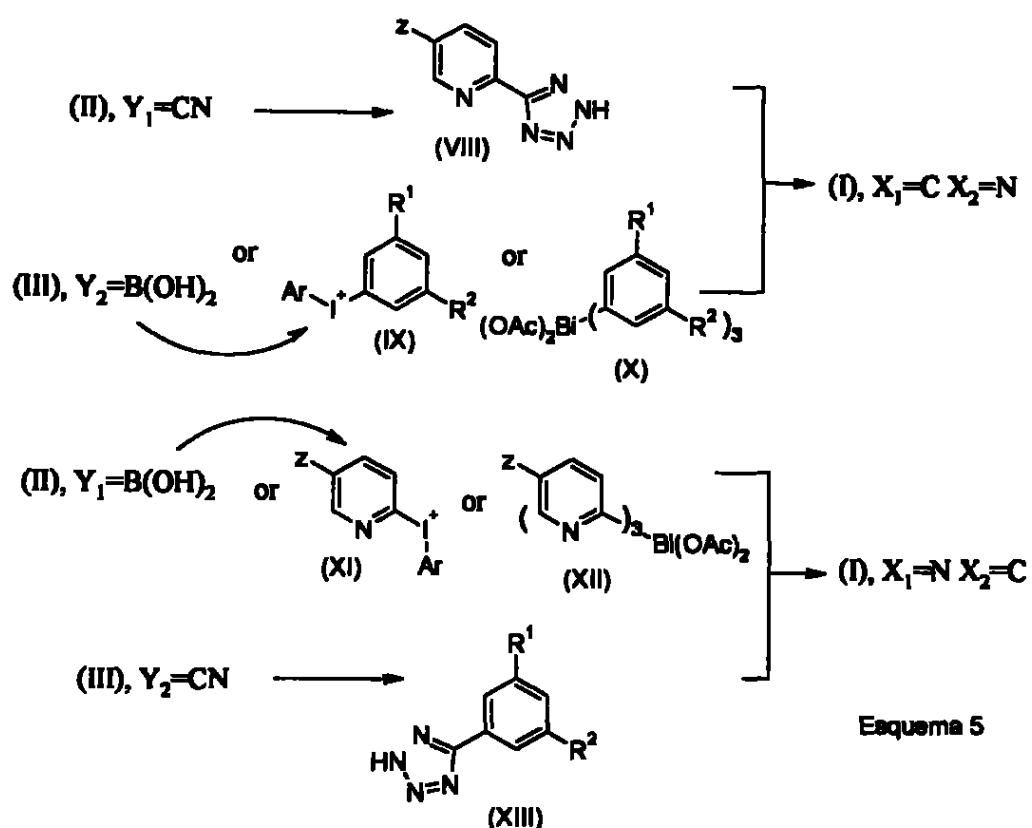


Esquema 4

Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse como se describe en el esquema 5 por N2-arilación de tetrazoles de fórmula VIII y IX utilizando por ejemplo ácidos borónicos de fórmula II y III (Y_1 y Y_2 son respectivamente $B(OH)_2$), o las sales de iodonio correspondientes de fórmula IX y XI, o los diacetatos de triarilbismuto correspondientes de fórmula X y XII, como agentes de arilación mediada por metales de transición (Tetrahedron Letters 2002, 6221-6223 y Tetrahedron Letters 1998, 2941-2944 y Tetrahedron Lett 1999, 2747-2748). Con los ácidos borónicos, se utilizan cantidades estequiométricas de acetato de Cu(II) y piridina en solventes como por ejemplo cloruro de metileno, DMF, dioxano o THF a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C. Con sales de iodonio, se utilizan cantidades catalíticas de compuestos de Pd(II), como por ejemplo $Pd(dba)_2$ o $Pd(OAc)_2$, junto con cantidades catalíticas de carboxilatos de Cu(II), como por ejemplo Cu(II)-fenilciclopropilcarboxilato, y ligandos bidentados, como por ejemplo BINAP o DPPF, en solventes como por ejemplo *t*-BuOH a una temperatura de entre 50 y 100 °C. Con diacetatos de triarilbismuto, pueden utilizarse cantidades catalíticas de acetato cúprico en presencia de N,N,N',N'-tetrametilguanidina en un solvente adecuado como por ejemplo THF con calentamiento a una temperatura de 40-60°C. Las sales de iodonio de fórmula IX y XI pueden obtenerse a partir de, por ejemplo, los ácidos borónicos respectivos de fórmula II y III (Y_1 y Y_2 son respectivamente $B(OH)_2$) por tratamiento con aromáticos sustituidos con iodo hipervalente, como por ejemplo hidroxil(tosiloxi)iodobenceno o $PhI(OAc)_2 \cdot 2TfOH$, en diclorometano o similares

70

(Tetrahedron Letters 2000, 5393-5396). Los diacetatos de triarilbismuto se obtienen fácilmente a partir de bromuros de arilmagnesio con tricloruro de bismuto en un solvente adecuado como por ejemplo THF en reflujo para dar el triarilbismutano, que luego se oxida al diacetato utilizando un agente oxidante como por ejemplo perborato de sodio en ácido acético (Synth. Commun. 1996, 4569-75). Los tetrazoles de fórmula VIII y XIII se obtienen a partir de, por ejemplo, los respectivos nitrilos de fórmula II y III (Y_1 y Y_2 son respectivamente CN) por tratamiento con una azida, como por ejemplo NaN_3 , LiN_3 , trialkyltinazida o trimethylsilylazida, preferentemente con un catalizador como por ejemplo óxido de dibutylestafio o ZnBr_2 en solventes como por ejemplo DMF, agua o tolueno a una temperatura de entre 80 y 200 °C por calentamiento convencional o irradiación de microondas (J. Org. Chem. 2001, 7945-7950; J. Org. Chem. 2000, 7984-7989 o J. Org. Chem. 1993, 4139-4141).



Ejemplos

La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos no limitantes.

Métodos generales

Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o se han descrito previamente en la bibliografía.

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se registraron en espectrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 o Varian +400 operando a 300, 400 y 400 MHz para ^1H RMN respectivamente, utilizando la señal de TMS o el solvente residual como

referencia, en cloroformo deuterado como solvente salvo que se indique lo contrario. Todos los desplazamientos químicos informados se encuentran en ppm en la escala delta, y la división fina de señales según aparece en los registros (s: singulete, br s: singulete ancho, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, m: multiplete).

Las separaciones por cromatografía líquida en línea seguidas por detecciones de espectros de masa, se registraron en un Waters LCMS que comprende un Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masa cuadrupolo simple ZQ. El espectrómetro de masa está equipado con una fuente de electrospray de iones operada en modo de iones positivos y/o negativos. El voltaje de rociado de iones es ± 3 kV y el espectrómetro de masa se registró a m/z 100-700 con un tiempo de escaneo de 0,8 s. A la columna, X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 x 50mm, 3,5 μm , se aplicó un gradiente lineal desde 5 % hasta 100% acetonitrilo en acetato de amonio 10 mM (aq.), o en TFA 0,1% (aq.).

La cromatografía preparativa en fase reversa se llevó a cabo en un HPLC autopreparativo Gilson con detector de conjunto de diodos utilizando una columna XTerra MS C8, 19x300mm, 7 μm .

La cromatografía preparativa en fase reversa iniciada por MS se llevó a cabo en un sistema LC-MS de autopurificación Waters con detector de conjunto de diodos y un detector de masa ZQ utilizando una columna XTerra MS C8, 19x100 mm, 5 μm .

La purificación a través de un Chromatotron se llevó a cabo en láminas de vidrio recubiertas con gel de sílice / yeso (Merck, 60 PF-254 con sulfato de calcio) rotatorias, con una capa de recubrimiento de 1, 2, o 4 mm utilizando un

82

Chromatotron TC Research 7924T.

La purificación de los productos también se llevó a cabo utilizando columnas de extracción Chem Elut (Varian, cat #1219-8002), columnas Mega BE-SI (sílice Bond Elut) SPE (Varian, cat # 12256018; 12256026; 12256034), o por cromatografía flash en columnas de vidrio rellenas de sílice.

El calentamiento por microondas se llevó a cabo en una cavidad de microondas Smith Synthesizer Single-mode produciendo irradiación constante a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suecia).

Ejemplo 1: 3-Fluoro-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo

Una solución de cloruro de diazonio se preparó a partir de 3-amino-5-fluorobenzonitrilo (0,10 g) en etanol (2 mL), nitrito de sodio (0,06 g) en agua (1 mL) y solución acuosa de HCl al 10% (2 mL) a 5 °C. Esta solución se agregó por goteo, con agitación, a una solución de *N*-[(1*E*)-(5-fluoropiridin-2-il)metilen]-4-metilbencensulfonohidrazida (0,15 g) en piridina (5 mL) a lo largo de 10 minutos, de manera de mantener la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, luego se concentró, y los productos resultantes se particionaron entre CH₂Cl₂ (100 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL), y salmuera (50 mL), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó desde EtOAc para dar 40 mg del compuesto del título como un sólido color amarillo.

¹H RMN: 7,56 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,73 (m, 1H).

3-amino-5-fluorobenzonitrilo

A una suspensión de 3-fluoro-5-nitro-benzonitrilo (J.Antibiot. 1994, 1456-1465) (0,20 g) en 2-propanol (4 mL) y HCl acuoso concentrado (2 mL) se agregó cloruro de estaño (II) dihidrato (1,1 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en agua y se basificó con solución 1N de NaOH. El producto se recogió en CH₂Cl₂ (125 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 0,16 g del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN: 4,03 (br s, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,71 – 6,75 (2H).

N'-[(1E)-(5-Fluoropiridin-2-Il)metilen]-4-metilbencensulfonohidrazida

Se agregó 5-fluoropiridin-2-carbaldehído (0,18 g) a una solución en etanol (10 mL) de hidrazida de p-toluensulfonilo (0,26 g). Se agregó una cantidad catalítica de ácido acético, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se enfrió hasta 0 °C y se filtró. El precipitado se secó bajo alto vacío para dar 0,23 g del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN: 2,44 (s, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,17 (br s, 1H), 8,41 (m, 1H).

5-Fluoro-piridin-2-carbaldehído p. 3600-35

Se agregó DIBAL (solución 1M en tolueno, 8,2 mL, 8,2 mmol) por goteo a una solución fría (-78 °C) de 5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo (1,0g, 8,2 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 h, agregando 0,25 equivalentes adicionales de DIBAL después de 0,5 y 1 h. La reacción se fraguó con HCl 1N (20 mL) y se agitó durante 2,5 h. La fase acuosa se basificó con NaHCO₃ sólido y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. (Se formó

una emulsión que requirió filtración antes de poder llevar a cabo la extracción). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó (Na_2SO_4) y se filtró. La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna sobre gel de sílica, eluyendo con EtOAc/hexanos 2 % para dar el producto (200 mg, 20 %, sólido incoloro que funde a una temperatura apenas mayor que la temperatura ambiente y que resultó volátil bajo alto vacío proporcionando un rendimiento menor al esperado). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,59 (ddd, J = 8, 2, 1 Hz, 1H), 8,04 (ddd, J = 8, 5, 0,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,00 (dd aparente, J = 1, 1 Hz, 1H). Como alternativa este compuesto puede prepararse por el método descrito en J. Med Chem. 1970, 1124-1130.

5-Fluoro-piridin-2-carbonitrilo

Se agregó nitrito de sodio (8,7g, 126 mmol) en porciones a una solución enfriada con hielo con sal de 5-amino-piridin-2-carbonitrilo (10,03g, 84,2 mmol) en fluoruro de hidrógeno- piridina 70% (Aldrich, 100g, 3,5 mol HF) (nota: la reacción se llevó a cabo en la botella proporcionada). La solución rojo oscuro resultante se agitó durante 45 min en un baño de hielo y sal, luego se eliminó el baño y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y a continuación se calentó a 80°C durante 1,5h. La mezcla de reacción se fraguó volcándose sobre una mezcla de hielo /agua (~400g) en un embudo de separación y se extrajo con diclorometano (6x150mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el solvente al vacío. El producto crudo (10,08g, 98%, sólido anaranjado) resultó suficientemente puro para su uso sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,61 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,58 (m, 1H). GC-

MS M+122.

Ejemplo 2: 3-[5-(5-Cloropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-fluoro-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo a partir de 3-amino-5-fluorobenzonitrilo (0,14 g) y *N*-[(1*E*)-(5-cloropiridin-2-il)metilen]-4-metilbencensulfonohidrazida (0,22 g) para dar 67 mg del compuesto del título como un sólido anaranjado.

¹H RMN: 7,56 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,31 – 8,37 (2H), 8,47 (m, 1H), 8,83 (m, 1H)

***N*-[(1*E*)-(5-Cloropiridin-2-il)metilen]-4-metilbencensulfonohidrazida**

El compuesto del título se preparó de manera análoga a *N*-[(1*E*)-(5-fluoropiridin-2-il)metilen]-4-metilbencensulfonohidrazida a partir de 5-cloropiridin-2-carbaldehído [J. Med. Chem. 1970, 1124-30] (1,0 g) e hidrazida de *p*-toluensulfonilo (1,0 g) para dar 0,54 g del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN: 2,44 (s, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,69(m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 – 7,91 (3H), 8,16 (br s, 1H), 8,51 (m, 1H).

Ejemplo 3: 6-[2-(3-Ciano-5-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]nicotinonitrilo

Se disolvió 3-[5-(5-bromopiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-fluorobenzonitrilo (WO 03/029210) (0,03 g) en DMF (3 ml), y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 15 minutos. Se agregaron cianuro de zinc (0,01 g) y Pd(PPh₃)₄ (0,03 g), y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con NH₄Cl (10 mL) y salmuera (10 mL),

luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un sólido color amarillo que se purificó por recristalización desde EtOAc:hexanos para dar 7 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN: 7,59 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 9,13 (m, 1H).

Ejemplo 4: 3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo

Una solución de cloruro de diazonio se preparó a partir de 3-amino-5-metoximetil-benzonitrilo (45 mg, 0,28 mmol) en etanol (1 mL), nitrito de sodio (21 mg, 0,30 mmol) en agua (0,5 mL) y solución acuosa de HCl al 10% (1 mL) a 5 °C. Esta solución se agregó por goteo, con agitación, a una solución de *N*-[(1*E*)-(5-fluoropiridin-2-il)metilen]-4-metilbencensulfonohidrazida (81 mg, 0,28 mmol) en piridina (2,5 mL) a lo largo de 10 minutos, de manera de mantener la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se concentró, y los productos resultantes se particionaron entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se lavó con EtOAc (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/tolueno (1:3) y a continuación se recristalizó desde EtOAc para dar 14 mg del compuesto del título como un sólido color amarillo.

^1H RMN: 3,51 (s, 3 H), 4,62 (s, 2 H), 7,65 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,52 (s, 2 H), 8,72 (br. s., 1 H)

3-amino-5-metoximetil-benzonitrilo

87

Se agregó TFA (0,56 mL, 7,2 mmol) a *tert*-butiléster de ácido (3-ciano-5-metoximetil-fenil)-carbámico (189 mg, 0,72 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se concentró. El residuo se particionó entre CHCl_3 (10 mL) y NaHCO_3 (10 mL). La fase acuosa se lavó con CHCl_3 (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (98:2) para dar 82 mg del compuesto del título.

^1H RMN: 3,38 (s, 3 H), 3,90 (br. s., 2 H), 4,35 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H)

^{13}C RMN: 58,8, 79,9, 113,2, 117,1, 118,4, 119,6, 121,0, 141,4, 147,7

***tert*-butiléster de ácido (3-ciano-5-metoximetil-fenil)-carbámico**

Se agregó Et_3N (0,61 mL, 4,4 mmol) y azida de difenilfosforilo (0,52 mL, 2,4 mmol) a ácido 3-ciano-5-metoximetil-benzoico (382 mg, 2 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se sometió a reflujo durante 4,5 h, se concentró, y el producto resultante se particionó entre EtOAc (50 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (25 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CHCl_3 hasta $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) para dar 190 mg del compuesto del título.

^1H RMN: 4,9 (s, 9 H), 3,37 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H)

^{13}C RMN: 28,6, 58,8, 73,7, 81,7, 113,2, 119,0, 120,9, 121,7, 125,3, 140,1, 141,16, 153,0

ácido 3-ciano-5-metoximetil-benzoico

Se agregó LiOH 0,5 M (aq) (9,7 mL, 4,9 mmol) a metiléster de ácido 3-ciano-5-metoximetil-benzoico (1g, 4,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se agregó HCl 1M hasta pH=2 seguido por H₂O (25 mL) y CHCl₃ (50 mL). La mezcla se extrajo y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con CHCl₃ (10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 0,93g del compuesto del título.

¹H RMN: 3,47 (s, 3 H), 4,56 (s, 2 H), 7,87 (m, 1 H), 8,27 (m, 2 H), 10,64 (br. s., 1 H)

¹³C RMN: 58,8, 72,7, 113,1, 117,8, 132,7, 135,17, 140,8, 169,3

metiléster de ácido 3-ciano-5-metoximetil-benzoico

Se agregó anhídrido trifluoroacético (16,8 mL, 119 mmol) seguido por piridina (16,9 mL, 210 mmol) a metiléster de ácido 5-metoximetil-isoftalámico (21g, 95 mmol) en CH₂Cl₂ (500 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó para dar 19g del compuesto del título.

¹H RMN: 3,45 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,53 (s, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 8,23 (d, 2 H)

¹³C RMN: 52,7, 58,7, 72,9, 113,5, 132,3, 132,3, 134,5, 140,7, 165,1

metiléster de ácido 5-metoximetil-isoftalámico

Se calentó monometiléster de ácido 5-metoximetil-isoftálico (24,3 g, 108 mmol) y SOCl₂ (60 mL, 760 mmol) hasta 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y el exceso de SOCl₂ se evaporó. Se agregó NH₃ 2M en MeOH (220 mL, 430

mmol) al residuo en THF (200 mL) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1h. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar 24,2 g del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN: 3,44 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 4,55 (s, 2 H), 6,22 (br. d., 2 H), 8,06 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H)

^{13}C RMN: 52,4, 58,5, 73,6, 127,4, 130,8, 130,9, 131,8, 133,8, 139,7, 166,2, 168,3

monometiléster de ácido 5-metoximetil-isoftálico

Se agregó NaOH 1 M (aq) (128 mL, 128 mmol) a dimetiléster de ácido 5-metoximetil-isoftálico (32g, 134,3 mmol) en MeOH (650 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se particionó entre agua y EtOAc. Se agregó HCl 10% a la fase acuosa hasta pH 1 y ésta se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 28g del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN: 3,46 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,58 (s, 2 H), 8,28 (s, 2 H), 8,70 (s, 1 H)

^{13}C RMN: 52,4, 58,5, 73,5, 129,9, 130,6, 131,0, 133,2, 133,6, 139,6, 166,0, 170,7

dimetiléster de ácido 5-metoximetil-isoftálico

Se calentó dimetiléster de ácido 5-bromometil-isoftálico (44g, 140 mmol), K_2CO_3 (43g, 308 mmol), MeOH (350 mL) y THF (350 mL) 60 °C durante 2h. La mezcla se particionó entre H_2O y EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 32g del

8
90

compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN: 3,43 (s, 3 H), 3,96 (s, 6 H), 4,55 (s, 2 H), 8,21 (s, 2 H), 8,61 (s, 1 H)

^{13}C RMN: 52,8, 58,9, 74,0, 130,4, 131,2, 133,2, 140,0, 166,6

dimetiléster de ácido 5-bromometil-isoftálico

Se agregó *N*-bromosuccinimida (45g, 238 mmol) y trifenilfosfina, (65g, 238 mmol) a dimetiléster de ácido 5-hidroximetil-isoftálico (40g, 159 mmol) en CH_2Cl_2 (700 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se diluyó con CH_2Cl_2 (700 mL). La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado seguido por salmuera y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano hasta heptano/EtOAc (4:1) para dar 44,5 g del compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN 1,43 (t, 6 H), 4,43 (q, 4 H), 4,56 (s, 2 H), 8,25 (d, 2 H), 8,61 (t, 1 H)

^{13}C RMN: 14,3, 31,6, 61,6, 130,5, 131,6, 134,0, 138,7, 165,3

Abreviaturas

DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
THF	tetrahidrofurano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
HOAc	ácido acético
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -butillitio

MeOH	metanol
Ph	fenilo
<i>t</i> BuOH	<i>t</i> -butanol
BOC	tert-butoxicarbonilo
EtOAc	acetato de etilo
AcOOH	ácido peracético
mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
Ac ₂ O	anhídrido acético
Ac	acetato
dba	dibencilideneacetona
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
TfOH	ácido trifluorometansulfónico
ppm	partes por millón

Farmacología

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención se pueden analizar utilizando ensayos estándar de actividad funcional. Los ejemplos de ensayos con receptores de glutamato son bien conocidos en el arte y se describen, por ejemplo, en Aramori *et al.*, *Neuron* 8: 757 (1992), Tanabe *et al.*, *Neuron* 8: 169 (1992), Miller *et al.*, *J. Neuroscience* 15: 6103 (1995), Balazs, *et al.*, *J. Neurochemistry* 69: 151 (1997). La metodología que se describe en estas publicaciones se incorpora en este documento a modo de referencia. Convenientemente, los compuestos de la invención se pueden estudiar por medio de un ensayo que mide la movilización del calcio

intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ en células que expresan el mGluR5.

Para el análisis con FLIPR, se sembraron células que expresan el mGluR5d humano o el mGluR1 recombinante como se describe en la WO 97/05252 sobre placas de 96 cavidades de fondo claro y lados negros recubiertas con colágeno y se analizó la movilización del $[Ca^{2+}]_i$ 24 horas después de la siembra.

Los experimentos con FLIPR se llevaron a cabo utilizando un dispositivo láser de 0,800 W y una velocidad de obturador de cámara CCD de 0,4 segundos. Cada experimento con FLIPR comenzó con 160 μ l de solución amortiguadora en cada cavidad de la placa. Después de cada adición del compuesto, se tomaron muestras de las señales de fluorescencia, 50 veces a intervalos de 1 segundo seguido de 3 muestras con intervalos de 5 segundos. Las respuestas se midieron como la altura pico de la respuesta dentro de un mismo período.

Se efectuaron determinaciones de los valores de la EC_{50} y la IC_{50} a partir de los datos obtenidos de 8 puntos de curvas de respuesta-concentración (CRC) realizadas por duplicado. Las CRC agonistas fueron generadas llevando a escala todas las respuestas con respecto a la respuesta máxima observada para la placa. El bloque antagonista de la prueba agonista se normalizó para la respuesta promedio de la prueba agonista en 14 cavidades control de la misma placa.

Los autores han validado un ensayo funcional secundario para mGluR5d o el mGluR1 recombinante como se describe en la WO 97/05252 basado en el recambio de inositol fosfato (IP_3). La acumulación de IP_3 se mide como un

Índice del recambio de fosfolipasa C mediado por el receptor. Se incubaron células GHEK, que expresan de forma estable los receptores mGluR5d o los mGluR1 recombinantes humanos, con [^{3} H] mio-inositol durante la noche, se lavaron tres veces con solución amortiguadora salina HEPES y se preincubaron durante 10 minutos con 10 mM de LiCl. Se agregaron los compuestos (agonistas) y se incubaron durante 30 minutos a 37° C. La actividad antagonista se determinó por preincubación de los compuestos de prueba durante 15 minutos, luego incubación en presencia de glutamato (80 μ M) o DHPG (30 μ M) durante 30 minutos. Las reacciones se terminaron con la adición de ácido perclórico (5%). Se recolectaron muestras y se neutralizaron, y se separaron los inositol fosfatos utilizando columnas de intercambio iónico Gravity-Fed.

Se provee un protocolo detallado de las pruebas con los compuestos de la invención en el ensayo siguiente.

Ensayo de la actividad antagonista del receptor Grupo I

Para el análisis con FLIPR, se sembraron células que expresan el mGluR5d o el mGluR1 recombinante humano como se describe en la WO 97/05252 sobre placas de 96 cavidades de fondo claro y lados negros recubiertas con colágeno y se analizó la movilización del [Ca^{2+}]i 24 horas después de la siembra. Los cultivos celulares en las placas de 96 cavidades se cargaron con una solución 4 μ M de la forma acetoximetil éster del indicador fluorescente del calcio fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) en plurónico al 0,01%. Todos los ensayos se realizaron en una solución amortiguadora que contenía 127 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de MgCl_2 , 0,7 mM de

NaH₂PO₄, 2 mM de CaCl₂, 0,422 mg/ml de NaHCO₃, 2,4 mg/ml de HEPES, 1,8 mg/ml de glucose y 1 mg/ml de Fracción IV BSA (pH 7,4).

Los experimentos con FLIPR se llevaron a cabo utilizando un dispositivo láser de 0,800 W y una velocidad de obturador de cámara CCD de 0,4 segundos con longitudes de onda de excitación y de emisión de 488 nm y 562 nm, respectivamente. Cada experimento con FLIPR comenzó con 160 µl de solución amortiguadora en cada cavidad de la placa. La adición de 40 µl de la placa del antagonista fue seguida por la adición de 50 µl de la placa del agonista. Después de cada adición del compuesto, se tomaron muestras de las señales de fluorescencia, 50 veces a intervalos de 1 segundo seguido de 3 muestras con intervalos de 5 segundos. Las respuestas se midieron como la altura pico de la respuesta dentro de un mismo período.

Se efectuaron determinaciones de los valores de la EC₅₀ y la IC₅₀ a partir de los datos obtenidos de 8 puntos de las curvas de concentración-respuesta (CRC) realizadas por duplicado. Las CRC agonistas fueron generadas llevando a escala todas las respuestas con respecto a la respuesta máxima observada para la placa. El bloque antagonista de la prueba agonista se normalizó para la respuesta promedio de la prueba agonista en 14 cavidades control de la misma placa.

Medición del recambio de inositol fosfato en células enteras intactas

Se sembraron células GHEK, que expresan de forma estable los receptores mGluR5d o los mGluR1 recombinantes humanos, en placas de 24 cavidades recubiertas con poli-L-lisina a razón de 40×10^4 células por cavidad en medios que contenían 1 µCi/cavidad de [³H] mio-inositol. Las células se

incubaron durante la noche (16 horas) y luego se lavaron tres veces y se incubaron durante 1 hora a 37° C en solución amortiguadora salina HEPES (146 mM de NaCl, 4,2 mM de KCl, 0,5 mM de MgCl₂, 0,1% de glucosa, 20 mM HEPES, pH 7,4) suplementada con 1 unidad/ml de transaminasa glutámico pirúvica y 2 mM de piruvato. Las células se lavaron una vez en solución amortiguadora salina HEPES y se preincubaron durante 10 minutos con solución amortiguadora salina HEPES que contenía 10 mM de LiCl. Se agregaron los compuestos (agonistas) y se incubaron durante 30 minutos a 37° C. La actividad antagonista se determinó por preincubación de los compuestos de prueba durante 15 minutos, luego incubación en presencia de glutamato (80 µM) o DHPG (30 µM) durante 30 minutos. Las reacciones se terminaron con la adición de ácido perclórico (5%). Se recolectaron muestras en tubos Falcon y se separaron los inositol fosfatos utilizando columnas Dowex, como se describe más adelante.

Ensayo para inositol fosfatos usando columnas de intercambio iónico Gravity-Fed

Preparación de las columnas de intercambio iónico

Se lavó resina de intercambio iónico (Dowex AG1-X8 forma formiato, malla 200-400, BIORAD) tres veces con agua destilada y se la guardó a 4° C. Se agregó a cada columna 1,6 ml de resina y se lavó con 3 ml de HEPES 2,5 nM, 0,5 mM EDTA, pH 7,4.

a) Tratamiento de la muestra

Se recolectaron las muestras en tubos Falcon de 15 ml y se las neutralizó con HEPES 0,375 M; KOH 0,75 M. Se agregaron 4 ml de HEPES /

EDTA (2,5 / 0,5 mM, pH 7,4) para precipitar el perclorato de potasio. El sobrenadante se agregó a las columnas Dowex preparadas.

b) Separación del inositol fosfato

Extraer glicerofosfatidil inositoles con 8 ml de formiato de amonio 30 mM.

Eluir inositol fosfato total con 8 ml de formiato de amonio 700 mM / ácido fórmico 10 mM y recolectar el eluato en frascos de centelleo. Hacer el conteo del centelleo del eluato mezclado con 8 ml de indicador fluorescente.

Un aspecto de la invención se relaciona con un método para inhibir la activación de los receptores mGluR5, que comprende tratar un célula que contenga dicho receptor con una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I.

Búsqueda de compuestos activos contra el TLESR

Se usan perros 'Labrador retrievers' adultos de ambos sexos, entrenados para mantenerse en una banda de Pavlov. Se practican esofagostomías mucosa-piel y se espera la recuperación total de los perros antes de realizar los experimentos.

Medición de la motilidad

Descripto resumidamente, después de un ayuno de aproximadamente 17 h con provisión sin límites de agua, se introduce un conjunto camisa/orificios laterales multiluminal (Dentsleeve, Adelaide, Australia del Sur) a través de la esofagostomía para medir las presiones gástricas, en el esfínter esofágico inferior (LES) y en el esófago. El conjunto se lava con agua usando una bomba manométrica de perfusión con baja distensibilidad (Dentsleeve, Adelaide, Australia del Sur). Se pasa un catéter perfundido con aire en sentido oral para medir las degluciones y un electrodo de antimonio monitorea el pH, 3 cm por

sobre el LES. Todas las señales se amplifican y son recibidas por una computadora personal a 10 Hz.

Obtenida una medición de línea de base libre de actividad motora en ayunas gástrica/LES fase III, se administra por vía intravenosa placebo (NaCl 0,9%) o el compuesto de prueba (i.v., 0,5 ml/kg) en una vena de la pata delantera. Diez minutos después de la administración i.v. se infunde una comida nutritiva (10% peptona, 5% D-glucosa, 5% Intralipid, pH 3,0) en el estómago a través de la luz central del conjunto a una velocidad de 100 ml/min hasta alcanzar un volumen final de 30 ml/kg. La infusión de la comida nutritiva es seguida por la infusión de aire a una velocidad de 500 ml/min. hasta alcanzar una presión intragástrica de 10 ± 1 mmHg. Se mantiene entonces esta presión durante todo el experimento, usando la bomba de infusión para inyectar más aire o para extraer aire del estómago. El tiempo del experimento desde el comienzo de la infusión nutritiva hasta el final de la infusión de aire es de 45 min. Este procedimiento ha sido validado como medio confiable para desencadenar TLESRs.

Las TLESRs se definen como una disminución de la presión en el esfínter esofágico inferior (con referencia a la presión intragástrica) a razón de >1 mmHg/s. La relajación no debe estar precedido por una señal faríngea ≤ 2 seg. antes de su comienzo, en cuyo caso la relajación se clasifica como inducido por la deglución. La diferencia de presión entre el LES y el estómago debe ser inferior a 2 mmHg y la duración de la relajación completa debe durar más de 1 seg.

Abreviaturas

BSA	Albúmina de suero bovino
CCD	Dispositivo acoplado a cargas
CRC	Curva de Respuesta-Concentración
DHPG	3,5-dihidroxifenilglicina;
EDTA	Ácido etilendiamintetraacético
FLIPR	Lectora de placas de imágenes fluorométricas
GHEK	Riñón embrionario humano que expresa el transportador de glutamato
GLAST	Transportador de glutamato/aspartato
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico (solución amortiguadora)
IP ₃	inositol trifosfato

Estabilidad metabólica

Los compuestos se incubaron (a 1 μ M) con un agregado caracterizado de microsomas de hepatocitos humanos (incubación de 0,5 de proteína microsómica/ml) a 37° C en una solución amortiguadora de fosfato (50 mM fosfato de potasio, pH 7,4). Las incubaciones se iniciaron con la adición de un cofactor (1 mM NADPH (β -Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida)) y se finalizaron con la adición de acetonitrilo (1:1).

Las incubaciones se analizaron con LC/MS y se trazó una curva de la desaparición del compuesto madre. Se usaron incubaciones de control sin microsomas, o con la adición de acetonitrilo antes de la adición del cofactor, para descartar la degradación/desaparición no enzimática.

La depuración intrínseca del hígado se calculó a partir de la vida media (en minutos) en las incubaciones, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$CL_{int} = \frac{0,693}{T_{1/2}} \cdot \frac{\text{ml incubación}}{\text{mg microsomas}} \cdot \frac{x \text{ mg microsomas}}{\text{g hígado}} \cdot \frac{y \text{ g hígado}}{\text{humano (Bw)}}$$

donde x se fijó en 50 (mg de proteína microsómica por g de hígado) e y se fijó en 1500 (g de hígado) y el peso corporal, Bw, se fijó en 70 kg. La depuración hepática por metabolismo, CL_H , se calculó a partir de la depuración intrínseca, CL_{int} , de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$CL_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}}$$

usando 1450 ml/min como flujo sanguíneo hepático, Q_H , y usando $f_u=1$ descontando así la ligadura proteica. La fracción no depurada por el hígado, F_H , expresada en %, se calculó a partir de la depuración hepática, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$F_H = \left(1 - \frac{CL_H}{Q_H}\right) \cdot 100 = \left(1 - \frac{f_u \cdot CL_{int}}{Q_H + f_u \cdot CL_{int}}\right) \cdot 100$$

Por lo tanto, a mayor F_H , mayor estabilidad metabólica del compuesto.

Solubilidad

A continuación figura un protocolo detallado para determinar la solubilidad de los compuestos de la invención y otros compuestos relacionados

(100)

de la presente memoria descriptiva.

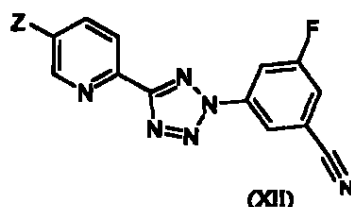
Se incuban duplicados de 1-2 mg del compuesto de prueba en solución amortiguadora fosfato 0,1 M, pH 7,4, en frascos de vidrio de 2 ml en la placa de un lecho agitador (IKA®-Schüttler MTS-4, IKA Labortechnik) a 300 rpm a una temperatura de 20 a 22° C durante 24 horas. El material no disuelto es centrifugado de la solución saturada a 3000 rpm durante 2 x 15 minutos a 22° C (Multifuge® 3 S-R, Heraeus). El sobrenadante acuoso es transferido a frascos de vidrio y se usan alícuotas para el análisis cuantitativo con HPLC inversa con confirmación MS de la identidad del compuesto. La cuantificación se lleva a cabo por el trazado UV del cromatograma contra una curva de calibración, 0-200 µM, del compuesto de prueba disuelto en DMSO a la longitud de onda de un punto de inflexión positiva del espectro UV. Los valores informados (solubilidad acuosa) son los valores medios de análisis HPLC duplicados de dos incubaciones independientes.

Resultados

Los valores típicos de la IC₅₀ medidos en los ensayos con FLIPR antes descrito son de 10 µM o menos. En un aspecto de la invención, la IC₅₀ es inferior a 2 µM. En otro aspecto de la invención, la IC₅₀ es inferior a 0,2 µM. En otro aspecto más de la invención, la IC₅₀ es inferior a 0,05 µM.

Un estudio comparativo sobre la variación del sustituyente Z en la estructura de la fórmula XII reveló imprevistamente la importancia de la naturaleza de este sustituyente, considerando simultáneamente la potencia en el receptor mGluR5 (análisis FLIPR), la estabilidad metabólica en microsomas humanos (h. mic. F_H), y la solubilidad acuosa de los análogos

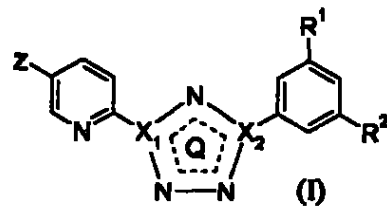
correspondientes. Por ejemplo, con el 3-fluoro-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-yl]benzonitrilo (Z=F) se observó un incremento de 21 veces en la potencia y un incremento de 22 veces en la solubilidad en comparación con el correspondiente derivado bromado 3-[5-(5-bromopiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-fluorobenzonitrilo (Z=Br). Simultáneamente, el primero es significativamente más estable cuando se lo incubaba con cromosomas humanos (h.mic. F_H) en comparación con el análogo no sustituido 3-fluoro-5-(5-piridin-2-il-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo (Z=H). La estabilidad metabólica humana (h.mic. F_H) significativamente mayor del 3-fluoro-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo (Z=F) y del 3-[5-(5-bromopiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-fluorobenzonitrilo (Z=Br), comparada con la del 3-fluoro-5-(5-piridin-2-il-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo (Z=H) indica la necesidad de contar con compuestos de la fórmula I para transportar un sustituyente Z que no sea hidrógeno a fin de retener una estabilidad metabólica humana aceptable. Los radicales fluoro, cloro y ciano como sustituyentes Z en compuestos de la fórmula I constituyen un adelanto si se toman en cuenta múltiples parámetros de importancia relativos a la aptitud de una droga que tenga como blanco el receptor mGluR5, en comparación con los compuestos conocidos de la fórmula I en los que Z no es fluoro, cloro ni ciano.



Compuesto	Z	IC50 mGluR5 (nM)	Solubilidad acuosa (uM)	F _h h.mic. (%)
3-Fluoro-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo	F	3	4,3	71
6-[2-(3-Ciano-5-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]nicotinonitrilo	CN	9	—	—
3-Fluoro-5-(5-piridin-2-il-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo	H	12	43	10
3-[5-(5-Cloropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-fluorobenzonitrilo	Cl	18	—	—
3-[5-(5-Bromopiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-fluorobenzonitrilo	Br	62	0,2	92

REIVINDICACIONES

1. Compuestos CARACTERIZADOS PORQUE son de fórmula I



donde:

X_1 es N y X_2 es C o X_1 es C y X_2 es N;

Z es fluoro, cloro o ciano;

R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, halo, C_{1-6} alquilhalo, OC_{1-6} alquilhalo, C_{1-6} alquilo, OC_{0-6} alquilo, C_{1-6} alquilOR⁴, OC_{2-6} alquilOR⁴,

C_{0-6} alquilciano, C_{0-6} alquilNR⁴R⁵ y OC_{2-6} alquilNR⁴R⁵;

R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo y C_{1-3} alquilo;

o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos.

2. Los compuestos de la reivindicación 1 CARACTERIZADOS PORQUE X_1 es C y X_2 es N.

3. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes CARACTERIZADOS PORQUE Z es fluoro o ciano.

4. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes CARACTERIZADOS PORQUE R^1 y R^2 se seleccionan entre el grupo que comprende hidrógeno, hidroxilo, halo, $-C_{1-3}$ alquilhalo,

$-OC_{1-3}$ alquilhalo, $-C_{1-3}$ alquilo, $-OC_{0-3}$ alquilo, $-C_{1-3}$ alquilOR⁴, $-OC_{2-4}$ alquilOR⁴, C_{0-3} alquilciano y C_{0-3} alquilNR⁴R⁵; y R^4 y R^5 se seleccionan en forma

independiente entre hidrógeno, metilo y etilo.

5. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes CARACTERIZADOS PORQUE R¹ es fluoro, cloro, bromo, iodo, metoximetilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-metoxi-etoxi, etilamino o amina.

6. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes CARACTERIZADOS PORQUE R² es fluoro o ciano.

7. Compuestos CARACTERIZADOS PORQUE se seleccionan del grupo que comprende ;

- 3-fluoro-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo,
- 6-[2-(3-ciano-5-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]nicotinonitrilo,
- 3-[5-(5-cloropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-fluorobenzonitrilo,
- 3-[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-tetrazol-2-il]-5-metoximetil-benzonitrilo,
- 3-fluoro-5-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-5-il]benzonitrilo,
- 6-[5-(3-ciano-5-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]nicotinonitrilo,
- 3-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2H-tetrazol-5-il]-5-fluorobenzonitrilo,
- 3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo,
- 5-fluoro-2-[2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2H-tetrazol-5-il]piridina,
- 3-[5-(5-fluoro-piridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-metoxibenzonitrilo,
- 3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-(trifluorometoxi)benzonitrilo,
- 3-(difluorometoxi)-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo,
- 3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-(2-metoxietoxi)benzonitrilo,
- 3-(etilamino)-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo,
- 3-amino-5-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]benzonitrilo,

105

3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-tetrazol-2-il]-5-iodobenzonitrilo,
o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos.

8. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende como ingrediente activo una cantidad eficaz para terapia del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en asociación con uno o más diluyentes aceptables para uso farmacéutico, excipientes y/o vehículos inertes.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE es para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE es para su uso en terapia.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE es para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

12. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE es en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5.

13. Un método de tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz para terapia del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO

PORQUE es para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE es para su uso en el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE es para su uso en el tratamiento de trastornos de dolor crónicos y agudos.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE es para su uso en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

18. Un método para inhibir la activación de receptores mGluR5, CARACTERIZADO PORQUE comprende tratar una célula que contiene dicho receptor con una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

19. Un proceso para preparar un compuesto de piridilo con un sustituyente ciano y un sustituyente fluoro CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de

1) tratar la cianoaminopiridina correspondiente con fluoruro de hidrógeno en presencia de una fuente de nitrato adecuada y

2) permitir que la mezcla se descomponga para dar el producto deseado.

20. El proceso de la reivindicación 19 para preparar un compuesto de piridilo con un sustituyente ciano y un sustituyente fluoro CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de

1) tratar la cianoaminopiridina correspondiente con fluoruro de hidrógeno en presencia de piridina y nitrito de sodio y

2) calentar la mezcla para inducir la descomposición in situ para dar el

producto deseado.

21. El proceso de la reivindicación 20 CARACTERIZADO PORQUE, en el paso 1 se utiliza fluoruro de hidrógeno-piridina 70%.

22. El proceso de la reivindicación 19-21 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de piridina es 5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo.

23. El proceso de la reivindicación 22 CARACTERIZADO PORQUE la cianoaminopiridina correspondiente es 5-amino-piridin-2-carbonitrilo.

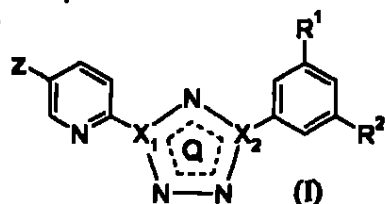
24. El proceso de las reivindicaciones 21-22 CARACTERIZADO PORQUE la cianoaminopiridina del paso 1 se combina con el fluoruro de hidrógeno y se enfría antes de agregar el nitrito de sodio y la mezcla de reacción se deja en agitación durante 15 minutos a 1 hora a la misma temperatura y luego se calienta hasta temperatura ambiente, y en el paso 2 la mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente 1 hora.

25. El proceso de la reivindicación 24 CARACTERIZADO PORQUE en el paso 2 la reacción se calienta a 80°C

HETEROCICLOS CON CONTENIDO DE NITRÓGENO QUE AFECTAN LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA GLUTAMATÉRGICA

RESUMEN

Compuestos novedosos de fórmula I,



donde Z, Q, X¹, X², R¹ y R², tienen los valores que se definen en la fórmula I, o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos, procesos para su preparación, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos en terapia.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 085747-0389	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/041401	International filing date (day/month/year) 13/12/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/12/2003
Applicant ASTRAZENECA AB		

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 6 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, unless otherwise indicated under this item.



The International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ 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 II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box 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-FLUORO-, CHLORO- AND CYANO-PYRIDIN-2-YL-TETRAZOLES AS LIGANDS OF THE METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR-5

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.

101
110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D213/84 A61K31/4439 A61P25/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/029210 A (MERCK & CO. INC; COSFORD, NICHOLAS, D; ROPPE, JEFFREY; CHEN, CHIXU; SM) 10 April 2003 (2003-04-10) cited in the application Abstract; claims; examples, e.g. nos. 43, 55, 62, and 116.	1-18
X	US 2003/055085 A1 (WAGENEN BRADFORD VAN ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20) Abstract; page 6, paragraphs '0135! to '0142!; examples, e.g. page 16, no. B31, and page 17, no. B60; page 45, paragraph '0374!.	1-18
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2005

Date of mailing of the international search report

23. 06. 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/068417 A (NPS PHARMACEUTICALS, INC; SLASSI, ABDELMALIK; VAN WAGENEN, BRADFORD; S) 6 September 2002 (2002-09-06) Abstract; page 6, line 21, to page 7, line 6; page 49, lines 17-22; examples, e.g. page 110, no. B31; and page 127, no. B60. -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

112
International application No.
PCT/US2004/041401

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-18

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-18

Compounds (I) and subject matter referring to compounds (I):

1.1. claims: 1-18 (all part)

Compounds (I) wherein Z is fluoro and chloro; and subject matter referring to such compounds (I);

1.2. claims: 1-18 (all part)

Compounds (I) wherein Z is cyano; and subject matter referring to such compounds (I);

2. claims: 19-25

A process for making a pyridyl compound having a cyano substituent and a fluoro substituent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/041401

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03029210 A	10-04-2003	CA 2462289 A1	10-04-2003
		EP 1434773 A2	07-07-2004
		JP 2005508344 T	31-03-2005
		WO 03029210 A2	10-04-2003
		US 2004186295 A1	23-09-2004
US 2003055085 A1	20-03-2003	US 2005124209 A1	09-06-2005
		AU 780191 B2	03-03-2005
		AU 6782400 A	13-03-2001
		BG 106493 A	31-01-2003
		BR 0013427 A	30-07-2002
		CA 2381975 A1	22-02-2001
		EE 200200079 A	16-06-2003
		EP 1210344 A1	05-06-2002
		HU 0202757 A2	28-12-2002
		JP 2003507378 T	25-02-2003
		MX PA02001764 A	19-03-2004
		NO 20020823 A	17-04-2002
		NZ 517221 A	30-01-2004
		PL 353825 A1	01-12-2003
		SK 2512002 A3	02-07-2002
		CN 1379775 A	13-11-2002
		CZ 20020599 A3	12-06-2002
		WO 0112627 A1	22-02-2001
		ZA 200201358 A	19-05-2003
		BR 0207390 A	13-10-2004
		CA 2438991 A1	06-09-2002
		EP 1379525 A2	14-01-2004
		JP 2004536037 T	02-12-2004
		MX PA03007513 A	30-07-2004
		NO 20033711 A	17-10-2003
		WO 02068417 A2	06-09-2002
		US 2003055085 A1	20-03-2003
		US 2005124209 A1	09-06-2005
		ZA 200306493 A	22-11-2004
WO 02068417 A	06-09-2002	BR 0207390 A	13-10-2004
		CA 2438991 A1	06-09-2002
		EP 1379525 A2	14-01-2004
		JP 2004536037 T	02-12-2004
		MX PA03007513 A	30-07-2004
		NO 20033711 A	17-10-2003
		WO 02068417 A2	06-09-2002
		US 2003055085 A1	20-03-2003

PATENT COOPERATION TREATY

Doc
for 115

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

FOLEY & LARDNER LLP
Washington Harbour
Attn. Bent, Stephen A.
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington DC 20007-5109
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

DOCKETED PCT SRA Report
5/22/05 Oct 19
Amd

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 23/06/2005	
Applicant's or agent's file reference 085747-0389 549-0523	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2004/041401	International filing date (day/month/year) 13/12/2004
Applicant ASTRAZENECA AB	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Dominique Hundt
--	---

65747-369
 SAGE, smre
 INACTIVE/
 Transferred
 2005 JUN 30 AM 10:39
 REVIEWED BY *[Signature]* DATE *6/30/05*
 INVALS 2005 JUN 30 PM 4:01

RECEIVED 2
 JUL - 6 2005
 B.E.K.B. LLP
 RECORDS
 JUL 01 2005

116 TT3

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

From the
 INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

117

To:

see form PCT/ISA/220

**WRITTEN OPINION OF THE
 INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
 (PCT Rule 43bis.1)**

Date of mailing
 (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
 see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
 See paragraph 2 below

International application No.
 PCT/US2004/041401

International filing date (day/month/year)
 13.12.2004

Priority date (day/month/year)
 19.12.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
 C07D401/04, C07D213/04, A61K31/4439, A61P25/04

Applicant
 ASTRAZENECA AB

VE RSP
 DOCKETED PCT written opinion
 9/22/05

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
 D-80298 Munich
 Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
 Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Weisbrod, T

Telephone No. +49 89 2399-8931



118 7

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/041401

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of International search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

2 / 1

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 13-25

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13-18 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 19-25
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/041401

120

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/SA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-18

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The application is directed to

- (i) (5(Z)-F, Cl, and CN-Pyridine-2-yl)-tetrazoles of formula (I) (claims 1-7),
- (ii) a pharmaceutical composition comprising a compound (I) (claims 8-9),
- (iii) the medical use of compounds (I) (claims 10-12),
- (iv) therapeutic methods involving compounds (I) (claims 13-18), and
- (v) a process for making a pyridyl compound having a cyano substituent and a fluoro substituent (claims 19-25).

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and industrial applicability

Claims 13-18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

See item V.3 below.

Re Item V

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

- 1 Reference is made to the following documents.

D1: WO 03/029210 A, 10 April 2003; cited in the application.

D2: US 2003/0055085 A1, 20 March 2003.

D3: WO 02/068417 A, 6 September 2002.

2 Novelty

D1 relates to pyridin-2-yl-phenyl-disubstituted tetrazoles as mGluR5 modulators. The compounds of **D1** generally comprise already the present compounds (I). Furthermore, the document exemplifies inter alia certain (3-fluoro-pyridin-2-yl)-tetrazoles (example 55), (5-bromo-pyridin-2-yl)-tetrazoles (example 62), and 5-methyl-pyridin-2-yl)-tetrazoles (example 43). The present 5-fluoro-, 5-chloro-, and 5-cyano-substituted compounds (I) are, however, not specifically disclosed in document **D1**. The subject matter of present claims 1-18 may thus be considered as novel selection of the teaching of **D1**.

D2 and **D3** relate to further mGluR5 modulators, which generally comprise the present compounds (I) (cf. **D2**, page 6, paragraphs [0135] to [0142]; **D3**, page 6, line 21, to page 7, line 6). These documents, furthermore, exemplify inter alia 5-fluoro-, 5-chloro-, and 5-cyano-pyridin-2-yl-oxadiazoles (e.g. examples B31, B83, and B60). The present tetrazoles are, however, not specifically disclosed in documents **D2** and **D3**. Therefore, the subject matter of present claims 1-18 may be considered as a novel selection of the teaching of these documents.

3 Unity of Invention

The application as filed is considered to lack unity of invention since its subject-matter relates not to one but rather to three separate inventions not linked together by a common underlying inventive concept as required by Rules 13.1 and 13.2 PCT. The claims and inventions to which the separate inventions relate are grouped as follows (in the order chosen by the applicant).

- (1) Claims 1-18 (all part) directed to compounds (I) wherein Z is fluoro or chloro, and subject matter referring to such compounds (I);
- (2) Claims 1-18 (all part) directed to compounds (I) wherein Z is cyano, and subject matter referring to such compounds (I); and
- (3) Claims 19-25 (all complete) directed to a process for making a pyridyl

compound having a cyano substituent and a fluoro substituent.

The identified inventions (1) and (2) involve the technical feature of a "(5-substituted pyridin-2-yl)-phenyl-tetrazole" as the sole common link. However, this feature cannot be accepted to constitute a special technical feature because it does not define a contribution over the prior art. Document **D1** generally teaches already the present compounds (I) and exemplifies certain specific (5-substituted pyridin-2-yl)-phenyl-tetrazoles as mGluR5 modulators such as the 5-methyl and 5-bromo examples 43 and 62, respectively. Furthermore, documents **D2** and **D3** show already a process for making 2-cyano-5-fluoropyridine (**D2**, paragraph [0373]; **D3**, page 49: starting material: 2-cyano-5-chloropyridine, reagent potassium fluoride). In view of **D1** respectively **D2** and/or **D3** as relevant state of the art the two problems underlying the application may be seen in (i) the selection or provision of certain specific (5-substituted pyridin-2-yl)-phenyl-tetrazoles as mGluR5 modulators starting from **D1**, and starting from **D2/D3** (ii) the provision of an alternative process for making a pyridyl compound having a cyano and a fluoro substituent. The contributions claimed in the present application which are possibly made over the prior art are:

- (a) the selection or provision of further mGluR5 modulators by replacing the 5-bromo substituent of example 62 according to **D1** with another halogen substituent i.e. a fluoro or chloro substituent;
- (b) the selection or provision of further mGluR5 modulators by replacing the 5-substituents of the examples of **D1** (e.g. the 5-methyl or the 5-bromo substituent of examples 43 and/or 62) with a cyano substituent; and
- (c) the provision of an alternative process for making a cyano and fluoro substituted pyridyl compound by replacing the chloro,cyano-disubstituted starting material of the prior art with an amino,cyano-disubstituted starting material and by employing hydrogen fluoride as a reagent.

These contributions, however, have nothing more in common than each single of these contributions has in common with the prior art. Hence, starting from **D1** and **D2/D3**, respectively, these contributions diverge in three different directions and are,

thus, not so linked as to form one single inventive concept, which would support the unity of the invention.

4 Inventive Step

4.1 Inventions (1) and (2) as defined under item V.3 above

The application shows that certain present 5(Z)-fluoro, chloro, and cyano compounds (I) exhibit inter alia a higher potency at the mGluR5 receptor when compared to the corresponding bromo example no. 62 of the prior art D1.

The present compounds (I) are already generally comprised within the teaching of D1, but not specifically disclosed therein. Starting from D1 as most relevant state of the art, the problem underlying the aspects (1) and (2) of the application may be seen in the selection of improved mGluR5 modulators from the compounds of D1. None of the documents D1 to D3 hint or suggest that (Z)fluoro, chloro or cyano substituted compounds (I) or structurally similar derivatives would be superior over the corresponding compounds wherein Z is different from fluoro, chloro or cyano. Therefore, the aspects (1) and (2) as claimed in the present claims 1-18 appear to comply with the requirement of inventive step.

5 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 13-18 on the question whether they are industrially applicable, 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 industrially applicable 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 use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 Claims 1 and 7 are drafted as separate independent claims, although the compounds of claim 7 appear to be comprised within the scope of present claim 1. The current set of claims does thus not comply with the criterion of conciseness as required by Article 6 PCT.
- 2 Claims 11-13 and 18 are to be objected under Article 6 PCT, because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. The objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional conditions would fall within the functional definition.

PATENT COOPERATION TREATY

126

123

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

BENT, Stephen A.
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, District of Columbia
20007
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 20 January 2005 (20.01.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 085747-0389	International application No. PCT/US2004/041401

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the International application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

ASTRAZENECA AB et al (for all designated States except US)
WENSBO, David et al (for US)

International filing date : 13 December 2004 (13.12.2004)

Priority date(s) claimed : 19 December 2003 (19.12.2003)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 14 January 2005 (14.01.2005)

List of designated Offices :

AP : BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Natalla DEBLUE (Fax 338-87-20)
Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Telephone No. (41-22) 338 8453

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

127

127

Date of mailing (day/month/year) 20 January 2005 (20.01.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 085747-0389	International application No. PCT/US2004/041401

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

128

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume IA, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 18-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 18-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(c)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xi)(b)).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BENT, Stephen A.
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, District of Columbia 20007
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 24 January 2005 (24.01.2005)	
Applicant's or agent's file reference 085747-0389	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US04/041401	International filing date (day/month/year) 13 December 2004 (13.12.2004)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 19 December 2003 (19.12.2003)
Applicant ASTRAZENECA AB et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or I.P.T. receiving Office	Date of receipt of priority document
19 December 2003 (19.12.2003)	60/530,633	US	10 January 2005 (10.01.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Giffo Schmitt Beate

Facsimile No. +41 22 338 87 20
Telephone No. +41 22 338 9241

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

130

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF SEARCH COPY

(PCT Rule 25.1)

To:

FOLEY & LARDNER LLP
Washington Harbour
Attn. Bent, Stephen A.
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington DC 20007-5109
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing
(day/month/year)

28/01/2005

Applicant's or agent's file reference

085747-0389

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2004/041401

International filing date (day/month/year)

13/12/2004

Priority date (day/month/year)

19/12/2003

Applicant

ASTRAZENECA AB

1. Where the International Searching Authority and the receiving Office are not the same office:

The applicant is hereby notified that the search copy of the international application was received by the International Searching Authority on the date indicated below.

Where the International Searching Authority and the receiving Office are the same office:

The applicant is hereby notified that the search copy of the international application was received on the date indicated below.

14/01/2005

(date of receipt).

2. ☐ The search copy was accompanied by a nucleotide and/or amino acid sequence listing or tables related thereto in computer readable form.

3. Time limit for establishment of international search report and written opinion of the International Searching Authority

The applicant is informed that the time limit for establishing the international search report and the written opinion of the International Searching Authority is three months from the date of receipt indicated above or nine months from the priority date, whichever time limit expires later (Rules 42.1 and 43bis.1(a)).

4. A copy of this notification has been sent to the International Bureau and, where the first sentence of paragraph 1 applies, to the receiving Office.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

ISA/EP

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 05/052 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido de conformidad con el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0045 expedido por la Universidad Nacional de Colombia, por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizado por el Ministerio del Interior y de Justicia, por resolución número 718 de 2003.

(Se traduce un Poder otorgado por la compañía AstraZeneca AB., firmado por BO Hassley, adjunto a una certificación notarial y a la Apostilla no. 8812, ambas escritas en español..)

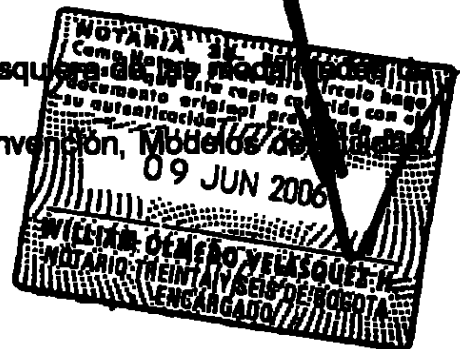
COLOMBIA

(Dirección en español)

PODER

El suscrito, BO HASSLEY representante legal de AstraZeneca AB, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suecia y en desempeño en la actualidad de su actividad comercial, domiciliada en SE-151 85, Södertälje, Suecia, por el presente otorgamos Poder a DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN, identificada con cédula de ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá y Tarjeta Profesional 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, identificada con Tarjeta Profesional 36448 y cédula de ciudadanía No 40.017.374 de Tunja, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre de la otorgante la representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a la siguiente: "USO DE ANTAGONISTA DEL MGLUR5 PARA EL TRATAMIENTO DE ERGE",

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualesquiera de los Modelos de Propiedad Industrial, tales como: Patentes de Invención, Modelos de



79

132

Diseños Industriales, variedades vegetales, Marcas, Lemas, Nombres y Enseñas Comerciales y Denominaciones de Origen; así como sus renovaciones, prórrogas, traspasos, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

2) Solicitar, tramitar, obtener, y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, cesiones, traspasos, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reivindicaciones, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; acciones o juicios promovidos por el mandante o contra él.

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

TRADUCCION OFICIAL No. 05 / 062
JUAN PABLO FERRERÍA AVALILLO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Asesor de Mediación
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA



6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, aceptar cláusulas compromisorias, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

8) Así mismo facultamos a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en (en blanco), hoy día en blanco).

Por: AstraZeneca AB (Firmado) Bo Hasslev, Director IP Financiero & Información.

(sello Notarial a Tinta)

(En español, certificado notarial, una (1) hoja).

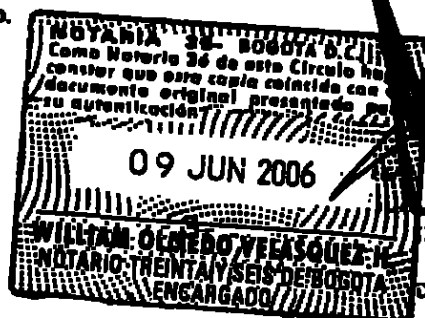
(Sellos Notariales a Tinta)

En español, Apostilla no. 8812.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, Febrero 9, 2005

Pi



[Handwritten signature]
05 / 062,
... AHITA AGUI...
... TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA OFICIAL
... 2003
... DEL MINISTRO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

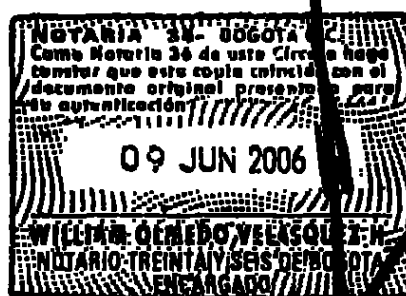
Pruebas
088077-

Examinada
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB 10 P 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

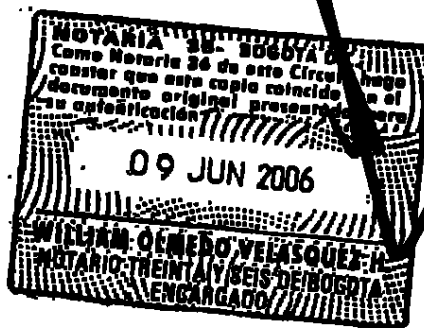


APOSTILLA**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. **Pais: Suecia**
- El presente documento oficial**
2. **ha sido firmado por Anne-Marie Bonde**
3. **en su calidad de Notario Público**
4. **y lleva el timbre/sello de Notario Público en Estocolmo**

Atestado

5. **en Estocolmo**
6. **el 9 de diciembre de 2004**
7. **de Ministerio de Asuntos Exteriores**
8. **Nº 8812**
9. **Timbre/Sello**
10. **Firma**

**Eva Tojner Glückman**

COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43, Of. 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813 Fax: (57 1) 6350824 Email: clarkmodet@clarkmodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legal(es) de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante la (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y esencias comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicio. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutela y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en arbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

5 / 08 2

TRADUCCION OFICIAL No.

JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

N.º. 718 DE MAYO 2003

DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Bo Hasselkv

legal representative(s) of
AstraZeneca AB

an organization existing under the laws of
Sweden

and in present execution of its business activity, domiciled at
SE-151 85 Södertälje
Sweden

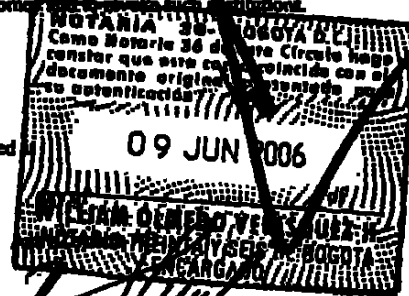
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

USE OF MGLUJS ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF GIRD

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed

on this



Bo Hasselkv
Director IP Finance & Information

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los 08 días del mes de Diciembre de 2004, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. BO HASSLEV

(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en Södertälje, Suecia firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Director de la persona jurídica ASTRAZENEGA AB

IP Finance & Information

4. La citada persona jurídica con sede en Södertälje, Suecia está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

Anne-Marie Bonde

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consol de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los días del mes de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. (nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consol de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consol de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acreditan tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 31063

JUAN PABLO AGUILERA

TRADUCCION e INTERPRETE OFICIAL

15 DE MAYO 2003

DEL MINISTERIO INTERIOR Y DE JUSTICIA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This day of the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. (name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of the juridical person

4. The mentioned juridical person with place of business in is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this day of the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. (name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

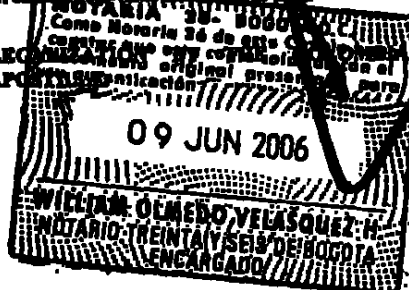
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

Como Notario de Colombia, certifico que esta certificación original presentada en el APOSTILLADO de la Ley 16 de 1992 para

CONSUL OR BY





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia - Septiembre 2014

137

Expediente No		06056195	No de Folia
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte Final.

135

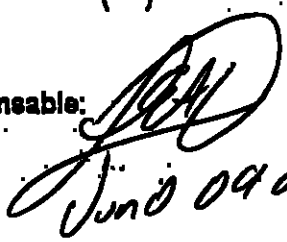
138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-056195-00000-0000
Fol: 27-06-09 17 23 21 Dep. 202 RECREACIONES
Tm. 11 PATENTE!!!
E a 378 FASE NACIONAL
A3411 PRESENTACION Folio 134

REQUISITOS NECESARIOS PARA LA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ☒	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ☒	()	()
- Descripción de la invención. ☒	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. ☒	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ☒	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:


Jun 09 de 2006

Fecha:

36
139

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB
NPS PHARMACEUTICALS, INC.

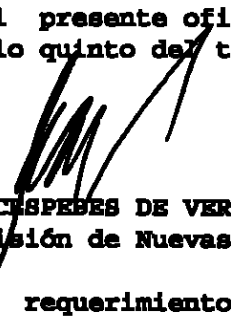
REFERENCIA	Radicación No.	6 56195
	Solicitud internacional	PCT/US2004/041401
	Fecha inicio fase nacional	19/07/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11689

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 OCT. 2020
adpall