

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

06-77645

EXPEDIENTE No

SE PUEDE COMPUESTOS POLIHETEROCICLICOS Y SU USO COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTROPICO

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLICITANTE 1) AstraZeneca AB, 2) NPS Pharmaceuticals Inc

DOMICILIO 1) Soderstam, Suecia, 2) Salt Lake City Estados Unidos

74 APODERADO LUIS PATIÑO LEYVA

22 SANTIAGO DE BOGOTA D.C. 8 DE AGOSTO DE 2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

18-09-2006

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre AstraZeneca AB
Dirección SE-151 85
Domicilio Sodertalje, Suecia
Lugar de Constitución Suecia

Nombre NPS Pharmaceuticals, Inc
Dirección 383 Colorow Drive, Salt Lake City,
Domicilio UT 84108 Salt Lake City, Estados Unidos
Lugar de Constitución Estados Unidos

IDENTIFICACION

C C ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA
Dirección Carrera 11ª 94-76 oficina 308

Teléfono. 6161948 Fax: 6163976

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2 930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ARORA, Jalaj

Dirección Allelix Corp 101 College St , 8th FL

Nacionalidad o Domicilio: Toronto, Ontario M5G 1L8 (Canadá)

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/005216

Fecha Febrero 17 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/080386 A1

Fecha : Septiembre 1 de 2005

⑥ Título (54) COMPUESTOS POLIHETEROCÍCLICOS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 413/14

⑧ PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

(32) Fecha

Febrero 18 de 2004

(31) Numero de Solicitud

60/545,292

⑨

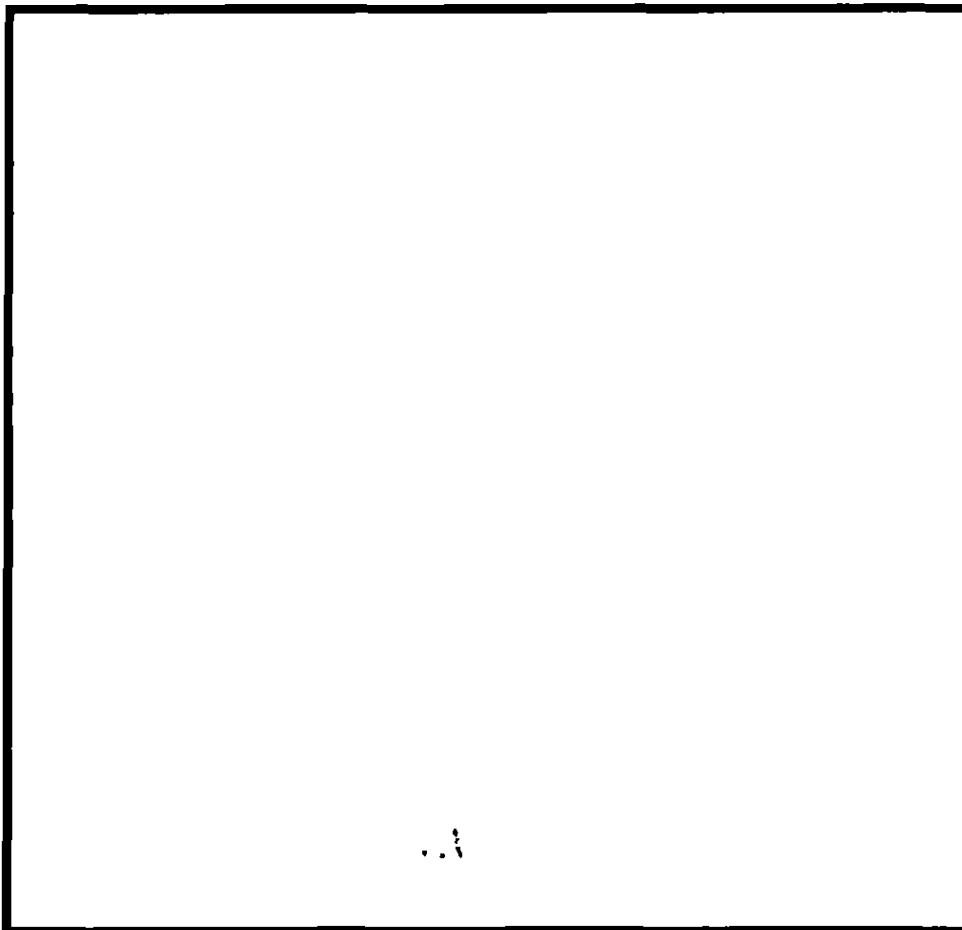
Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de búsqueda internacional

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

Luis Patiño Leyva

C.C. 2.930.616 de Bogotá T.P. 2698

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

CONTINUACIÓN INVENTORES CON DIRECCIÓN Y DOMICILIO

Nombre ARORA, Jalaj
Dirección. NPS Allelix Corp. 101 College St., 8th FL
Domicilio Toronto, Ontario M5G 1L8 (Canadá)

Nombre EDWARDS, Louise
Dirección NPS Allelix Corp; 6850 Goreway Drive
Domicilio Mississauga, Ontario L4V 1V7 (Canadá)

Nombre: ISAAC, Methvin
Dirección NPS Allelix Corp 101 College St , 8th fl
Domicilio Toronto, Ontario M5G 1L8, (Canadá)

Nombre KERS, Annika
Dirección AstraZeneca R&D Headquarters, Global Intellectual Property
Domicilio S-151 85 Sodertalje (Suecia)

Nombre STAAF, Karin
Dirección AstraZeneca R&D Headquarters, Global Intellectual Property
Domicilio S-151 85 Sodertalje (Suecia)

Nombre SLASSI, Abdelmajid
Dirección NPS Allelix Corp 101 College St. 8th fl
Domicilio Toronto, Ontario M5G 1L8, (Canadá)

Nombre STEFANAC, Tomislav
Dirección NPS Allelix Corp 101 College St. 8th fl
Domicilio Toronto, Ontario M5G 1L8, (Canadá)

Nombre WENSBO, David
Dirección AstraZeneca R&D Headquarters, Global Intellectual Property
Domicilio S-151 85 Sodertalje (Suecia)

Nombre XIN, Tao
Dirección NPS Allelix Corp. 101 College St. 8th fl
Domicilio: Toronto, Ontario M5G 1L8, (Canadá)

Nombre. HOLM, Bjorn
Dirección AstraZeneca R&D Molndal
Domicilio. D-431 83 Molndal (Suecia)

OTROS DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

Copia Formulario PCT/IB/304 correspondiente a la solicitud notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de Prioridad y su traducción.

Copia Formulario PCT/IB/301 correspondiente a la notificación de recepción de copia registrada y su traducción.

Copia Formulario PCT/ISA/220 correspondiente a la notificación de envío del informe de búsqueda internacional y del informe escrito del organismo de búsqueda internacional o de la declaración y su traducción.

Copia Formulario PCT/IB/311 correspondiente a la notificación concerniente a la transmisión de la copia de la solicitud internacional como fue publicada

Copia Formulario PCT/IB/306 correspondiente a la notificación de registro de un cambio.

Copia Formulario 002 1344958 1 correspondiente a la solicitud y su traducción

Copia Formulario PCT/ISA/210 correspondiente al Informe de Búsqueda Internacional.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52

(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080386 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/14, A61K 31/4545, A61P 25/00, A61K 31/5377, 31/496, C07D 401/14

(21) International Application Number: PCT/US2005/005216

(22) International Filing Date: 17 February 2005 (17.02 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/545,292 18 February 2004 (18.02.2004) US

(71) Applicants (for all designated States except US): AS-TRAZENECA AB [SE/SE], S-151 85 Sodertälje (SE)
NPS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US], 383 Col-
orow Drive, Salt Lake City, UT 84108 (US)

(72) Inventors; and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** **ARORA, JalaJ** [CA/CA], 34 Alona Avenue, Cambridge, Ontario N3C 3Y5 (CA). **EDWARDS, Louise** [CA/CA], NPS Allelix Corp, 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA) **ISAAC, Methvin** [CA/CA], NPS Allelix Corp, 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA) **KERS, Annika** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). **STAAF, Karin** [SE/SE], AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, SE-151 85 Södertälje (SE). **SLASSI; Abdelmalkik** [CA/CA], NPS Allelix Corp, 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario

L4V 1V7 (CA). STEFANAC, Tomislav [CA/CA], NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). WENSBO, David [SE/SE], AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Soderthlje (SE). XIN, Tao [CA/CA]; 10 Comoq Avenue, Woodbridge, Ontario L4H 2B1 (CA). HOLM, Björn [SE/SE], AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(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, 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

(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, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

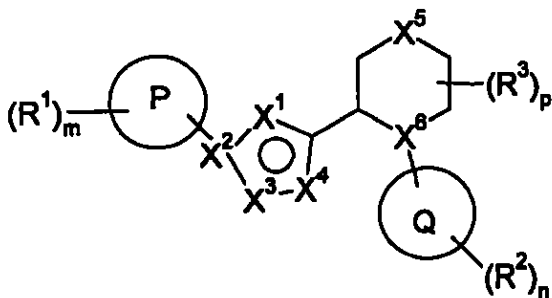
Published:

— with international search report

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

WO 2005/080386 A1

(54) Title: POLYHETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS



(I) **(57) Abstract:** The present invention relates to new compounds of formula (I), wherein P, Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, R¹, R², R³, m, n, and p are as defined as in formula (I), or salts, or hydrates thereof, processes for their preparation and new intermediates used in the preparation thereof, pharmaceutical compositions containing said compounds and to the use of said compounds in therapy

POLYHETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a new class of 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 and to new intermediates used in the preparation thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 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.

20 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
25 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,
30 *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).

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. Group I mGluR 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.

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 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).

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

5 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. 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
10 (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
15 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 Group I mGluR receptors could be therapeutically beneficial in all conditions underlain by excessive glutamate-induced excitation of CNS neurons, specifically as neuroprotective agents, analgesics or
20 anticonvulsants.

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

Gastro intestinal disorders

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
30 barrier is temporarily lost at such times, an event hereinafter referred to as "G.I. 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 G.I. reflux has been considered to depend on a hypotonic lower esophageal sphincter. However, e.g. *Holloway & Dent (1990)*
 5 *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.

10 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).

The wording "TLESR", transient lower esophageal sphincter relaxations, is herein defined
 15 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.

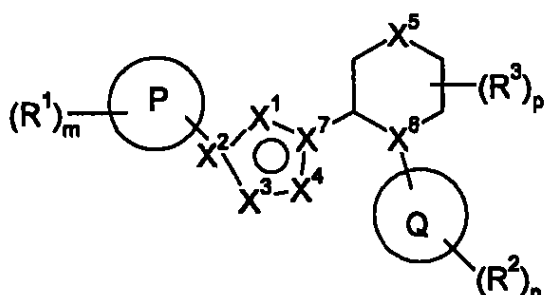
The wording "G.I. reflux" is herein defined as fluid from the stomach being able to pass
 20 into the esophagus, since the mechanical barrier is temporarily lost at such times.

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

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

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect of the invention there is provided a compound according to formula I



5

Formula I

wherein

P is selected from aryl and heteroaryl;

- 10 R^1 is attached to P via a carbon atom on ring P and is selected from the group consisting of :
hydroxy, halo, nitro, C_{1-6} alkylhalo, OC_{1-6} alkylhalo, C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, OC_{2-6}
alkenyl, C_{2-6} alkynyl, OC_{2-6} alkynyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, OC_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6}
alkylaryl, OC_{0-6} alkylaryl, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CNR^5)OR^5$, C_{1-6}
alkylOR⁵, OC_{2-6} alkylOR⁵, C_{1-6} alkyl(CO)R⁵, OC_{1-6} alkyl(CO)R⁵, C_{0-6} alkylCO₂R⁵, OC_{1-6}
15 alkylCO₂R⁵, C_{0-6} alkylcyano, OC_{2-6} alkylcyano, C_{0-6} alkylNR⁵R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵R⁶, C_{1-6}
alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC_{1-6} alkyl(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6}
alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkylSR⁵, OC_{2-6} alkylSR⁵, C_{0-6} alkyl(SO)R⁵, OC_{2-6} alkyl(SO)R⁵, C_{0-6}
alkylSO₂R⁵, OC_{2-6} alkylSO₂R⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C_{0-6}
alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(SO₂)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6}
20 alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} alkylNR⁵(CO)OR⁶, OC_{2-6}
alkylNR⁵(CO)OR⁶, SO_3R^5 and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently
selected from the group consisting of C, N, O and S;

X^1 is selected from the group consisting of: N, NR⁴ and CR⁴;

- 25 X^2 is selected from the group consisting of: C and N;

X^3 is selected from the group consisting of: CR⁴, N and O;

X^4 is selected from the group consisting of: CR⁴, N, NR⁴ and O;

$\text{alkyl}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alkyl}(\text{SO})\text{R}^5$, $\text{OC}_{2-6}\text{alkyl}(\text{SO})\text{R}^5$ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^5 and R^6 are independently selected from, H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{cycloalkyl}$ and aryl;

5

m is selected from 0, 1, 2, 3 or 4;

n is selected from 0, 1, 2, 3 or 4;

p is selected from 0, 1, 2, 3 or 4; and

a salt or hydrate thereof.

10

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

15

In yet a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a 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.

20

In still a further 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.

25

A further aspect of the invention is the use of a compound according to formula X for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of obesity and obesity related conditions, as well as treating eating disorders by inhibition of excessive food intake and the resulting obesity and complications associated therewith.

In another aspect of the invention there is provided processes for the preparation of compounds of formula I and the intermediates used in the preparation thereof.

30

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

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The object of the present invention is to provide compounds exhibiting an activity at metabotropic glutamate receptors (mGluRs), especially at the mGluR5 receptors.

5

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' said group encompasses the first occurring and broadest definition as well as each and all of the other definitions for that group.

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. Similarly 'C₁₋₃' means a carbon group having 1, 2, or 3 carbon atoms

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

20

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 i-hexyl, t-hexyl. The term C₁₋₃alkyl has 1 to 3 carbon atoms and may be methyl, ethyl, n-propyl or i-propyl.

25

In this specification, unless stated otherwise, the term "cycloalkyl" refers to an optionally substituted, saturated cyclic hydrocarbon ring system. The term "C₃₋₇cycloalkyl" may be cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

30

In this specification, unless stated otherwise, the term "alkoxy" includes both straight or branched alkoxy groups. C₁₋₃alkoxy may be, but is not limited to methoxy, ethoxy, n-propoxy or i-propoxy.

- 5 In this specification, unless stated otherwise, the term "bond" may be a saturated or unsaturated bond.

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

10

- 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 "C₁₋₆alkylhalo" may include, but is not limited to fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, difluoroethyl or bromopropyl. The term "OC₁₋₆alkylhalo" may include, but is not limited to fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, fluoroethoxy or difluoroethoxy.
- 15

- In this specification, unless stated otherwise, the term "alkenyl" includes both straight and branched chain alkenyl groups. The term "C₂₋₆alkenyl" refers to an alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms and one or two double bonds, and may be, but is not limited to vinyl, allyl, propenyl, i-propenyl, butenyl, i-butenyl, crotyl, pentenyl, i-pentenyl and hexenyl.
- 20

- In this specification, unless stated otherwise, the term "alkynyl" includes both straight and branched chain alkynyl groups. The term C₂₋₆alkynyl having 2 to 6 carbon atoms and one or two triple bonds, and may be, but is not limited to ethynyl, propargyl, butynyl, i-butynyl, pentynyl, i-pentynyl and hexynyl.
- 25

- In this specification unless otherwise stated the term "aryl" refers to an optionally substituted monocyclic or bicyclic hydrocarbon ring system containing at least one unsaturated aromatic ring. Examples and suitable values of the term "aryl" are phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, indyl and indenyl.
- 30

1A

In this specification, unless stated otherwise, the term "heteroaryl" refers to an optionally substituted monocyclic or bicyclic unsaturated, ring system containing at least one heteroatom selected independently from N, O or S. Examples of "heteroaryl" may be, but
5 are not limited to thiophene, thienyl, pyridyl, thiazolyl, furyl, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolonyl, oxazolonyl, thiazolonyl, tetrazolyl and thiadiazolyl, benzoimidazolyl, benzooxazolyl, tetrahydrotriazolopyridyl, tetrahydrotriazolopyrimidinyl, benzofuryl, indolyl, isoindolyl, pyridonyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, imidazopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl,
10 pyridyl, imidazopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl and purinyl.

In this specification, unless stated otherwise, the term "alkylaryl", "alkylheteroaryl " and "alkylcycloalkyl " refer to a substituent that is attached via the alkyl group to an aryl, heteroaryl and cycloalkyl group.

15

In this specification, unless stated otherwise, the term "heterocycloalkyl" refers to an optionally substituted, saturated cyclic hydrocarbon ring system wherein one or more of the carbon atoms are replaced with heteroatom. The term "heterocycloalkyl" includes but is not limited to pyrrolidine, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, piperidine, piperazine,
20 morpholine, thiomorpholine, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran.

In this specification, unless stated otherwise the term "5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from C, N, O or S", includes aromatic and heteroaromatic rings as well as carbocyclic and heterocyclic rings, which may be saturated, partially
25 saturated or unsaturated. Examples of such rings may be, but are not limited to furyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, thiazolyl, thienyl, imidazolyl, imidazolidinyl, imidazoliny, triazolyl, morpholinyl, piperazinyl, piperidyl, piperidonyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, phenyl, cyclohexyl, cyclopentyl and
30 cyclohexenyl.

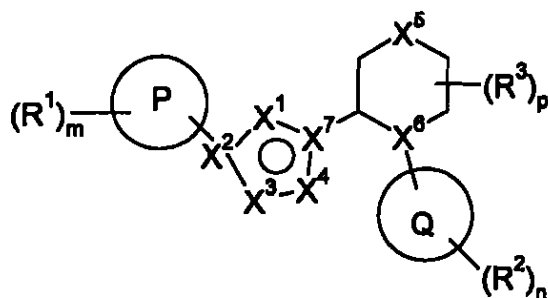
In this specification, unless stated otherwise, the term " $=NR^5$ " and " $=NOR^5$ " include imino- and oximo-groups carrying an R^5 substituent and may be, or be part of, groups including, but not limited to iminoalkyl, iminohydroxy, iminoalkoxy, amidine, hydroxyamidine and alkoxyamidine.

In the case where a subscript is the integer 0 (zero) the group to which the subscript refers, indicates that the group is absent, i.e. there is a direct bond between the groups.

In this specification unless stated otherwise the term "fused rings" refers to two rings which share 2 common atoms.

In this specification, unless stated otherwise, the term "bridge" means a molecular fragment, containing one or more atoms, or a bond, which connects two remote atoms in a ring, thus forming either bi- or tricyclic systems.

One embodiment of the invention relates to compounds of Formula I



Formula I

wherein

P is selected from aryl and heteroaryl;

R^1 is attached to P via a carbon atom on ring P and is selected from the group consisting of: hydroxy, halo, nitro, C_{1-6} alkylhalo, OC_{1-6} alkylhalo, C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, OC_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, OC_{2-6} alkynyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, OC_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, OC_{0-6} alkylaryl, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CNR^5)OR^5$, C_{1-6} alkyl OR^5 , OC_{2-6} alkyl OR^5 , C_{1-6} alkyl $(CO)R^5$, OC_{1-6} alkyl $(CO)R^5$, C_{0-6} alkyl CO_2R^5 , OC_{1-6} alkyl CO_2R^5 , C_{0-6} alkylcyano, OC_{2-6} alkylcyano, C_{0-6} alkyl NR^5R^6 , OC_{2-6} alkyl NR^5R^6 , C_{1-6} alkyl $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} alkyl $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} alkyl $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} alkyl $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}

17
16

$\text{C}_0\text{-alkylNR}^5(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alkylSR}^5$, $\text{OC}_2\text{-alkylSR}^5$, $\text{C}_0\text{-alkyl(SO)R}^5$, $\text{OC}_2\text{-alkyl(SO)R}^5$, $\text{C}_0\text{-alkylSO}_2\text{R}^5$, $\text{OC}_2\text{-alkylSO}_2\text{R}^5$, $\text{C}_0\text{-alkyl(SO}_2\text{)NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alkyl(SO}_2\text{)NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alkylNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alkylNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alkylNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alkylNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^5OR^6 , $\text{C}_0\text{-alkylNR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, $\text{OC}_2\text{-alkylNR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, SO_3R^5 and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

X^1 is selected from the group consisting of: N, NR^4 and CR^4 ;

X^2 is selected from the group consisting of: C and N;

10 X^3 is selected from the group consisting of: CR^4 , N and O;

X^4 is selected from the group consisting of: CR^4 , N, NR^4 and O;

X^5 is selected from the group consisting of: a bond, $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$, NR^4 , O, S, SO and SO_2 ;

X^6 is selected from the group consisting of: CR^4 and N;

X^7 is selected from the group consisting of: C and N;

15

R^4 is independently selected from a group consisting of hydrogen, hydroxy, $\text{C}_1\text{-alkyl}$, $\text{C}_0\text{-alkylcyano}$, oxo, $=\text{NR}^5$, $=\text{NOR}^5$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylhalo}$, halo, $\text{C}_{3-7}\text{cycloalkyl}$, $\text{O}(\text{CO})\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl(SO)C}_{0-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl(SO}_2\text{)C}_{0-4}\text{alkyl}$, $(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alkyl}$, $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alkyl}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylOR}^5$ and $\text{C}_{0-4}\text{alkylNR}^5\text{R}^6$;

20

Q is selected the group consisting of heterocycloalkyl and heteroaryl;

R^2 and R^3 are independently selected from the group consisting of: hydroxy, $\text{C}_0\text{-alkylcyano}$, oxo, $=\text{NR}^5$, $=\text{NOR}^5$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylhalo}$, halo, $\text{C}_1\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$, $\text{C}_0\text{-alkylaryl}$, $\text{C}_0\text{-alkylheteroaryl}$, $\text{C}_1\text{-alkylcycloalkyl}$, $\text{C}_0\text{-alkylheterocycloalkyl}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{OC}_0\text{-alkylaryl}$, $\text{O}(\text{CO})\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $(\text{CO})\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{0-4}\text{alkyl(S)C}_{0-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl(SO)C}_{0-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl(SO}_2\text{)C}_{0-4}\text{alkyl}$, $(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alkyl}$, $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylOR}^5$, $\text{C}_0\text{-alkylNR}^5\text{R}^6$ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from C, N, O and S, which ring may optionally be fused with a 5- or 6-membered ring containing

25

atoms independently selected from the group consisting of C, N and O and wherein said ring and said fused ring may be substituted by one or more A;

30

wherein any C₁₋₆alkyl, aryl, or heteroaryl defined under R¹, R² and R³ may be substituted by one or more A;

A is selected from the group consisting of: hydrogen, hydroxy, halo, nitro, oxo, C₀₋₆alkylcyano, C₀₋₄alkylC₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo, C₂₋₆alkenyl, C₀₋₃alkylaryl, C₀₋₆alkylOR⁵, OC₂₋₆alkylOR⁵, C₀₋₆alkylSR⁵, OC₂₋₆alkylSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆alkylcyano, OC₁₋₆alkylCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆alkyl(CO)R⁵, C₁₋₆alkyl(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C₀₋₆NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵R⁶, C₀₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, C₁₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)R⁵, C₀₋₆alkyl(SO₂)R⁵, C₀₋₆alkyl(SO)R⁵, OC₂₋₆alkyl(SO)R⁵ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R⁵ and R⁶ are independently selected from, H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl and aryl;

m is selected from 0, 1, 2, 3 or 4;

n is selected from 0, 1, 2, 3 or 4;

p is selected from 0, 1, 2, 3 or 4; and

a salt or hydrate thereof.

Another embodiment the invention relates to the compounds:

4-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine,

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine,

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine,

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine,

- 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine,
5 2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-methyl-1-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine,
3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-10 4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-piperazine,
2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4-methyl-piperazine,
2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl} piperidine,
15 4-(5-{2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine,
2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-[5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]piperidine,
[4-(5-{2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-20 3-yl)phenyl]dimethylamine,
[4-(5-{2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzyl]-dimethyl-amine,
{2-[4-(5-{2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-dimethyl-amine,
25 (R)-3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine,
(S) 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine,
(R)-2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-30 4H-1,2,4-triazol-3-yl}piperidine,

- (S)-2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}piperidine,
(R)-4-(5-{2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine,
5 (S)-4-(5-{2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine,
4-[5-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-morpholine,
4-[5-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-morpholine,
10 3-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,
4-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,
15 3-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-(5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine,
3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-cyclopropyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,
3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,
20 3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,
3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-[5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine,
25 3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(2-methoxypyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,
3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,
3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,
30 1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,

3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,
 3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,
 5 4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine,
 3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,
 3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-
 10 triazol-3-yl]morpholine,
 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine, and
 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-[5-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine.

15 This invention relates to polycyclic compounds of formula 1 having a variable P. In embodiments of the invention P is aryl. In particular embodiments of the invention P is phenyl.

20 In embodiments of the invention m is 1 or 2.

In particular embodiments of the invention P is phenyl having one or two substituents R¹. In more particular embodiments of the invention, when there is one substituent R¹ the substituent is located at the 3-position of the phenyl relative to X². In other particular
 25 embodiments of the invention when there are two substituents R¹, the substituents are located at the 2- and 5-positions of the phenyl, relative to X².

In another embodiment of the invention R¹ is selected from the group consisting of: hydrogen, halo, C₁₋₆alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylOR⁵, C₀₋₆alkylcyano, C₀₋₆alkylNR⁵R⁶. In still another embodiment of the invention R¹ is selected
 30

from the group consisting Cl, F, Me, OMe, CF₃, OCF₃, and CN. In yet another embodiment of the invention R¹ is Cl.

In embodiments of the invention X⁷ is C. In other embodiments of the invention X² is C.

5 In preferred embodiments of the invention at least one of X² and X⁷ is C.

In another embodiment of the invention X³ is selected from N and O.

10 The invention further relates to compounds of Formula I wherein X² is C. Embodiments of the invention include those where X¹ is N or CR⁴. In a further embodiment of the invention when X³ is O, X⁴ is N and when X³ is N, X⁴ is O.

In another embodiment of the invention X² is N. In a further embodiment of the invention X¹ is N. In still a further embodiment of the invention X³ is N and X⁴ are N or CR⁴.

15

In another embodiment of the invention X⁵ is selected from the group consisting of CR⁴R^{4'}, NR⁴, O, S, SO and SO₂. In a further embodiment of the invention X⁵ is selected from the group consisting of CR⁴R^{4'}, NR⁴ and O. In yet a further embodiment of the invention X⁵ is selected from the group consisting of O and NR⁴.

20

Particular embodiments of the invention include those where the ring containing X¹, X², X³ and X⁴ are selected such that the ring formed is a tetrazole, triazole, oxadiazole, oxazole, isoxazole, or imidazole ring. Preferably the ring is tetrazole, oxadiazole or isoxazole.

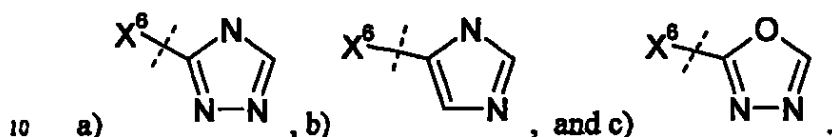
25 In embodiments of the invention X⁶ is N. In further embodiments of the invention X⁵ is selected from O and NR⁴. In still further embodiments of the invention X⁵ is selected from CR⁴R^{4'}.

30 In particular embodiments of the invention when the ring containing X¹, X², X³ and X⁴ is tetrazole, X⁶ is N and X⁵ is CR⁴R^{4'}. In another particular embodiment of the invention

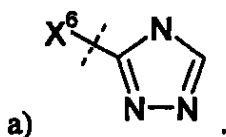
when the ring containing X^1 , X^2 , X^3 and X^4 is selected from, oxadiazole and isoxazole, X^6 is N and X^5 is selected from O and NR^4 .

In another embodiment of the invention R^4 and R^4' are independently selected from the group consisting of: hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylhalo and halo.

The present invention relates to compounds of formula 1 have a ring Q. Embodiments of the invention include those where Q is heteroaryl. In preferred embodiments Q is selected from the group consisting of:



In a more preferred embodiment of the invention the ring Q is



Embodiments of the invention include those where R^1 and R^2 are selected from the group consisting of: hydrogen, C_{1-4} alkylhalo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl and C_{0-6} alkylheteroaryl.

In still another embodiment of the invention the variable any C_{1-6} alkyl, aryl, or heteroaryl defined under R^1 , R^2 and R^3 may be substituted by one or more substituents A. Particular embodiments of the invention include those where A is selected from the group consisting of: hydrogen, hydroxyl, halo, C_{0-6} alkylcyano, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkylhalo, OC_{1-6} alkylhalo.

Embodiments of the invention include salt forms of the compounds of Formula I. Salts for use in pharmaceutical compositions will be pharmaceutically acceptable salts, but other salts may be useful in the production of the compounds of Formula I.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of the compounds of the invention is, for

21
23

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 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 optical, diastereoisomeric and geometric isomers.

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

The invention further relates to hydrate and solvate forms of the compounds of Formula I.

Pharmaceutical composition

According to one aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical 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, pill, syrup, powder, granule or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, 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 administration e.g. as a suppository.

In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using one or 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, including 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.

- 5 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.

10 Medical use

It has been found that the compounds according to the present invention, exhibit a high degree of potency and selectivity for individual metabotropic glutamate receptor (mGluR) subtypes. Accordingly, the compounds of the present invention are expected to be useful in
15 the treatment of conditions associated with excitatory activation of mGluR5 and for inhibiting neuronal damage caused by excitatory activation of mGluR5. The compounds may be used to produce an inhibitory effect of mGluR5 in mammals, including man.

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

- 25 The invention relates to compounds of Formula I, as defined hereinbefore, for use in therapy.

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

30

26
25

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 migraine, inflammatory pain, neuropathic pain disorders such as diabetic neuropathies, arthritis and rheumatoid diseases, low back pain, post-operative 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.

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 mGluR Group I receptor-mediated disorders and any disorder listed above.

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 G.I. reflux, for the treatment regurgitation, treatment of asthma, treatment of laryngitis, treatment of lung disease and for the management of failure to thrive.

A further embodiment 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 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.

- 10 $\text{alkyl}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alkyl}(\text{SO})\text{R}^5$, $\text{OC}_{2-6}\text{alkyl}(\text{SO})\text{R}^5$ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^5 and R^6 are independently selected from, H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{cycloalkyl}$ and aryl;

- 15 m is selected from 0, 1, 2, 3 or 4;
n is selected from 0, 1, 2, 3 or 4;
p is selected from 0, 1, 2, 3 or 4; and
a salt or hydrate thereof.

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

- In yet a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a 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.

- In still a further 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.

25
27

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 obesity and obesity related conditions, as well as treating eating disorders by inhibition of excessive food intake and the resulting obesity and complications associated therewith.

5

In another aspect of the invention there is provided processes for the preparation of compounds of formula I and the intermediates used in the preparation thereof. These and other aspects of the present invention are described in greater detail herein below.

10

The invention also provides a method of treatment of mGluR5-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.

15

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.

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

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

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

30

Non- Medical use

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of Formula I, salts or hydrates thereof, are also useful as pharmacological tools in the development and
5 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 or hydrates 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
15 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,
20 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
25 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
30 transformations are exemplified. References and descriptions on other suitable

30
29

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 are described in textbooks of organic chemistry, for example, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) or,

5 "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

10 otherwise specified, a temperature between 16 and 25 °C.

The term "reflux" shall mean, unless otherwise stated, in reference to an employed solvent a temperature at or above the boiling point of named solvent.

15 **Abbreviations**

aq. Aqueous

atm atmosphere

BINAP 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl

Boc, BOC *tert*-butoxycarbonyl

20 CDIN, N'-Carboxyldiimidazole

dba Dibenzylideneacetone

DCC N,N-Dicyclohexylcarbodiimide

DCM Dichloromethane

DEA N,N-Diisopropylethylamine

25 DIBAL-H Diisobutylaluminum hydride

DICN, N'-Diisopropylcarbodiimide

DMAP N,N-Dimethyl-4-aminopyridine

DMF Dimethylformamide

DMSO Dimethylsulfoxide

30 DPPF 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene

EA or EtOAc Ethyl acetate

- EDC, EDCI N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride
- Et Ethyl
- Et₂O Diethyl ether
- EtI Iodoethane
- 5 EtOH Ethanol
- Et₃N Triethylamine
- Fmoc, Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl
- h hour(s)
- HBTU O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
- 10 HetAr Heteroaryl
- HOBt N-Hydroxybenzotriazole
- HPLC high performance liquid chromatography
- LCMS HPLC mass spec
- MCPBA *m*-chlorbenzoic acid
- 15 Me Methyl
- MeCN Acetonitrile
- MeI Iodomethane
- MeMgCl methyl magnesium chloride
- MeOH Methanol
- 20 min Minutes
- NaOAc sodium acetate
- n*Bu normal butyl
- n*BuLi, *n*-BuLi 1-butyllithium
- NCS N-chlorosuccinimide
- 25 NMR nuclear magnetic resonance
- o.n. over night
- OAc acetate
- OMs mesylate or methane sulfonate ester
- OTs tosylate, toluene sulfonate or 4-methylbenzene sulfonate ester
- 30 PPTS pyridinium *p*-toluenesulfonate
- pTsOH *p*-toluenesulfonic acid

RT, rt, r.t. room temperature

sat. Saturated

SPEsolid phase extraction (usually containing silica gel)

TBAF tetrabutylammonium fluoride

5 tBu, t-Bu *tert*-butyl

tBuOH, t-BuOH *tert*-butanol

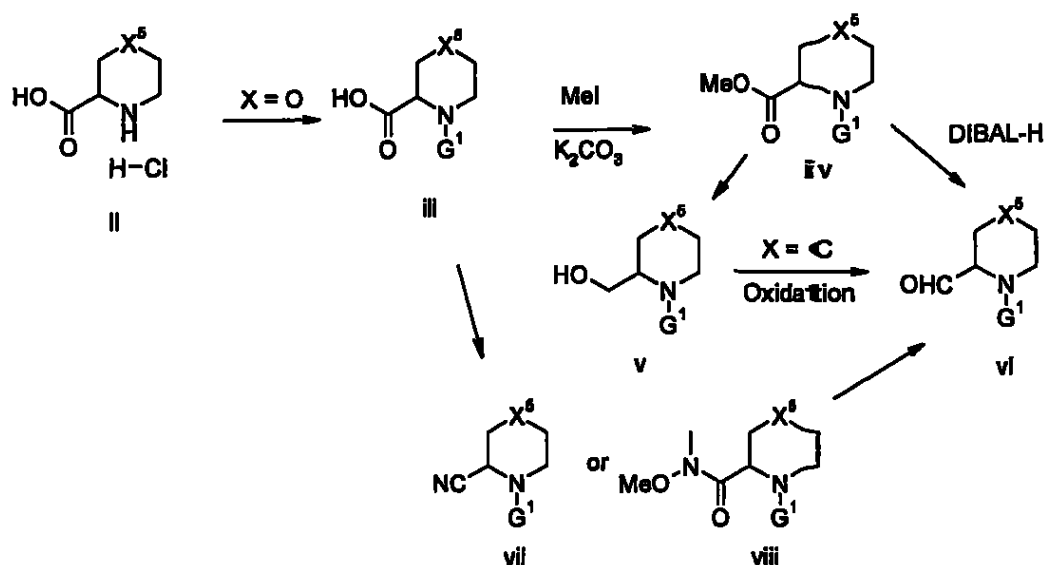
TEA Triethylamine

THF Tetrahydrofuran

10 **Preparation of intermediates**

The intermediates provided in synthetic paths given below, are useful for further preparation of compounds of formula I. Other starting materials are either commercially available or can be prepared via methods described in the literature. The synthetic
15 pathways described below are non-limiting examples of preparations that can be used. One of skill in the art would understand other pathways might be used.

Synthesis of Isoxazoles

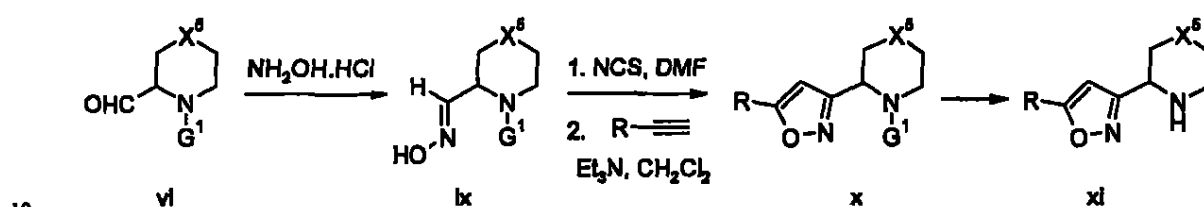


Scheme 1

- 5 Aldehydes of formula vi wherein X⁵ is as defined in formula I may be used in the preparation of isoxazoles. Commercially available acid derivatives of formula ii wherein X⁵ is O, S, C, N-R² and N-G² (G² is a protecting group orthogonal to G¹) may undergo N-protection to yield compounds of formula iii wherein G¹ is a protecting group such as Boc or Fmoc using methods well known in the art. The acid moiety in compounds of formula
- 10 iii may be transformed into an alkyl ester of formula iv, such as for example the methyl or ethyl ester, which may be transformed to aldehydes of formula vi using a mild reducing agent such as DIBAL-H in a solvent such as toluene at low temperature, for example -78 °C. Higher temperatures or stronger reducing agents may result in formation of the primary alcohols of formula v, either exclusively or as a mixture with the aldehydes of
- 15 formula vi. Other functional groups such as the primary alcohol in compounds of formula v, the nitrile in compounds of formula vii and Weinreb amide moiety in compounds of formula viii may be transformed into aldehydes of formula vi utilizing procedures established in the art. Additionally, acids of formula ii may be converted into nitriles of formula vii by methods known in the art, for example by conversion of the acid to the
- 20 primary amide followed by dehydration to the nitrile.

3A
33

Aldehydes of formula vi may be converted to oximes of formula ix by treatment with hydroxylamine, in a solvent such as pyridine, at a temperature between 0 °C to room temperature. Isoxazoles of formula x may be prepared by chlorination of oximes of formula ix using a reagent such as N-chlorosuccinimide (NCS), followed by 1,3-dipolar cycloaddition with the appropriately R-substituted acetylenes, wherein R may be (R¹)_m-P or a masking group which may later be converted to (R¹)_m-P (Steven, R. V. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1039). The isoxazole intermediate x can subsequently be deprotected to give xi by standard methods.

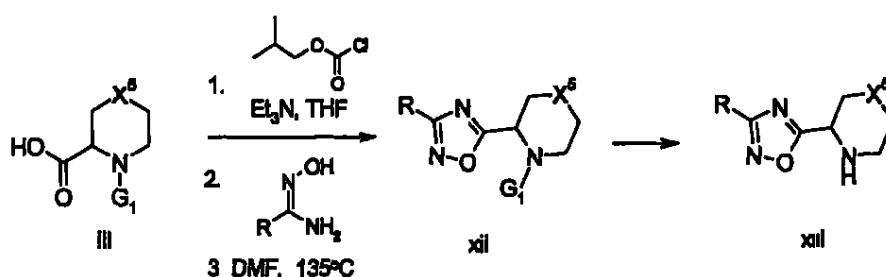


Scheme 2

Isoxazoles of formula x wherein R is a masking group may be prepared in this manner and the masking group transformed into (R¹)_m-P subsequent to isoxazole ring formation. For example, the use of trialkylstannylacetylenes would result in a trialkylstannyl isoxazole which may undergo reactions such as for example Stille type cross coupling to introduce aryl substituents by coupling to an appropriate aryl halide.

15

Synthesis of [1,2,4]-Oxadiazoles



Scheme 3

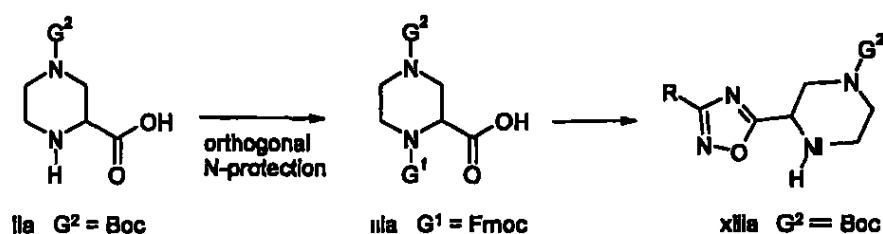
Carboxylic acids of formula iii may be used in the preparation of the corresponding 3-R substituted [1,2,4]oxadiazoles of formula xii by activation of the acid moiety, addition of a suitable R-substituted hydroxyamidines to form an ester, followed by cyclization to the

35
34

oxadiazole. [See Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1495-98, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1441-43, and Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1869-74]. The acid may be activated as the mixed anhydride using an alkyl chloroformate such as isobutyl chloroformate, in the presence of a base such as triethylamine in a suitable solvent such as THF. Alternatively,

5 other well known methods of activating the acid may be employed, including *in situ* activation of the acid using a reagent such as EDCI, DCC, DIC or HBTU, with or without the presence of co-reagents such as HOBT or DMAP, in suitable solvents such as DMF, DCM, THF, or MeCN at a temperature from -20 to 100 °C. The cyclization may be accomplished by heating in a solvent such as pyridine or DMF, under microwave

10 irradiation or by employing catalysts such as TBAF. R-substituted hydroxyamidines are available from nitriles by addition of hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base such as NaOH, NaHCO₃ or Na₂CO₃, to generate the free hydroxylamine, in a solvent such as ethanol or methanol or the like, at temperatures between room temperature and 100 °C.



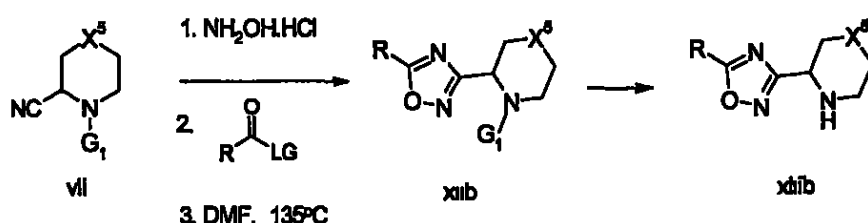
Scheme 4

Compounds of formula ii wherein X is N-G² provides a convenient method of obtaining the free NH compound of formula I. For example, the commercially available acid

20 derivative of formula iia wherein X is N-Boc may be orthogonally N-protected with a protecting group G¹ such as for example Fmoc. The resulting intermediate iia may be transformed into the corresponding [1,2,4]-oxadiazoles using methods described above. When Fmoc is employed for one of the protecting groups, [1,2,4]-oxadiazole ring formation methods involving a base, such as activation with chloroformate in the presence

25 of triethylamine or ring closure in pyridine, may effect removal of the protecting group

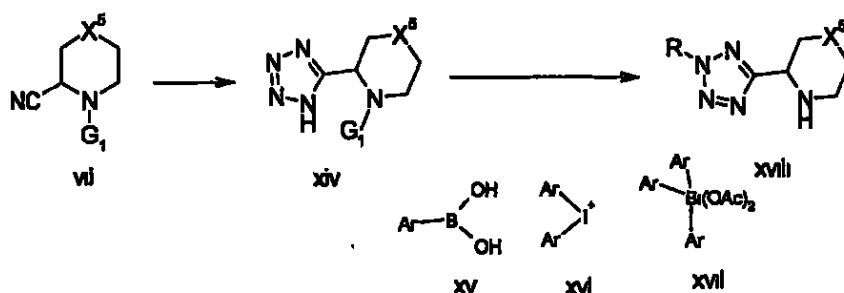
giving xiiia directly without isolation of the 2-(3-R-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperazine intermediate.



Scheme 5

5-R substituted [1,2,4]oxadiazoles of formula xiiib may be prepared from nitriles of formula vii by effectively reversing the substituents attached to the [1,2,4]-oxadiazole. Nitriles of formula vii react with hydroxylamine as described above to provide the intermediate hydroxyamidine, and may be converted to the [1,2,4]oxadiazoles of formula xiiib using an acylating agent containing the R group using the method described above for conversion of compounds of formula iii to compounds of formula xii.

Synthesis of Tetrazoles

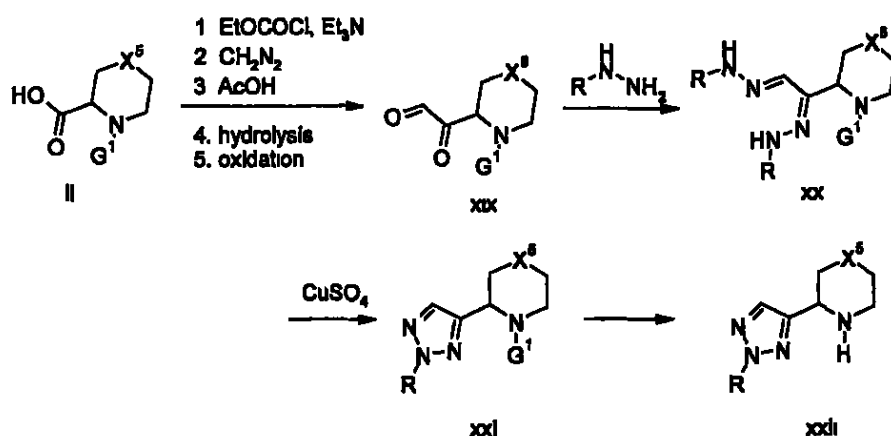


Scheme 6

Nitriles of formula vii may be used in the preparation of the corresponding tetrazoles of formula xviii 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 [See J. Org. Chem. 2001, 7945-7950; J. Org. Chem. 2000, 7984-7989 or J. Org. Chem. 1993, 4139-4141].

N2-arylation of 5-substituted tetrazoles have been reported in the literature using a variety of coupling partners. Compounds of formula xviii wherein R is an aryl group may be prepared using for example boronic acids of formula xv [with the B(OH)₂ moiety], or the corresponding iodonium salts of formula xvii [with the I⁺-Ar moiety], or the corresponding triarylbismuth diacetates [with the Bi(OAc)₂Ar₂ moiety], as arylating agents mediated by transition metals [See Tetrahedron Lett. 2002, 6221-6223; Tetrahedron Lett. 1998, 2941-2944; Tetrahedron Lett. 1999, 2747-2748]. With boronic acids, stoichiometric amounts of Cu(II)acetate and pyridine are used in solvents such as dichloromethane, 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)-phenylcyclopropylcarboxylate, 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 triarylbismuth 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 xvi may be obtained from, for example, the respective boronic acids by treatment with hypervalent iodine substituted aromatics, such as hydroxyl(tosyloxy)iodobenzene or PhI(OAc)₂·2TfOH, in dichloromethane or the like [See Tetrahedron Lett. 2000, 5393-5396]. Triarylbismuth diacetates may be prepared 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].

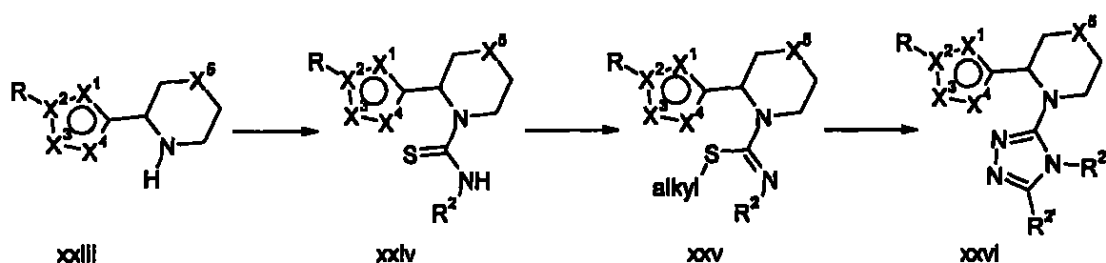
Synthesis of [1,2,3]triazoles



Scheme 7

Ketoaldehydes of formula xix are available from compounds of formula ii via activation of the acid moiety, reaction with diazomethane to form an intermediate alpha-diazoketone, and trapping with an acid such as acetic acid to form an alpha-acetylated ketone intermediate, which can be converted to compounds of formula xix by hydrolysis and oxidation. [See Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2199-2206] Ketoaldehydes of formula xix will react with arylhydrazines with in acetic acid and water at -20 to 120 °C to form bis-hydrazones of formula xx, which may undergo cyclization in the presence of copper (II) sulfate in aqueous mixtures of for example dioxane or THF at -20 to 120 °C to form [1,2,3]triazoles of formula xxi. [See J. Med. Chem. 1978, 21, 1254-60 and J. Org Chem. 1948, 13, 807-14] Compounds of formula xxi may be deprotected as above to yield the secondary amines of formula xxii.

Synthesis of Q Ring: Amino-Triazoles

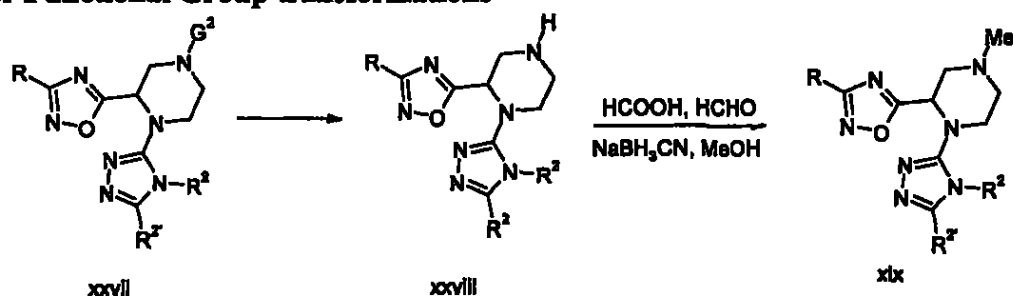


Scheme 8

The deprotected amines of formula xi, xiii, xviii and xxii may be subjected to a sequence of thiourea formation, methylation and triazole formation to deliver compounds of formula I wherein the Q ring is a triazole attached to the newly deprotected secondary amine.

Thioureas of formula xxiv are available from well established methods using for example an isothiocyanate, R^2SCN , or 1,1-thiocarbonyl-diimidazole in the presence of R^2NH_2 , in a solvent such as methanol, ethanol and the like, at a temperature between room temperature and 100 °C, and are typically carried out at 60 °C. Alkylation of the thiourea intermediates can be performed using an alkylating agents such iodomethane or iodoethane, in a solvent such as DMF, acetone, CH_2Cl_2 , at room temperature or elevated temperatures to give the isothiurea of formula xxv. When an iodoalkane is employed, the product may be isolated as the hydroiodide salt [See Synth.Comm. 1998, 28, 741-746]. Compounds of formula xxv may react with an acyl hydrazine or with hydrazine followed by an acylating agent to form an intermediate which may be cyclized to the 3-aminotriazoles of formula xxvi by heating at 50 to 200 °C in a suitable solvent such as pyridine or DMF.

Other Functional Group transformations



Scheme 9

It is to be understood that when additional functional groups are present in compounds of formula I or any precursor, those functional groups may be employed to introduce other substituents or functional groups by methods established in the art when there are no other incompatible reactive sites. For example, in compounds of formula xxvii available from the orthogonally protected bisamine xiii_a described above, the secondary amine obtained by deprotection of G^2 may undergo alkylation or reductive amination to generate a tertiary

amine of formula xix. Additionally, other substituents not explicitly drawn in the schemes may be present as described in formula I providing no interference with the reactions described above is caused by said substituents.

5

The invention further relates to the following compounds, which may be used as intermediates in the preparation of compounds of formula I;

Methyl 4-dimethylaminomethyl-benzoate

Ethyl 4-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzoate

10 4-Dimethylaminomethyl-benzoic acid hydrazide

4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzoic acid hydrazide

4-Difluoromethoxy-benzoic acid hydrazide

Tris-(3-chloro-phenyl)-bismuthane

Tris-(3-chloro-phenyl)-bismuthane diacetate

15 2-Hydroxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester

Piperazine-1,2,4-tricarboxylic acid 4-tert-butyl ester 1-(9H-fluoren-9-ylmethyl) ester

2-Formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester 3-methyl ester

20 3-Formyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

2-Cyano-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

2-(1H-Tetrazol-5-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

2-(Hydroxyimino-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3-(Hydroxyimino-methyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

25 2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine
3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-morpholine
3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine
5 2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidine
2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine-1-carbothioic acid methylamide
3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-morpholine-4-carbothioic acid methylamide
3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine-4-carbothioic acid methylamide
3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-methylthiocarbamoyl-piperazine-1-
10 carboxylic acid tert-butyl ester
2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidine-1-carbothioic acid methylamide
2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid
methyl ester
3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-methyl-morpholine-4-carboximidothioic acid
15 methyl ester
3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-methylmorpholine-4-carboximidothioic acid
methyl ester
3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(methylimino-methylsulfanyl-methyl)-
piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
20 2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid
methyl ester

Examples

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

General methods

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

The ¹H and ¹³C 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,
30 using TMS or the residual solvent signal as reference, in deuterated chloroform as solvent

42
41

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
5 quadropole 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 mm, was applied a linear gradient
10 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, 7mm 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
15 using a TC Research 7924T chromatotron. Purification of products were also done by flash chromatography in silica-filled glass columns or in plastic SPE tubes pre-filled with silica gel.

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

Example 1

Methyl 4-dimethylaminomethyl-benzoate

Methyl 4-(bromomethyl)benzoate (4.58 g, 20 mmol) was mixed with 45% dimethylamine
25 (5.57 mL, 2.5 mmol) in THF (50 mL) at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with water and extracted with ether. The organic layer was dried with $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give the title compound (4.0g) as pale yellow oil. ^1H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.01 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (s, 2H) and 2.26 (s, 6H).

43
42**Example 2****Ethyl 4-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzoate**

Ethyl 4-hydroxy-benzoate (16.6 g, 0.1 mol) was mixed with (2-chloro-ethyl)-dimethyl-
5 amine hydrochloride (40 g, 0.28 mol) and K_2CO_3 (100 g, 0.724 mol) in DMF. The mixture
was heated to 150 °C for 4 h, and then poured into ice-water and the product was extracted
into ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with brine and the product was
acidified with 1N HCl (130 mL) and the ethyl acetate layer was discarded. The acidified
aqueous layer was washed with ethyl acetate, then basified with 2M sodium carbonate (100
10 mL) and the product was extracted into ethyl acetate again. This organic layer was washed
with brine, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated to give the title compound (12.6 g,
53%) as a sticky pale yellow-brown oil. ^1H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.01 (d, 2H), 6.95 (d,
2H), 4.36 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.36 (s, 6H) and 1.39 (t, 3H).

Example 3**4-Dimethylaminomethyl-benzoic acid hydrazide**

Methyl 4-dimethylaminomethyl-benzoate (4.0 g, 20 mmol) was mixed with hydrazine
hydrate (9.7 ml, 200 mmol) in methanol at 80 °C overnight. The mixture was concentrated
in vacuo and the residue was triturated with ether to give the title compound (3.37g,
20 84.2%) as a white solid. ^1H NMR ($DMSO-d_6$), δ (ppm): 9.75 (w, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.35
(d, 2H), 4.50 (w, 2H), 3.41 (s, 2H) and 2.13 (s, 6H).

Example 4**4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzoic acid hydrazide**

Ethyl 4-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzoate (12.6 g, 53 mmol) was mixed with hydrazine
hydride (26.5 g, 0.5 mol) in ethanol at 100 °C in a sealed flask overnight. The mixture was
concentrated and triturated with ether to give the title compound (9.83g, 82.9%) as a pale
yellow solid. ^1H NMR ($DMSO-d_6$), δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 4.45
(b, 2H), 4.08 (t, 2H), 2.61 (t, 2H) and 2.20 (s, 6H).

Example 5**4-Difluoromethoxy-benzoic acid hydrazide**

HOBt (2.2 g, 15.9 mmol) and EDCI (3.1 g, 15.9 mmol) were added to 4-difluoromethoxy-benzoic acid (2.5 g, 13.3 mmol) in acetonitrile (25 mL) at room temperature. After two hours, a solution of hydrazine monohydrate (0.493 mL, 10.2 mmol) and cyclohexane (0.33 mL) in acetonitrile (5.0 mL) was added drop-wise at 0°C. After stirring at room temperature for 2 hours, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was diluted with ethyl acetate, washed saturated sodium bicarbonate (4 times), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford the title compound (2.12 g, 79%, white solid).
¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 9.80 (bs, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.50 (bs, 2H).

Example 6**Bis-(3-chloro-phenyl)-iodonium tetrafluoroborate**

Bis(acetyloxy)(3-chlorophenyl)-λ-3-iodane was prepared as in literature [Kazmierczak, P.; Skulski, L., Synthesis 1998, 12, 1721-1723]. To stirred mixture of 3-chlorophenylboronic acid 0.821 g (5.25 mmol) and BF₃·Et₂O (0.78 g, 5.5 mmol) in dichloromethane (50 mL) at 0 °C was added a solution of bis(acetyloxy)(3-chlorophenyl)-λ-3-iodane (1.78 g, 5 mmol) in dichloromethane (50 mL) under argon, and the reaction mixture was stirred for 1.5 hours at 0 °C. Saturated aqueous NH₄BF₄ (10.5 g, 100 mol) was added and the reaction mixture was stirred for an hour, poured into water and extracted with dichloromethane. The organic layer was concentrated to give a solid residue, which was triturated with diethyl ether to give the title compound (off-white solid, 1.70 g, 78%).
¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.02 (m, 4H), 7.58 (dm, 2H), 7.4 (t, 2H).

Example 7**Copper(II) 2-phenylcyclopropanecarboxyate**

Sodium hydroxide (0.81 g, 20.25 mmol) in water (10 mL) was added to 2-phenylcyclopropanecarboxyate (32.4 g, 20 mmol) and the mixture was stirred until the

45
44

solid completely dissolved. A solution of copper(II) sulfate (2.44g, 10 mmol) in water was added in a dropwise manner. The mixture was stirred for 2 h, and the pale blue precipitate was collected by filtration, dried under vacuum and used without further purification.

5 **Example 8**

2-Hydroxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Di-*tert*-butyl dicarbonate (8.3 g, 38.2 mmol) was added to a stirred solution of piperidinemethanol (4.0g, 37.4 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) and 1N NaOH (50 mL, 50 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. Reaction
10 mixture was diluted with CH₂Cl₂ and the aqueous phase was separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3X30 mL). The combined organic phase was washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in-vacuo* to give the crude product which was triturated with hexane to afford the title compound as white solid (4.8 g, 64%).

15

Example 9

Morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester

Di-*tert*-butyl dicarbonate (3.33 g, 15.3 mmol) was added to a solution of morpholine-3-carboxylic acid (1.7 g, 10.2 mmol), potassium carbonate (7.04 g, 51 mmol) in acetone (5
20 mL) and water (10 mL) at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h, diluted with water (50 mL) and extracted with diethyl ether (2X50 mL). The aqueous phase was treated with hydrochloric acid (2M aqueous, 100 mL), extracted with dichloromethane (2X50 mL). The combined organic phase was washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in-vacuo* to isolate
25 the desired product as white solid (1.98 g, 84%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 4.46 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.48 (d, 9H).

Example 10

Piperazine-1,2,4-tricarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester 1-(9H-fluoren-9-ylmethyl) ester

46
45

A solution of 9-fluorenylmethyl chloroformate (2.72 g, 10.5 mmol) in 1,4-dioxane (19 mL) was added drop-wise to a solution of piperazine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (2.20 g, 9.6 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (4.2 mL, 23.9 mmol) in water (9.5 mL) in an ice-bath. After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was
5 diluted with water and extracted with chloroform (4 times). The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate and water and then 1N HCl and water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to afford piperazine-1,2,4-tricarboxylic acid 4-tert-butyl ester 1-(9H-fluoren-9-ylmethyl) ester (4.3g).

Example 11

10 2-Formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

DMSO (7.14 mL, 98 mmol) was added drop-wise to a stirred solution of oxalyl chloride (30 mL, 2M in CH₂Cl₂, 60 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) at -78°C. After 5 minutes, a solution of 2-hydroxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in CH₂Cl₂ (25 mL) was added and the reaction mixture as stirred at -78°C for 0.5 hours after which Et₃N (25 mL,
15 181 mmol) was and the mixture allowed to warm slowly to room temperature with stirring. The mixture was then poured into water (100 mL) and the organic layer was separated. The organic extract was then washed with NaHCO₃ (saturated). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3X30 mL). The combined organic phase was washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in*
20 *vacuo*. Chromatography gave the title product as a yellow oil (3.27 g, 73%).

Example 12

Morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester 3-methyl ester

Iodomethane (0.32 mL, 5.19 mmol) was added to a solution of morpholine-3,4-
25 dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester (1 g, 4.32 mmol) and potassium carbonate in DMF (15 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h, diluted with diethyl ether (100 mL), and successively washed with water (3X100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in-vacuo* to isolate the

desired compound as clear oil (0.99 g, 94%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 4.40 (m, 2H), 3.75 (m, 6H), 3.39 (m, 2H), 1.46 (d, 9H).

Example 13

3-Formyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

Diisobutylaluminum hydride (1M in toluene), was added drop-wise to a solution of morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester 3-methyl ester (992 mg, 4.05 mmol) in toluene (10 mL) at -78°C, and left stirring at -78°C for 1h. The reaction was quenched by slow addition of sodium sulfate decahydrate (0.6 g) with stirring at 80°C for 40 minutes. The mixture was filtered while hot through a celite pad using ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo* and chromatography (silica gel, 8% acetone in hexanes) yielded the title product as a white solid (539 mg, 62%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.48 (m, 9H).

Example 14

a) 2-Cyano-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Piperidine-1,2-dicarboxylic acid-1-tert-butyl ester (12.8 g, 55.6 mmol) and THF (170 mL) were added to a 500 mL round bottom flask equipped with stir bar. The solution was cooled to -20°C and triethylamine (10.1 mL, 72.3 mmol) was added followed by ethyl chloroformate (5.32 mL, 55.6 mmol). The resulting white precipitate was left stirring at -10°C for 1 h. Aqueous ammonia (22.6 mL, 1168 mmol) was added to the above reaction mixture and the clear reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the isolated residue was dissolved in ethyl acetate (300 mL). The organic phase was successively washed with water (300 mL) and brine (200 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to isolate a clear gum. The gum was triturated with hexanes to isolate the carbamate (9.4 g, 74%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 6.03 (bs, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.77 (bs, 1H), 4.05 (bs, 1H), 2.81 (t, 1H), 2.27 (bs, 1H), 1.47 (m, 14H).

Acetonitrile (220 mL) and DMF (3.82 mL, 49.4 mmol) were added to a 500 mL round bottom flask equipped with stir bar. Cooled the mixture down to -5°C and to it added

A2
47

oxalyl chloride (24.7 mL, 49.4 mmol, 2 M dichloromethane). The resulting mixture was stirred for 15 min. This was followed by addition of solution of 2-carbamoyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (9.4 g, 41.2 mmol) in acetonitrile (50 mL) and pyridine (8.3 mL, 103 mmol). Reaction mixture was left stirring at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in ethyl acetate (300 mL). The organic phase was successively washed with water (300 mL) and brine (200 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to isolate the title compound (8.44 g, 97%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 5.23 (bs, 1H), 4.03 (bs, 1H), 2.93 (t, 1H), 1.75 (m, 5H), 1.46 (m, 10H).

b) tert-Butyl 3-cyanomorpholine-4-carboxylate

Triethylamine (1.808 mL, 12.97 mmol) and ethyl chloroformate (0.909 mL, 9.514 mmol) were added to a cooled (0°C) solution of morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester (2.00 g, 8.65 mmol) in THF (25 mL). The reaction was warmed to room temperature and allowed to stir for 2h, then cooled to 0°C and ammonium hydroxide (4 mL) was added.

The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for a further 1h. The solvent was removed *in vacuo*, and the product was extracted from the aqueous phase with dichloromethane. The combined organics were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to yield 3-carbamoyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (off-white solid, 1.37 g, 69%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.51 (s, 9H); 3.19 (m, 1H); 3.52 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 4.50 (d, J = 11.4, 1H); 5.81 (s broad, 1H); 6.05 (s broad, 1H).

Oxalyl chloride (3.87 mL of 2M in DCM, 7.73 mmol) was added to a cooled (0°C) solution of dimethylformamide (0.598 mL, 7.73 mmol) in acetonitrile (15 mL). The solution was stirred for 20 min at 0°C. A solution of 3-carbamoyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1.37 g, 5.95 mmol) in acetonitrile (6 mL) and pyridine (0.481 mL, 5.95 mmol) was added to the first solution. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 min. The solvent was removed *in vacuo*, and the resulting residue was dissolved in dichloromethane and washed with water. The aqueous phase was re-extracted with dichloromethane. The combined organics were dried (Na₂SO₄).

A9
48

), filtered and concentrated under reduced pressure to yield the title compound (off white crystals, 1.24 g, 98%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.51 (s, 9H); 3.26 (m, 1H); 3.55 (td, J = 11.8 Hz, 2.7 Hz, 1H); 3.41 (dd, J = 11.8 Hz, 3.3 Hz, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 4.08 (d, J = 12 Hz, 1H); 5.32 (m, 1H).

5

Example 15**a) tert-butyl 2-(2H-tetrazol-5-yl)piperidine-1-carboxylate**

tert-Butyl 2-cyanopiperidine-1-carboxylate (2.10 g, 10 mmol) was mixed with sodium azide (0.715 g, 11 mmol) and ammonium chloride (0.588 g, 11 mmol) in DMF (7.5 mL) and heated at 100 °C overnight. The reaction mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water three times and then with brine, dried and concentrated to give the title compound (white solid, 2.34 g, 92.5%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 5.7 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.49 (m + s, 11H).

15

The following compound was made in the same manner:

b) tert-Butyl 3-(2H-tetrazol-5-yl)morpholine-4-carboxylate

tert-Butyl 3-cyanomorpholine-4-carboxylate (2.74 g, 12.9 mmol) was mixed with sodium azide (0.923 g, 14.2 mmol) and ammonium chloride (0.759 g, 14.2mmol) in DMF (8 mL) and heated at 100 °C for 6 h and left stirring at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with water, acidified to pH 3, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water three times and then with brine, dried and concentrated to give the title compound (white solid, 2.64 g, 80.7%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 5.5 (br s, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.8-3.98 (m, 3H), 3.62 (t, 1H), 3.3 (br s, 1H), 1.46 (s, 9H).

25

Example 16**2-(Hydroxyimino-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

50
49

2-Formyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0 g, 4.7 mmol) in pyridine (1.3 mL) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (407 mg, 5.9 mmol) in pyridine (5.0 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with water (50 mL), extracted with dichloromethane (3X25 mL). The combined organic phase was washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to isolate the desired compound as light yellow oil (1.0g).

Example 17

3-(Hydroxyimino-methyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

A solution of 3-formyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (539 mg, 2.50 mmol) in pyridine (1.3 mL) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (217 mg, 3.13 mmol) in pyridine (2.5 mL) at 0°C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 12 h, diluted with water (50 mL), and extracted with dichloromethane (3X25 mL). The combined organic phase was washed with brine (50 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated, *in-vacuo* to isolate the desired compound as light yellow oil (578 mg).

Example 18

2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

N-chlorosuccinimide (643 mg, 4.82) in DMF (6 mL) was added to 2-(hydroxyimino-methyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0 g, 4.38 mmol) in dimethylformamide (10 mL) at 40°C. The mixture was stirred at 40°C for 1.5 h, cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (75 mL), and sequentially washed with water (3X100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*, to give the intermediate as a yellow oil.

The intermediate in dichloromethane (5 mL) was added to 3-chloro-1-ethynylbenzene (1.24 mL, 10 mmol) and triethylamine (1.05 mL, 7.54 mmol) and dichloromethane (5 mL) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 12 h, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (75 mL), and sequentially washed with water

5A
50

(3X50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 2% ethyl acetate in dichloromethane) gave the title compound as a yellow solid (236 mg). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.75 (dd, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 6.37 (s, 1H), 5.48 (br, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.83 (m, 1H),
5 2.35 (m, 1H), 2.00-1.53 (m, 5H), 1.52 (s, 9H).

Example 19

3-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

A solution of N-chlorosuccinimide in dimethylformamide (6 mL) was added to a solution
10 of 3-(hydroxyimino-methyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (578 mg, 2.51 mmol) in dimethylformamide (10 mL) at 40 °C, and the mixture was stirred at 40°C for 1.5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (75 mL), sequentially washed with water (3X100 mL) and brine (100 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated, *in-vacuo*, to isolate the intermediate
15 as clear oil.

The intermediate in dichloromethane (5 mL) was added to a solution of 3-chloro-1-ethynylbenzene (1.24 mL, 10 mmol), triethylamine (1.05 mL, 7.54 mmol) in dichloromethane (5 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in ethyl acetate (75 mL), and
20 sequentially washed with water (3X50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated, *in-vacuo*. Chromatography (silica gel, 2% ethyl acetate in dichloromethane) yielded the title compound as a yellow solid (236 mg). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.76 (bs, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.60 (dt, 1H), 3.24 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

25

Example 20

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

52
51

Isobutyl chloroformate (0.42 mL, 3.24 mmol) was added to a solution of morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester (500 mg, 2.16 mmol) and triethylamine (0.805 mL, 5.79 mmol) in THF (15 mL) at 0°C. The mixture was warmed to room temperature for 2 hours. 3-Chloro-N-hydroxy-benzamidinium was added (368 mg, 2.16 mmol) and the mixture was stirred overnight at room temperature, then cooled and diluted with ethyl acetate (350 mL). The organic layer was washed with water (2 x 30 mL) and brine (30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 30-40% ethyl acetate in hexanes) yielded the ester (755 mg, 91%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.25 (d, 2H), 4.4-4.8 (m, 2H), 4.1-3.2 (m, 5H), 1.50 (s, 9H).

A solution of the ester in DMF was heated at 127°C for 2 hours. The product was extracted into ethyl acetate (100 mL) and the organic layer was washed with water (3 x 20 mL) and brine (20 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The title compound (783 mg) was obtained in quantitative yield. ¹H NMR (CDCl₃): 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.2-3.2 (m, 6H), 1.49 (s, 9H).

Example 21

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Piperazine-1,2,4-tricarboxylic acid 4-tert-butyl ester 1-(9H-fluoren-9-ylmethyl) ester (4.3 g, 9.6 mmol), 3-chloro-N-hydroxy-benzamidinium (1.8 g, 10.5 mmol), HOBt (1.4 g, 10.5 mmol) and EDCI (2.0 g, 10.5 mmol) in DMF (25 mL) were stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water (3 times), saturated sodium bicarbonate and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was dissolved in DMF (20 mL) and then heated at 135°C for 2 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water (3 times) and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography (silica gel, hexanes to 1:1 hexanes : dichloromethane to 1:3:4 ethyl acetate : hexanes : dichloromethane to 3:1:4 ethyl acetate : hexanes :

52
52

dichloromethane) afforded the title compound (1.35 g, 39%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.38 (bs, 1H), 1.50 (bs, 9H).

5 **Example 22**

a) tert-Butyl 2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 2-(2H-tetrazol-5-yl)piperidine-1-carboxylate (253 mg, 1 mmol), sodium t-butoxide (96 mg, 1 mmol), rac-BINAP (24.9 mg, 0.04 mmol), Pd₂(dba)₃ (10.4 mg, 0.01 mmol), copper(II) 2-phenylcyclopropanecarboxyate (7.72 mg, 0.02 mmol) and bis-(3-chloro-phenyl)-iodonium tetrafluoroborate (436.8 mg, 1 mmol) was refluxed in t-butanol
10 (20 mL) under argon for two hours. After the solvent was removed *in vacuo*, chromatography (5% ethyl acetate in hexanes) gave the title compound (pale-yellow sticky oil, 237.8 mg, 65.3%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.14 (d, 1H), 8.03 (dm, 1H), 7.46 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.43 (d, 1H), 1.99 (tm, 1H), 1.7 (t, 2H),
15 1.53 (m + s, 11H).

The following compound was made in the same manner:

b) tert-Butyl 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate

A mixture of tert-Butyl 3-(2H-tetrazol-5-yl)morpholine-4-carboxylate (701 mg, 2.74
20 mmol), sodium t-butoxide (264 mg, 2.74 mmol), rac-BINAP (68.5 mg, 0.11 mmol), Pd₂(dba)₃ (28.4 mg, 0.0274 mmol), copper(II) (1R,2R)-2-phenylcyclopropanecarboxyate (21.2 mg, 0.059 mmol) and bis-(3-chloro-phenyl)-iodonium tetrafluoroborate (1200 mg, 2.74 mmol) was refluxed in t-butanol (40 mL) under argon for two hours. After the solvent was removed *in vacuo*, chromatography (5-20% ethyl acetate in hexanes) gave the title
25 compound (colorless sticky oil, 840 mg, 83.7%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.14 (s, 1H), 8.03 (dm, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.40 (br s, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.62 (td, 1H), 3.47 (br s, 1H).

Example 23

54
53**2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine**

Trifluoroacetic acid (5 mL) was added to 2-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (500 mg, 1.38 mmol) in dichloromethane (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1h, concentrated to dryness, and the residue
5 was dissolved in sodium hydroxide (1N aqueous, 30 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3X30 mL). The combined organic phase was washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as light yellow oil (292 mg, 81%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.75 (dd, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 6.60 (s, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.17 (m,
10 1H), 2.83 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.00-1.53 (m, 6H).

Example 24**3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-morpholine**

Trifluoroacetic acid (2 mL) was added to 3-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-
15 morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (236 mg, 0.65 mmol) in dichloromethane (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1h, concentrated to dryness, and the residue was dissolved in sodium hydroxide (1N aqueous, 30 mL). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3X30 mL). The combined organic phase was washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as light yellow oil (171 mg, 99%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.72 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H),
20 3.87 (dt, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H).

Example 25**3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine**

A solution of the 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (783 mg, 2.19 mmol) was dissolved in a minimum amount of dichloromethane and then cooled to 0°C in an ice bath. A 1:1 solution of trifluoroacetic acid : dichloromethane (10 mL) was added and the mixture stirred at 0°C for 15 minutes,

55
54

and the mixture was warmed to RT for 45 minutes. Ice cold water (20 mL) was added and the mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate. The product was extracted into dichloromethane (2 x 25 mL) and washed with brine (2 x 25 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Chromatography (silica gel) yielded the title compound (429 mg, 74%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 3.6-4.4 (m, 6H), 3.0-3.3 (m, 2H).

Example 26

a) 2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidine

10 tert-Butyl 2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate (237 mg, 0.651 mmol) was mixed with trifluoroacetic acid (0.85 mL) and dichloromethane (0.85 mL) at 0 °C 0.5 hour. The mixture was poured into saturated sodium carbonate and extracted with dichloromethane. Chromatography (20-100% ethyl acetate in hexanes) gave 2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidine (white solid, 113 mg, 65.8%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.16 (s, 1H), 8.03 (dm, 1H), 7.46 (m, 2H), 4.17 (dm, 1H), 3.21 (dm, 1H), 2.84 (tm, 1H), 2.18 (dm, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.59 (m, 2H).

The following compound was made in the same manner:

20 b) 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]morpholine

tert-Butyl 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate (840 mg, 2.296 mmol) was mixed with trifluoroacetic acid (6 mL) and dichloromethane (6 mL) at 0 °C 1.5 hour. The mixture was poured into saturated sodium carbonate and extracted with dichloromethane, dried and concentrated to yield the title compound (pale yellow sticky oil, 550 mg, 90%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 8.06 (dm, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.45 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.92 (dt, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.72 (ddd, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.11 (br s, 1H).

Example 27**2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine-1-carbothioic acid methylamide**

Methyl isothiocyanate (63 mg, 0.86 mmol) was added to 2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine (150 mg, 0.57 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the isolated residue was triturated with 50% diethyl ether in hexanes to isolate the desired compound as off-white solid (quantitative).

Example 28**3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-morpholine-4-carbothioic acid methylamide**

Methyl isothiocyanate (46.2 mg, 0.63 mmol) was added to 3-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-morpholine (145 mg, 0.55 mmol) in CHCl₃ (4 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the isolated residue was triturated with 50% diethyl ether in hexanes to isolate the title compound as off-white solid (181 mg, 97%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.75 (dt, 1H), 3.45 (dt, 1H), 3.23 (d, 3H).

Example 29**3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine-4-carbothioic acid methylamide**

Methyl isothiocyanate (161 mg, 2.2 mmol) and Et₃N (0.61 mg, 4.4 mmol) were added to a solution of 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine (294 mg, 1.1 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 12 h, and concentrated *in vacuo*. Chromatography gave the title compound as viscous oil (313 mg, 84%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.06 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 6.88 (dd, 1H), 6.01 (br, m, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.67 (ddd, 1H), 3.26 (d, 3H).

SA
56**Example 30****3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-methylthiocarbamoyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

Methyl isothiocyanate (256 mg, 3.50 mmol) was added to a solution of 3-[3-(3-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.11 g, 3.04 mmol) in chloroform (17 mL) at room temperature. After stirring overnight, the mixture was concentrated and chromatography (silica gel, 1 :3:4 ethyl acetate : hexanes : dichloromethane to 1.5:2.5:4 ethyl acetate : hexanes : dichloromethane) afforded the title compound (796 mg, 60%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 1.30 (bs, 9H).

Example 31**2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidine-1-carbothioic acid methylamide**

2-({2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}methyl)pyridine (600mg, 2.38 mmoles) was mixed with methyl isothiocyanate (250 mg, 3.41 mmol) in chloroform (10 mL) at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated and triturated with ether to give the title compound as a white solid (676 mg, 88 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.93 (w, 1H), 6.06 (w, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.23 (d, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.60-1.95 (m, 4H).

Example 32**2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester**

Iodomethane (50 µL, 0.80 mmol) was added to 2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidine-1-carbothioic acid methylamide (181 mg, 0.54 mmol) in methanol (4 mL) and the resulting mixture was stirred at 75°C for 3h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with saturated sodium bicarbonate (aqueous, 30 mL), extracted with dichloromethane (3X20 mL). The combined organic phase was washed with brine (30

58
57

mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as yellow oil (0.19 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.73 (dd, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

5

Example 33

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-methyl-morpholine-4-carboximidothioic acid methyl ester

Iodomethane (50 µl, 0.80 mmol) was added to 3-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-morpholine-4-carbothioic acid methylamide (181 mg, 0.54 mmol) in methanol (4 mL) and the resulting mixture was stirred at 75°C for 3h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with saturated sodium bicarbonate (aqueous, 30 mL), extracted with dichloromethane (3X20 mL). The combined organic phase was washed with brine (30 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as yellow oil (0.19 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.73 (dd, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

10

15

Example 34

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-methylmorpholine-4-carboximidothioic acid methyl ester

Iodomethane (212 mg, 1.5 mmol) was added to a solution of 3-[3-(3-chloro-phenyl)[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-morpholine-4-carbothioic acid methylamide (313 mg, 0.92 mmol) in methanol (10 mL) and the mixture was stirred at 75°C for 3h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with saturated sodium bicarbonate (aqueous, 30 mL), extracted with dichloromethane (3X20 mL). The combined organic phase was washed with brine (30 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a white solid (248 mg, 76%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm) 8.08 (d, 1 H),

20

25

7.95 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 5.47 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.40-4.00 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Example 35

5 **3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(methylimino-methylsulfanyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-methylthiocarbonyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (796 mg, 1.82 mmol) and iodomethane (0.170 mL, 2.73 mmol) in methanol (11 mL) were heated at 75°C in a sealed vial for 2 hours. After
10 cooling, the mixture was concentrated and then the residue was dissolved with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated. Chromatography (silica gel, 25% ethyl acetate in hexanes) afforded the title compound (632 mg, 77%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.08 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.49 (m, 1H),
15 4.01 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (bs, 9H).

Example 36

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester

20 2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidine-1-carbothioic acid methylamide (676 mg, 2.0 mmol) was mixed with iodomethane (0.4 mL) in methanol (15 mL) in a sealed vial at 80 °C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated by rotavapor. The residue was basified with saturated sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried with MgSO₄ to give the title compound as a sticky pale-yellow oil (700
25 mg, 100 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.22 (m,s, 4H), 2.04 (s,m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.69 (m, 4H).

Example 37

60
59

**a) 4-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H
[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine**

Isonicotinic acid hydrazide (42.3 mg, 0.31 mmol) was added to 2-[5-(3-Chloro-phenyl)-
isoxazol-3-yl] N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (90mg, 0.26
5 mmol) in ethanol (1.5 mL). The mixture was stirred at 75°C for 12 h, and then diluted with
dichloromethane (8 mL). The organic phase was sequentially washed with water (4X10
mL) and brine (10 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*.

Chromatography (silica gel, 10% methanol in ethyl acetate) gave a yellow oil that was
trituated with 30% hexanes in diethyl ether to yield the title compound as an off-white
10 solid (50 mg). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.72 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.36
(m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.79 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.90-1.73
(m, 4H).

The following compounds were prepared in a similar manner :

15 **b) 3-[5-(3-Chlorophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-(5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-
yl)-morpholine**; yield 40.2 mg, 24%, yellow powder; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz):
3.37 (m, 1H); 3.59 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.97 (m, 1H); 4.08 (m, 2H); 4.32 (dd, J = 11.7
Hz, 3.3 Hz, 1H); 5.00 (m, 1H); 7.45 (t, J = 8 Hz, 7.56 (d, J = 8 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 4.8 Hz,
2H); 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.75 (br. s, 2H)

20 Enantiomers were separated using a Chiralpak AD 4.6 X 250 mm column, eluting with
iPrOH/0.05% Et₂NH at a flowrate of 1 mL/min, to yield 12.5 mg of enantiomer 1, Rt 7.39
min. and 12.7 mg of enantiomer 2, Rt 12.57 min.

25 **c) 3-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-cyclopropyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-
triazol-3-yl)morpholine**; yield 63.5mg, 27%, off white solid; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz):
9.07 (s, 1H) 8.71 (d of d, 1H), 8.16 (d of t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.41 (m, 3H),
6.83 (s, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.49 (m,
1H), 3.38 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.60 (m, 1H).

6A
60

Enantiomers were separated using a Chiralpak AD 4.6 X 250 mm column, eluting with iPrOH at a flowrate of 1 mL/min, to yield enantiomer 1 as an off-white solid, 14.4 mg, Rt 5.9 min. and enantiomer 2 as an off-white solid, 16.7 mg, Rt 23.7 min.

5

d) 3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine; yield 103.4mg, 43%, white solid; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.75 (d, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.19(t, 1H), 4.25(d, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.99 (t of d, 1H), 3.73(t of d, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.41(m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.62 (m, 1H).

10

e) 3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine; yield 85.0mg, 35%, white solid; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.90 (d, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.05 (d of t, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.25 (d of d, 1H), 4.08 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.40 (m, 1H).

15

f) 3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-[5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine; yield 73.2mg, 29%, off white solid; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.40 (d, 1H), 7.88 (d of d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.84(d, 1H), 6.65(s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.20 (d of d, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.36 (m, 1H).

20

g) 3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(2-methoxypyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine; yield 26.6m g, 5.8%, yellow oil; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.31 (d, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.95 (dt, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.02(s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.34 (m, 1H).

25

62
61

h) 3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine; yield 42.3mg, 9.6%, yellow oil; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.64 (br, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.94 (dt, 1H), 7.44 (m, 4H), 5.14 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.66 (s, 3H).

5

i) 3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine; yield 285mg, 63.9%, yellow oil; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.72 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.94 (dt, 1H), 7.82 (dq, 1H), 7.45 (m, 2H), 5.14 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.05 (m, 2H), , 3.75 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.38 (m, 1H).

10

j) 3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine; yield 40mg, 38%, off- white solid; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.08 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (m, 2H)

15

k) 3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine; yield 68mg, 14.3%, yellow oil; 90% pure by NMR; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.64 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.28 (m, 3H), 5.14 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.02(s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.34 (m, 1H).

20

l) 4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine; yield 103mg, 36.2 %, clear oil; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.02 (dt, 1H), 7.84 (dq, 2H), 7.21 (t, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.38 (m, 1H)

25

m) 3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine; yield 99.6mg, 37.3%, clear oil; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.78 (dd, 2H), 8.38 (t, 1H), 8.02 (dt, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.21 (t, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.37 (m, 1H).

n) 3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine; yield 5.6mg, 5%, yellow oil; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8.64 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.09 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)

Example 38

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine

Isonicotinic acid hydrazide (56.1 mg, 0.41 mmol) was added to 3-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-methyl-morpholine-4-carboximidothioic acid methyl ester (96 mg, 0.27 mmol) in ethanol. The resulting mixture was left stirring at 75°C for 12 h, and then diluted with dichloromethane (8 mL). The organic phase was sequentially washed with water (4X10 mL) and brine (10 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 10% methanol in ethyl acetate) gave a yellow oil that was triturated with 30% hexanes in diethyl ether to yield the title compound as an off-white solid (46 mg). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.76 (d, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (m, 2H).

Enantiomers were separated using a Chiralpak AD 4.6 X 250 mm column, eluting with iPrOH at a flowrate of 1 mL/min, to yield enantiomer 1 as a white solid, 9 mg, Rt 5.6 min. and enantiomer 2 as a white solid, 9 mg, Rt 9.9 min.

Example 39

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine

Pyridine (30 μ l) and 4-difluoromethoxy-benzoic acid hydrazide (57.9mg, 0.29 mmol) were added to a solution of 3-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-methyl-morpholine-4-carboximidothioic acid methyl ester (960mg, 0.27 mmol) in ethanol. The mixture was stirred at 75°C for 48 h, and then diluted with dichloromethane (8 mL). The organic phase was sequentially washed with water (4X10 mL) and brine (10 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 10% dichloromethane in ethyl acetate) yielded the title compound as clear oil (18mg). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.67 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (t, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (m, 2H).

65
64**Example 40****3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine**

Pyridine (30 μ l) and isonicotinic acid hydrazide (60 mg, 0.29 mmol) were added to 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-methylmorpholine-4-carboximidothioic acid methyl ester (101mg, 0.44 mmol) in ethanol, and the mixture was stirred at 75°C for 48 h, and the mixture was diluted with dichloromethane (8 mL). The organic phase was sequentially washed with water (4X10 mL) and brine (10 mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 10% dichloromethane in ethyl acetate) yielded the title compound as clear oil (40mg, 33%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.78 (d, 2 H), 8.03 (d, 1 H), 7.92 (dd, 1H), 7.63 (d, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.40 (t, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.14 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.39 (m, 1H).

Example 41**3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine**

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-N-methyl-morpholine-4-carboximidothioic acid methyl ester (100 mg, 0.28 mmol), 4-difluoromethoxy-benzoic acid hydrazide (60.2 mg, 0.30 mmol) and pyridine (4 drops) in ethanol (10 mL) were heated at 75°C for 24 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and then washed with water (5 times) and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography (silica gel, 1–2% methanol in dichloromethane) afforded the title compound (99.5 mg, 73%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.59 (t, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.36 (m, 1H).

Example 42

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(methylimino-methylsulfanyl-methyl)-

piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (211.6 mg, 0.47 mmol) and isonicotinic hydrazide (96.5 mg, 0.70 mmol) in ethanol (6 mL) were heated at 80°C for 24 hours. After cooling, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water (5 times) and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography (silica gel, 0–5% 2M methanolic ammonia in 1:1 ethyl acetate : dichloromethane) afforded the title compound (168.5 mg, 69%, colorless oil). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 1.43 (bs, 9H).

Example 43

2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine

Trifluoroacetic acid (1.5mL) was added to a solution of 3-[3-(3-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (164 mg, 0.31 mmol) in dichloromethane (3 mL) at 0°C and stirred for 2.5 hours. After the mixture was concentrated, the residue was diluted with dichloromethane and then washed with saturated sodium bicarbonate, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to afford the title compound (109 mg, 83 %, white foam solid). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.75 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (m, 3H).

Example 44

2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-methyl-1-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine

Formic acid (0.1 mL), formaldehyde (37 wt.% solution in water, 0.1 mL) and sodium
 5 cyanoborohydride (1.0 M in THF, 0.1 mL) were added to a solution of 2-[3-(3-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine (50.3 mg, 0.12 mmol) in methanol (0.8 mL) at room temperature. After stirring for 30 minutes, the mixture was diluted with water and extracted with chloroform (4 times), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography
 10 (silica gel, 1–5% 2M methanolic ammonia in dichloromethane) afforded the title compound (90%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

Example 45

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(methyylimino-methylsulfanyl-methyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (211.3 mg, 0.47 mmol), 4-difluoromethoxy-
 20 benzoic acid hydrazide (99.2 mg, 0.49 mmol) and pyridine (8 drops) in ethanol were heated at 75°C for three days. After cooling, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and then washed with water (5 times) and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography (silica gel, ethyl acetate : hexanes : dichloromethane 3:1:4 to 100% ethyl acetate) afforded the title compound.

Example 46

2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-piperazine

Trifluoroacetic acid (1.5mL) was added to a solution of 3-[3-(3-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester at 0°C and stirred for 2.5 hours. After the mixture was concentrated, the residue was diluted with dichloromethane and then washed with saturated sodium bicarbonate, dried over anhydrous sodium sulfate filtered, and concentrated. Chromatography (silica gel, 3-4% 2M methanolic ammonia in dichloromethane) afforded the titled compound (white solid, 31% yield over 2 steps). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.59 (t, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.63 (m, 5H), 3.39 (m, 1H), 3.20 (m, 3H).

Example 47

2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4-methyl-piperazine

Formic acid (0.1 mL), formaldehyde (37 wt.% in water, 0.1 mL) and sodium cyanoborohydride (1.0M in THF, 0.1 mL) were added to a solution of 2-[3-(3-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-piperazine (27.3 mg, 0.056 mmol) in methanol (0.8 mL) at room temperature. After stirring for 30 minutes, the mixture was diluted with water and extracted with chloroform (3 times), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography (silica gel, 1 – 3% methanol in dichloromethane) afforded the titled compound (57%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.59 (t, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

Example 48

2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-[5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]piperidine

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (70 mg, 0.2 mmol) was mixed with 4-difluoromethoxy-benzoic acid hydrazide

69
68

(40.4 mg, 0.2 mmol) in ethanol at 80 °C overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The dichloromethane layer was dried and purified by chromatography (ethyl acetate) to give the title compound (37 mg, 38%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.58 (t, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.70-2.30 (m, 6H).

Example 49

4-(5-{2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (70 mg, 0.2 mmol) was mixed with isonicotinic acid hydrazide (33.2 mg, 0.2 mmol) in ethanol at 80 °C overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The dichloromethane layer was dried and purified by chromatography (ethyl acetate) to give the title compound (34 mg, 40.3%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.74 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.70-2.30 (m, 6H).

Example 50

2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-[5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]piperidine

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (70 mg, 0.2 mmol) was mixed with 4-methoxy-benzoic acid hydrazide (33.2 mg, 0.2 mmol) in ethanol at 80 °C overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The dichloromethane layer was dried and purified by chromatography (ethyl acetate) to give the title compound (20.2 mg, 22.4%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 5.10 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.70-2.30 (m, 6H).

70
69**Example 51**

[4-(5-{2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]dimethylamine

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (70 mg, 0.2 mmol) was mixed with 4-methoxy-benzoic acid hydrazide (27.4 mg, 0.2 mmol) in ethanol at 80 °C overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. The dichloromethane layer was dried and purified by chromatography (ethyl acetate) to give the title compound (20.2 mg, 21.6%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.48 (m, 4H), 6.75 (d, 2H), 5.09 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.70-2.30 (m, 6H).

Enantiomers were separated using a Chiralpak AD 4.6 X 250 mm column, eluting with iPrOH at a flowrate of 2 mL/min, to yield enantiomer 1 as a white foam, 2.6 mg, Rt 6.3 min. and enantiomer 2 as a white foam, 2.6 mg, Rt 7.1 min.

Example 52

[4-(5-{2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzyl]-dimethyl-amine

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (49.9 mg, 0.1422 mmol) was mixed with 4-dimethylaminomethyl-benzoic acid hydrazide (30 mg, 0.156 mmol) in ethanol (1.2 mL) at 100 °C overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water x 3, purified by chromatography with (2~3 % 2M methanolic ammonia in chloroform) to give the title compound (9.2 mg, 13.5%) as an off-white solid. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (m, 4H), 5.11 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.48 (s plus m, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.60~2.20 (m, 6H).

Example 53

7A
70

{2-[4-(5-{2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-dimethyl-amine

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methyl-piperidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (85 mg, 0.242 mmol) was mixed with 4-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzoic acid hydrazide (75.7 mg, 0.339 mmol) in ethanol (1.2 mL) at 100 °C overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with water (x3), purified by chromatography (2~3 % 2M methanolic ammonia in chloroform) to give the title compound (32 mg, 26%) as a yellow sticky oil. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.60~2.30 (m, 6H).

Examples 54a and 54b

(R)-3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine and

(S) 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine

The two enantiomers were isolated from racemic 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine using chiral HPLC column (Chiralpak AD) with Hexane/Isopropanol (20 : 80); Enantiomer 1 has retention time of 7.5 minutes whereas Enantiomer 2 has retention time of 8.7 minutes.

Examples 55a and 55b

(R)-2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}piperidine

(S)-2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}piperidine

2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}piperidine was separated by Chiralpak AD (4.6 X 250) with

42
71

WO 2005/080386

PCT/US2005/005216

ethanol:isopropanol(1:1) at 1.0 mL/min flow rate to give two enantiomers 13.3 mg ($R_t = 14.2$ min) and 11.9 mg ($R_t = 18.7$ min).

23
72**Examples 56a and 56b**

(R)-4-(5-{2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

5 (S)-4-(5-{2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

The product was separated by Chiralpak AD (4.6 X 250) with ethanol:isopropanol (1:1) at 1.0 mL/min flow rate to give two enantiomers 9.5 mg ($R_t = 11.6$ min) and 10.8 mg ($R_t = 16.8$ min).

10 **Example 57**

5-Fluoronicotinohydrazide

Hydrazine monohydrate 98% (4.9mL, 101.1mmol) was added to a solution of ethyl 5-fluoronicotinate (1.71g, 10.1mmol) in EtOH (35mL) under argon. The reaction was allowed to stir at room temperature for five hours. The reaction was concentrated and
15 triturated with hexane to give the title compound (light yellow solid, 1.462g, 93%). ^1H NMR CD_3OD δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.01 (dm, 1H).

Example 58**2-Methylisonicotinohydrazide**

20 HOBt (950 mg, 6.99 mmol), and EDCI (1.34 g, 6.99 mmol) were added to a suspension of 2-chloro-6-methylisonicotinic acid (1 g, 5.83 mmol) in acetonitrile (15 ml) at room temperature. After 1 h a solution of hydrazine monohydrate (0.56 ml, 11.66 mmol) and cyclohexene (0.15 mL, 1.5 mmol) in acetonitrile (5 ml) was added drop-wise at 0°C. The mixture was stirred overnight and allowed to warm to room temperature. The solvent was
25 removed *in vacuo* and the residue was diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford 2-chloro-6-methylisonicotinohydrazide (yellow solid, 1.1g, used without further purification). A hydrogen filled balloon was attached to a flask containing 2-chloro-6-methylpyridine-4-carboxylic acid (1.12 g, 6.03 mmol), palladium 10 wt. % on activated

carbon (0.56 g), triethyl amine (3.4 ml) and ethanol (20 ml) and then stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtered through celite, washed with methanol and concentrated. The residue was triturated with dichloromethane and then filtered to afford 2-methylisonicotinohydrazide (light yellow solid, crude product used without further purification).

Example 59

2-Methoxyisonicotinohydrazide

HOBt (1.73 g, 12.79 mmol), and EDCI (2.45 g, 12.79 mmol) were added to a suspension of 2-chloro-6-methoxyisonicotinic acid (2 g, 10.66 mmol) in acetonitrile (25 mL) at room temperature. After 1 h a solution of hydrazine monohydrate (1.03 ml, 21.32 mmol) and cyclohexene (0.2 mL, 2.0 mmol) in acetonitrile (5 ml) was added drop-wise at 0°C. The mixture was stirred overnight and allowed to warm to room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford 2-chloro-6-methoxyisonicotinohydrazide (light yellow solid, 2.03 g, 95%). A hydrogen filled balloon was attached to a flask containing 2-chloro-6-methylpyridine-4-carboxylic acid (1.83 g, 9.07 mmol), palladium 10 wt. % on activated carbon (0.91 g), triethyl amine (5.5 ml) and ethanol (30 ml) and then stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was filtered through celite, washed with methanol and concentrated. The residue was triturated with dichloromethane and then filtered to afford 2-methoxyisonicotinohydrazide (light yellow solid, crude product used without further purification).

Example 60

3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methylmorpholine-4-carbothioamide

To a stirred solution of 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]morpholine (550 mg, 2.07 mol) in chloroform (8 mL) was added methyl isothiocyanate (227 mg, 3.1 mmol). The solution was stirred at room temperature overnight, concentrated and triturated with diethyl

25
74

ether to yield the title compound as (white solid, 608 mg, 86.7%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (s, 1H), 8.03 (dm, 1H), 7.5 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.24 (d, 3H).

5 **Example 61**

methyl 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methylmorpholine-4-carbimidothioate

To a solution of 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methylmorpholine-4-carbothioamid (608 mg, 1.79 mmol) in methanol (12 mL) was added CH₃I (224 μL, 3.59 mmol). The solution was heated to reflux for 1.5 h, then cooled to room temperature and
10 diluted with dichloromethane and washed with NaHCO₃ (aq). The aqueous phase was re-extracted with dichloromethane and the combined organics were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure to yield the title compound in quantitative yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (s, 1H), 8.04 (dm, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.65 (t,
15 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.93 (dt, 1H), 3.79 (dm, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.59 (tm, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Example 62

3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

20 3-Cyano-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (600 mg, 2.83 mmol) in methanol (20 mL) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (982 mg, 14.13 mmol) and sodium carbonate (1.498 g, 14.19 mmol) in deionized water (20 mL). The resulting solution was heated to reflux overnight, then cooled to room temperature and the methanol was removed *in vacuo*. The product was extracted two times with ethyl acetate, then a
25 third time after adding sodium chloride to saturate the aqueous phase. The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound (sticky off-white solid, 466.8 mg, 67 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.50 (s, 9H); 3.23 (td, J = 11 Hz, 3 Hz, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.81 (m, 2H); 4.58 (s, broad, 1H); 4.92 (s, broad, 1H).

75

Example 63**3-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4] oxadiazol-3-yl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester**

To a stirred solution of 3-(N-hydroxycarbamimidoyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (300 mg, 1.22 mmol), 3-chloro-benzoic acid (193.4 mg, 1.24 mmol) and HOBt (181.8 mg, 1.35 mmol) in dimethylformamide (4 mL) was added EDCI (236.8 mg, 1.24 mmol). The solution was stirred overnight at room temperature, then diluted with dichloromethane and washed with water. The aqueous phase was re-extracted with dichloromethane and the combined organics were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude intermediate was filtered through silica gel using 10% methanol in dichloromethane to remove trace HOBt. The eluent was concentrated under reduced pressure, then dissolved in dimethylformamide (3 mL) and heated to 130°C for 90 min. Removal of the solvent *in vacuo* yielded the title compound (300 mg, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.51 (s, 9H); 3.54 (m, 3H); 3.89 (m, 2H); 4.51 (m, 2H); 7.47 (m, 1H); 7.58 (m, 1H); 8.02 (m, 2H).

Example 64**3-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-morpholine**

A solution of trifluoroacetic acid (4 mL) in dichloromethane (2 mL) was added to a solution of 3-[5-(3-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (approx. 200 mg) in dichloromethane (2 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 30 min, then diluted with dichloromethane and a small volume of water. The aqueous phase was neutralized with solid sodium bicarbonate, then deionized water was added and the organic phase was separated. The aqueous phase was re-extracted with dichloromethane and the combined organics were dried, filtered and concentrated under reduced pressure to yield the title compound (144.9 mg, quantitative). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.10 (m, 2H); 3.72 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 4.18 (dd, J = 11 Hz, 3 Hz, 1H); 4.27 (dd, J = 8 Hz, 3 Hz, 1H); 7.49 (t, J = 8 Hz, 1H); 7.60 (m, 1H); 8.04 (m, 2H).

77
76**Example 65****3-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-morpholine-4-carbothioic acid methylamide**

5 To a stirred solution of 3-[5-(3-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-morpholine (184.8 mg, 0.696 mol) in chloroform (5 mL) was added methyl isothiocyanate (54.7 μ L, 0.800 mmol). The solution was stirred at room temperature overnight, diluted with dichloromethane and washed with water. The aqueous phase was re-extracted with dichloromethane and the combined organics were dried (Na_2SO_4) filtered and concentrated
10 under reduced pressure. The crude product was chromatographed in 60% ethyl acetate in hexanes to yield the title compound as off-white crystals. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.06 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H); 3.61 (quintet of d, $J = 12$ Hz, 3 Hz, 2H); 3.92 (m, 3H); 4.51 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 6.51 (s, broad, 2H); 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.92 (m, 1H); 8.01 (m, 1H).

15

Example 66**3-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-N-methyl-morpholine-4-carboximidothioc acid methyl ester**

To a solution of 3-[5-(3-chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-morpholine-4-carbothioic
20 acid methylamide (137.6 mg, 0.41 mmol) in methanol (3 mL) was added CH_3I (50.6 μ L, 0.82 mmol). The solution was heated to reflux for 1.5 h, then cooled to room temperature and diluted with dichloromethane and washed with NaHCO_3 (aq). The aqueous phase was re-extracted with dichloromethane and the combined organics were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to yield the title compound in
25 quantitative yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (s, 3H); 3.24 (s, 3H); 3.61 (quintuplet of d, $J = 12$ Hz, 3.3 Hz, 2H); 3.80 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 3.91 (m, 2H); 4.40 (dd, $J = 12$ Hz, 2 Hz, 1H); 5.46 (s, broad, 1H); 7.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 8.07 (m, 1H).

26
77**Example 67****tert-Butyl 3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate**

Isobutyl chloroformate (1.56 mL, 12.0 mmol) was added to a solution of morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-tert-butyl ester (2.528 g, 10.9 mmol) and triethylamine (3.8 mL, 27.3 mmol) in THF (35 mL) at 0°C and the mixture was stirred for 2 hours. 3-Iodo-N-hydroxybenzamidine (2.86 g, 10.9 mmol) was added and the mixture was stirred 1 h at room temperature, and the solvent was removed *in vacuo*. The acyclic ester intermediate was used without further purification. DMF (25 mL) was added and the mixture was heated at 120°C overnight. The product was extracted into ethyl acetate and the organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 10-20% ethyl acetate in hexane) yielded the title compound (light yellow oil, 3.0403 g, 61%) which appeared as a mixture of rotomers in the NMR. ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 8.44 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 5.41 (br s, 0.5H), 5.24 (br s, 0.5H), 4.52 (br s, 1H), 3.9 (m, 3H), 3.6 (t, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.53 (s, 4.5H), 1.46 (s, 4.5H).

Example 68**3-[3-(3-Iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine**

A solution of trifluoroacetic acid (9.6 mL) in dichloromethane (25 mL) was added to a solution tert-butyl 3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate (3.04g, 6.05 mmol) in dichloromethane (30 mL) and the mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated to dryness. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with sodium hydroxide (1N aqueous, 15 mL). The organic phase was washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. Chromatography (silica gel, 5% 2M methanolic ammonia in dichloromethane) yielded the title compound (yellow oil, 2.1599g, 91%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.86-3.99 (m, 2H), 3.74 (t, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.05 (t, 1H).

29
78**Example 69****3-[3-(3-Iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-N-methylmorpholine-4-carbothioamide**

5 Methyl isothiocyanate (575 mg, 7.86 mmol) was added to 3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine (2.16 g, 6.05 mmol) in CHCl_3 (50 mL) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 7h and left at room temperature weekend. The mixture was concentrated *in vacuo* and the isolated residue was triturated with diethyl ether in hexanes to isolate the title compound (yellow oil, 2.6g, 100%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.03 (d, 3H).

Example 70**Methyl 3-[3-(3-Iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-N-methylmorpholine-4-carbimidothioate**

15 Iodomethane (0.11 mL, 1.74 mmol) was added to 3-[3-(3-Iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-N-methylmorpholine-4-carbothioamide (465 mg, 1.08 mmol) in methanol (5 mL) and the resulting mixture was stirred at 75°C for 4h. The mixture was cooled to room temperature, concentrated *in vacuo*, diluted with saturated sodium bicarbonate (aqueous), extracted with dichloromethane. The combined organic phase was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as yellow oil (460 mg, 96%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.44 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.36 (dm, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.65-3.86 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Example 71**2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

A solution of 2-formyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.2 g, 21.1 mmol) (Available from PharmaCore, Inc., 4180 Mendenhall Oaks Parkway, Suite 160, High Point, NC 27265, USA or synthesized according to procedure by Beak et. al. J. Org. Chem. 1993, 58, 1109) in dry pyridine (8 mL) was added to an ice-cold solution of hydroxylamine

80
79

hydrochloride (1.90 g, 27.4 mmol) in dry pyridine (25 mL). The solution was stirred at room temperature overnight. Water (500 mL) was added and the solution was extracted with dichloromethane (3x200 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dry DMF (50 mL) and heated to 40 °C. A solution of *N*-chlorosuccinimide (3.10 g, 23.2 mmol) in dry DMF (30 mL) was added and the reaction was stirred at 40 °C for 1.5 h and then at room temperature overnight. A further 844 mg (6.3 mmol) of *N*-chlorosuccinimide was added and the reaction was stirred at 40 °C for 1.5 h. The reaction mixture was allowed to cool and was diluted with diethyl ether (500 mL) and washed with water (3x300 mL) followed by brine (100 mL). The organic layer was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dry dichloromethane (30 mL) and added to an ice-cold solution of 1-Chloro-3-ethynyl-benzene and triethylamine in dry dichloromethane (25 mL). The reaction was stirred overnight at room temperature and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (300 mL) and washed with water (3x100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (heptane:ethyl acetate 8:1-4:1) to give the title compound (3.48 g, 48%) as an oil which solidified on standing. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rotamers) δ (ppm): 1.10-1.69 (m, 9H); 1.71-2.44 (m, 4H); 3.34-3.68 (m, 2H); 4.90-5.10 (m, 1H); 6.40-6.55 (m, 1H); 7.37 (bs, 2H); 7.67 (m, 1H); 7.72 (bs, 1H).

Example 72

5-(3-Chloro-phenyl)-3-pyrrolidin-2-yl-isoxazole

2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.45 g, 9.9 mmol) was dissolved in dichloromethane (15 mL) and trifluoroacetic acid (15 mL) was added. The solution was stirred at room temperature for 1h and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (200 mL) and washed with 1 M aqueous NaOH (200 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x100 mL) and the combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100

81
80

mL), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (2.12 g, 86 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.88 (m, 3H); 2.1 (s, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 4.32 (dd, 1H); 6.51 (s, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.72 (s, 1H).

5 **Example 73**

2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carbothioic acid methylamide

Methylisothiocyanate (329 mg, 4.5 mmol) was added to 5-(3-chloro-phenyl)-3-pyrrolidin-2-yl-isoxazole (746 mg, 3.0 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) at room temperature. The reaction was stirred overnight and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by
10 flash chromatography using a gradient of 20-80% ethyl acetate in heptane to give the title compound (580 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.21 (m, 3H); 2.37 (m, 1H); 3.11 (d, 3H); 3.79 (m, 2H); 5.53 (bs, 1H); 6.57 (s, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.73 (m, 1H).

15 **Example 74**

2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carbothioic acid cyclopropylamide

Cyclopropylisothiocyanate (446 mg, 4.5 mmol) was added to 5-(3-chloro-phenyl)-3-pyrrolidin-2-yl-isoxazole (746 mg, 3.0 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) at room
20 temperature. The reaction was stirred overnight and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography using a gradient of 20-80% ethyl acetate in heptane to give the title compound (585 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.55 (m, 2H); 0.83 (m, 2H); 2.20 (m, 3H); 2.39 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.80 (m, 2H); 5.45 (bs, 1H); 5.87 (bs, 1H); 6.65 (bs, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.64 (m, 1H); 7.75 (bs, 1H).

25

Example 75

2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-methyl-pyrrolidine-1-carboximidothioic acid methyl ester

26
81

A suspension of 2-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carbothioic acid methylamide (520 mg, 1.61 mmol) and methyl iodide (344 mg, 2.42 mmol) in dry methanol (10 mL) was heated by single-node microwave irradiation in a sealed vessel at 110 °C for 15 min. After cooling, the resulting solution was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL) and extracted with dichloromethane (3x70 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as an oil (533 mg, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.00 (m, 3H); 2.12 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 3.23 (s, 3H); 3.63 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 5.39 (m, 1H); 6.39 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.72 (bs, 1H).

Example 76

a) 2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-cyclopropyl-pyrrolidine-1-carboximidothioic acid methyl ester

A suspension of 2-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidine-1-carbothioic acid cyclopropylamide (546 mg, 1.57 mmol) and methyl iodide (335 mg, 2.36 mmol) in dry methanol (10 mL) was heated by single-node microwave irradiation in a sealed vessel at 75 °C for 2h. After cooling, the resulting solution was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (40 mL) and extracted with dichloromethane (3x50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as an oil (563 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.51 (m, 1H); 0.60 (m, 1H); 0.69 (m, 2H); 1.96 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.29 (m, 1H); 2.33 (m, 3H); 3.10 (m, 1H); 3.59 (m, 1H); 3.66 (m, 1H); 5.28 (m, 1H); 6.37 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.61 (m, 1H); 7.70 (bs, 1H).

The following compounds were prepared in a similar manner :

b) 4-[5-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-morpholine; yield 24 mg, 23%, off-white solid; ¹H

83
82

NMR CDCl₃ (500 MHz): 8.54 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.54 (dd, 1H), 4.06 (ddd, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.99 (m, 1H), 0.52 (m, 1H)

5

c) 4-[5-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-morpholine; yield 41 mg, 34%, light-yellow solid; ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz): 8.38 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.41 (t, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.19 (m, 2H)

10

d) 3-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine; yield 72 mg, 64%, off-white solid; ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz): 8.84 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.01 (dt, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.42 (dd, 1H), 3.90 (dt, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (ddd, 1H), 2.56 (dddd, 1H), 2.24 (m, 3H)

15

e) 4-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine; yield 75 mg, 68%, off-white solid; ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz): 8.69 (dd, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.58 (dd, 1H), 4.11 (dt, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.47 (m, 1H)

20

Example 77

4-(5-{2-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

25

A suspension of 2-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-methyl-pyrrolidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (61 mg, 0.18 mmol), isonicotinic acid hydrazide (43.2 mg, 0.32 mmol) and pyridine (18 mg, 0.23 mmol) in ethanol (3 mL) was heated by single-

3A
83

node microwave irradiation in a sealed vial at 130 °C. After cooling, the solvent was evaporated and the residue was purified by reversed-phase HPLC using a linear gradient of acetonitrile in 0.15% aqueous trifluoroacetic acid. A second purification by reversed-phase HPLC using a linear gradient of acetonitrile in 0.1 M aqueous ammonium acetate to gave the title compound (18.5 mg, 25%) as a white solid after freeze-drying. ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz) δ (ppm): 8.71 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.42 (dd, 1H), 3.91 (dt, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (ddd, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.23 (m, 3H)

Example 78

10 3-(5-{2-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl}-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

A suspension of 2-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-N-cyclopropyl-pyrrolidine-1-carboximidothioic acid methyl ester (76 mg, 0.21 mmol), nicotinic acid hydrazide (43.2 mg, 0.32 mmol) and pyridine (18 mg, 0.23 mmol) in 2.5 ml of 2-propanol was heated by single-node microwave irradiation in a sealed vial at 150 °C. After cooling, the solvent was evaporated and the residue was purified by reversed-phase HPLC using a linear gradient of acetonitrile in 0.1 M aqueous ammonium acetate to give the title compound (50.3 mg, 55%) as an off-white solid after freeze-drying. ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz) δ (ppm): 9.00 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.13 (dt, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.58 (dd, 1H), 4.11 (dt, 1H), 3.65 (ddd, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.98 (m, 1H), 0.44 (m, 1H).

Example 79

a) 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine

25 Isonicotinic acid hydrazide (155.5 mg, 1.13 mmol) was added to methyl 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-methylmorpholine-4-carbimidothioate (200 mg, 0.567 mmol) in isopropanol (4 mL). The mixture was stirred at 85-95°C overnight, and then diluted with dichloromethane (8 mL). The organic phase was sequentially washed with water and brine, dried, filtered and concentrated *in vacuo*. Trituration with diethyl ether

85
84

yielded the title compound (white solid, 212mg, 88%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.76 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 5.2 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.42 (m, 1H).

5 The following compounds were prepared in a similar manner :

b) 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine; yield 89.3mg, 87.4% white solid; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.89 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 5.2 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.46 (m, 1H)

c) 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-[5-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine; yield 78.9mg, 71.4% white solid; ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.1 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.94 (tm, 1H), 5.18 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (dm, 1H), 3.41 (m, 1H)

Pharmacology

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), Balazs, *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 by means of an assay that measures the mobilization of intracellular calcium, [Ca²⁺]_i in cells expressing mGluR5.

For FLIPR analysis, cells expressing human mGluR5d as described in WO97/05252 were seeded on collagen coated clear bottom 96-well plates with black sides and analysis of [Ca²⁺]_i mobilization was done 24 h after seeding.

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 as described in WO97/05252 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 receptors were incubated with [3H] myo-inositol overnight, washed three
15 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 collected and neutralized, and
20 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 as described in WO97/05252 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. 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
30 assays were performed in a buffer containing 127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 0.7

87
86

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 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.

88
87

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
 potassium 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,
 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.
 Mucosa-to-skin esophagostomies are formed and the dogs are allowed to recover
 25 completely 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 (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) is introduced through the
 30 esophagostomy to measure gastric, lower esophageal sphincter (LES) and esophageal
 pressures. The assembly is perfused with water using a low-compliance manometric

perfusion pump (Dentsleeve, 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.

- 5 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% peptone, 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
10 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
15 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-
20 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.

Abbreviations

- | | |
|---------|---|
| BSA | Bovine Serum Albumin |
| 25 CCD | Charge Coupled Device |
| CRC | Concentration Response Curve |
| DHPG | 3,5-dihydroxyphenylglycine; |
| EDTA | Ethylene Diamine Tetraacetic Acid |
| FLIPR | Fluorometric Imaging Plate reader |
| 30 GHEK | GLAST-containing Human Embryonic Kidney |
| GLAST | glutamate/aspartate transporter |

HEPES 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (buffer)
IP₃ inositol triphosphate

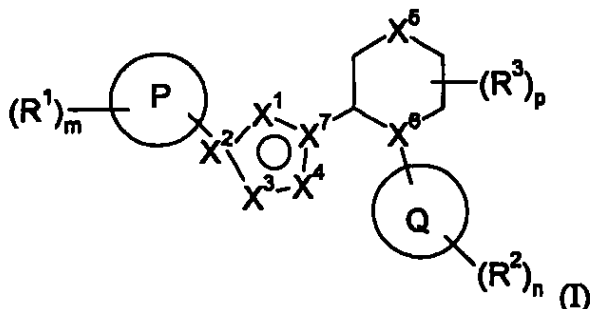
Results

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

Compound	FLIPR IC ₅₀
3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazole-5-yl]4-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl}morpholine	199 nM
4-(5-{2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazole-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)pyridine	40 nM

CLAIMS

1. A compound according to formula I



5 wherein

P is selected from aryl and heteroaryl;

R^1 is attached to P via a carbon atom on ring P and is selected from the group consisting of hydroxy, halo, nitro, C_{1-6} alkylhalo, OC_{1-6} alkylhalo, C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, OC_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, OC_{2-6} alkynyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, OC_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, OC_{0-6} alkylaryl, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CNR^5)OR^5$, C_{1-6} alkylOR⁵, OC_{2-6} alkylOR⁵, C_{1-6} alkyl(CO)R⁵, OC_{1-6} alkyl(CO)R⁵, C_{0-6} alkylCO₂R⁵, OC_{1-6} alkylCO₂R⁵, C_{0-6} alkylcyano, OC_{2-6} alkylcyano, C_{0-6} alkylNR⁵R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵R⁶, C_{1-6} alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC_{1-6} alkyl(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkylSR⁵, OC_{2-6} alkylSR⁵, C_{0-6} alkyl(SO)R⁵, OC_{2-6} alkyl(SO)R⁵, C_{0-6} alkylSO₂R⁵, OC_{2-6} alkylSO₂R⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(SO₂)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} alkylNR⁵(CO)OR⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

20 X^1 is selected from the group consisting of: N, NR⁴ and CR⁴;

X^2 is selected from the group consisting of: C and N;

X^3 is selected from the group consisting of: CR⁴, N and O;

X^4 is selected from the group consisting of: CR⁴, N, NR⁴ and O;

X⁷ is selected from the group consisting of: C and N;

wherein any C₁₋₆alkyl, aryl, or heteroaryl defined under R¹, R² and R³ may be substituted by one or more A;

$\text{alkyl}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alkyl}(\text{SO})\text{R}^5$, $\text{OC}_{2-6}\text{alkyl}(\text{SO})\text{R}^5$ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^5 and R^6 are independently selected from, H, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{cycloalkyl}$ and aryl ;

m is selected from 0, 1, 2, 3 or 4;

5 n is selected from 0, 1, 2, 3 or 4;

p is selected from 0, 1, 2, 3 or 4; and

a salt or hydrate thereof,

with the proviso that the compound is not:

4,4'-(1,2-piperazinediyl)di-antipyrine;

10 4,4'-(1,2-piperazinediyl)di-antipyrine dihydrochloride; or

4,4'-(1,2-piperazinediyl)di-antipyrine dipicrate;

2. A compound according to claim 1 wherein m is selected from 1, 2, 3 or 4

3. A compound according to claim 1 wherein X^7 is C.

15 4. A compound according to claim 1 wherein X^5 is selected from the group consisting of $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$, NR^4 , O, S, SO and SO_2 .

5. A compound according to claim 1 wherein X^3 is selected from the group consisting of N and O.

6. A compound according to claim 1 wherein P is aryl.

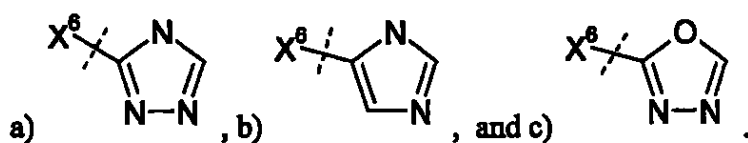
7. A compound according to claim 6 wherein P is phenyl.

20 8. A compound according to claim 7 wherein m is selected from the group consisting of 1 and 2.

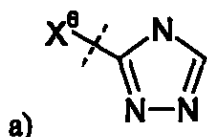
9. A compound according to claim 1 wherein R^1 is selected from the group consisting of: halo, $\text{C}_{1-6}\text{alkylhalo}$, $\text{OC}_{1-6}\text{alkylhalo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{OC}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkylOR}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alkylcyano}$, $\text{C}_{0-6}\text{alkylNR}^5\text{R}^6$.

9A
93

10. A compound according to claim 9 wherein R^1 is selected from the group consisting of: Cl, F, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 , and CN.
11. A compound according to claim 1 wherein X^2 is C.
12. A compound according to claim 11 wherein X^1 is N or CR^4 .
- 5 13. A compound according to claim 12 wherein when X^3 is O, X^4 is N and when X^3 is N, X^4 is O.
14. A compound according to claim 1 wherein X^2 is N.
15. A compound according to claim 14 wherein X^1 is N.
16. A compound according to claim 15 wherein X^3 is N and X^4 is N or CR^4 .
- 10 17. A compound according to claim 1 wherein X^6 is N.
18. A compound according to claim 12 wherein X^5 is selected from the group consisting of a bond, CR^4R^4 , NR^4 and O.
19. A compound according to claim 13 wherein X^5 is selected from the group consisting of a bond, O and NR^4 .
- 15 20. A compound according to claim 16 wherein X^5 is selected from the group consisting of O and CR^4 .
21. A compound according to claim 1 wherein R^4 is selected from the group consisting of: hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylhalo and halo.
22. A compound according to claim 1 wherein Q is heteroaryl.
- 20 23. A compound according to claim 1 wherein Q is selected from the group consisting of:



24. A compound according to claim 23 wherein Q is

25
74

25. A compound according to claim 1 wherein R² and R³ are independently selected from the group consisting of: C₁₋₆alkylhalo, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₀₋₆alkylaryl and C₀₋₆alkylheteroaryl.

26. A compound according to claim 1 wherein A is selected from the group consisting of: hydrogen, hydroxyl, halo, C₀₋₆alkylcyano, C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo.

27. A compound according to claim 1 selected from:

4-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine

3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine

2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-methyl-1-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperazine

96
95

- 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-piperazine
- 5 2-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-1-[5-(4-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4-methyl-piperazine
- 2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}piperidine
- 4-(5-{2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine
- 10 2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-[5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]piperidine
- [4-(5-{2-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]dimethylamine
- 15 [4-(5-{2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-benzyl]-dimethyl-amine
- {2-[4-(5-{2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-dimethyl-amine
- (R)-3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine
- 20 (S) 3-[3-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine
- (R)-2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}piperidine
- 25 (S)-2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}piperidine

(R)-4-(5-{2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

(S)-4-(5-{2-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

5 4-[5-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-morpholine,

4-[5-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridin-2-yl]-morpholine,

10 3-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

4-(5-{2-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-(5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-morpholine,

15 3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-cyclopropyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,

3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,

20 3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,

3-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-4-[5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-morpholine,

3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(2-methoxypyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,

25 3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,

93
97

3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,

3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,

5 3-[3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,

4-[5-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine,

10 3-[3-(3-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,

3-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]-4-[5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,

3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)morpholine,

15 3-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-[5-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]morpholine,

3-(5-{2-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl}-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine, and

20 4-(5-{2-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]pyrrolidin-1-yl}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine.

28. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 26, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluent, excipients and/or inert carrier.

29. The pharmaceutical composition according to claim 28, for use in the treatment of
25 mGluR 5 mediated disorders.

30. The compound according to any one of claims 1 to 27, for use in therapy.

31. The compound according to any one of claims 1 to 27, for use in treatment of mGluR 5 mediated disorders.

32. Use of the compound according to any one of claims 1 to 27, in the manufacture of a medicament for the treatment of mGluR 5 mediated disorders.

5 33. A method of treatment of mGluR 5 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 27.

34. The method according to claim 33, for use in treatment of neurological disorders.

35. The method according to claim 33, for use in treatment of psychiatric disorders.

10 36. The method according to claim 33, for use in treatment of chronic and acute pain disorders.

37. The method according to claim 33, for use in treatment of gastrointestinal disorders.

38. A method for inhibiting activation of mGluR 5 receptors, comprising treating a cell containing said receptor with an effective amount of the compound according to claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/0 05216

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/14 A61K31/4545 A61P25/00 A61K31/5377 A61K31/496
C07D401/14

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

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
Y	WO 03/029210 A (MERCK & CO. INC; COSFORD, NICHOLAS, D; ROPPE, JEFFREY; CHEN, CHIXU; SM) 10 April 2003 (2003-04-10) page 1, line 9 - line 16; claims 1,24	1-38
P, Y	WO 2004/014902 A (ASTRAZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; STE) 19 February 2004 (2004-02-19) page 25, line 28 - page 26, line 28; claims 1,9 page 14, lines 24,25	1-38
A	DATABASE CAOLD CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1958, XP002330110 Database accession no. CA52:17236I RN 103509-77-9, 103509-78-0, 114327-44-5 -/-	1

☒ 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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2005

Date of mailing of the international search report

10/06/2005

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) 340-3018

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/005216

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
	& MONATSCH., vol. 89, 1958, pages 83-87,	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/005216

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:
Although claims 33-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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:

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.:

Remark on Protest

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

103
102

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/005216

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
WO 2004014902	A	19-02-2004	AU 2003264018 A1	25-02-2004
			CA 2495179 A1	19-02-2004
			WO 2004014902 A2	19-02-2004
			US 2004106607 A1	03-06-2004

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To.
FOLEY & LARDNER LLP
Washington Harbour, Suite 500
Attn. Bent, Stephen A.
3000 K Street, N. W.
Washington DC 20007-5143
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

9/9/05

(PCT Rule 44.1)

USP/NO
Demand

Date of mailing
(day/month/year)

10/06/2005

Applicant's or agent's file reference

085747-0516

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/005216

International filing date
(day/month/year)

17/02/2005

Applicant

ASTRAZENECA AB

Docketed

8/9/05

Out of Demand

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

Federico Bonomelli

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, 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.

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.

106
105

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged,
- (ii) the claim is cancelled,
- (iii) the claim is new,
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged"
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 16, 16 and 17; new claims 20 and 21 added"

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

147
106

Rta EL ORGANISMO DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

PCT

A

FOLEY & LARDNER LLP
Washington Harbour, Suite 500
Att BENT, Stephen A
3000 K Street, N W
Washington, DC 20007-5143
Estados Unidos de América

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL Y DEL INFORME
ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL O DE LA DECLARACIÓN

(regla PCT N° 44 1)

	Fecha de envío (día/mes/año) 10 06 2005
Referencia del Solicitante o Agente 085747-0516	PROCEDER Ver abajo, puntos 1 y 4
Referencia Internacional PCT/US 2005/005216	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 17 02 2005
Solicitante ASTRAZENECA AB	

1 ☒ Se notifica al solicitante de la confección del Informe de Búsqueda Internacional y de la opinión escrita del organismo de búsqueda internacional y de que se los envía adjunto a la presente

Presentación de modificaciones y una declaración, según artículo 19:
El solicitante puede modificar por su propia voluntad las reivindicaciones de la solicitud internacional (ver regla 46)

¿Hasta cuando se pueden presentar las modificaciones?
El plazo para la presentación de tales modificaciones es usualmente de dos meses a partir del envío del Informe de Búsqueda Internacional, otros detalles se pueden obtener de las instrucciones de la hoja adjunta

¿Dónde se deben presentar las modificaciones?
Directamente en la Oficina Internacional de la WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Ginebra 20 Suiza, Telefax N° (41-22) 740 14 35

Instrucciones más detalladas se pueden obtener en las instrucciones de la hoja adjunta

2 ☐ Se notifica al solicitante de que no se confecciona un Informe de Búsqueda Internacional y de que, según el artículo 17(2)a, se adjunta la declaración a la presente

3 ☐ Acerca de la objeción contra el pago de una tasa adicional (tasas adicionales) según la regla 40 2, se notifica al solicitante que

☐ la objeción y la resolución han sido enviadas desde aquí a la Oficina Internacional, junto con su solicitud de envío del texto, así como el requerimiento del solicitante a los organismos designados de impulsar la objeción y la resolución,

☐ No existe todavía ninguna resolución acerca de la objeción, el solicitante será informado en cuanto se tome una resolución

4 **Recordatorios**
Brevemente tras el transcurso de 18 meses a partir de la fecha de prondad la Oficina Internacional publicará la solicitud internacional. Si el solicitante quiere impedir o postergar la publicación, debe presentar en la Oficina Internacional, según la regla 90^{ma} 1 a 90^{ma} 3, antes de concluir las preparaciones técnicas para la publicación internacional, una declaración acerca del desistimiento de la solicitud internacional o de la reivindicación de prondad

El solicitante puede presentar en la Oficina Internacional una posición informal acerca del informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional. La Oficina Internacional remite una copia de esta posición a todos los organismos designados en tanto no esté o recién hubiera sido confeccionado un Examen Preliminar Internacional. Tal posición también se haría pública, pero solo después de transcurrir 30 meses a partir de la fecha de prondad

Cuando el solicitante desea postergar en hasta 30 meses (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prondad el ingreso en la fase nacional, debe presentar una solicitud de Examen Preliminar Internacional dentro de los 19 meses a partir de la fecha de prondad, de otra manera, para ingresar en la etapa de la fase nacional, el solicitante debe llevar a cabo, dentro de los 20 meses a partir de la fecha de prondad, las gestiones prescrtas por estos organismos

En otros organismos designados también es válido el plazo de 30 meses (o algún plazo más largo) cuando no se presenta tal solicitud en el plazo de 19 meses

Ver anexo del formulario PCT/IB/301 Indicaciones precisas de los plazos válidos en los organismos individuales se exhiben en PCT Applicants Guide, Volumen II, capítulo nacional, así como el sito de Internet de WIPO

Nombre y Dirección Postal del ISA Oficina de Patentes Europea, P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Federico Bonomelli
--	---

Formulario PCT/ISA/220 (enero 2004)

(Ver instrucciones en hoja adjunta)

Estas instrucciones son indicaciones básicas para la presentación de modificaciones según el artículo 19. Estas observaciones se basan sobre los requisitos del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes (PCT), del reglamento de aplicación y de las normas administrativas del mismo. Ante diferencias entre estas observaciones y los textos mencionados anteriormente son decisivos los últimos. Otros detalles se pueden obtener en el Manual PCT para solicitantes, una publicación de la WIPO.

Las expresiones "artículo", "regla" y "párrafo" empleados en estas instrucciones se refieren siempre a las disposiciones del Tratado PCT, al reglamento de aplicación PCT o a las normas administrativas PCT.

INSTRUCCIONES PARA MODIFICACIONES SEGÚN ARTÍCULO 19

Luego de recibir el Informe de Búsqueda Internacional, el solicitante tiene la posibilidad de modificar una vez las reivindicaciones de la solicitud internacional. Sin embargo, se debe hacer notar que, dado que todas las partes de la solicitud internacional (reivindicaciones, descripción y figuras) pueden ser modificados durante el Examen Preliminar Internacional, no existe usualmente la necesidad de presentar modificaciones de las reivindicaciones según el artículo 19, excepto cuando el solicitante desea la publicación de estas reivindicaciones o presenta algún otro motivo para la modificación de las reivindicaciones de su publicación internacional, por ejemplo, a los fines de una protección provisoria. También se debe tomar en consideración que una protección provisoria se puede obtener solo en algunos estados.

¿Que partes de una solicitud internacional pueden ser modificadas?

En el marco del artículo 19 solo pueden ser modificadas las reivindicaciones.

En la fase internacional, según el artículo 34, las reivindicaciones también pueden ser modificadas (o nuevamente modificadas) ante el organismo encargado del examen preliminar internacional. Según el artículo 34, la descripción y las figuras solo pueden ser modificadas ante el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional.

Al ingresar en la fase nacional, según el artículo 28 o, en casos dados, el artículo 41, pueden ser modificadas todas las partes de la solicitud internacional.

¿Hasta cuando se pueden presentar modificaciones?

Dentro de los dos meses a partir del envío del informe de búsqueda internacional o dentro de dieciséis meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde. No obstante, las modificaciones son consideradas como válidas cuando son enviadas a la Oficina Internacional luego del plazo establecido pero antes de la conclusión de las preparaciones técnicas para la publicación internacional (regla 48.1).

¿Dónde no se deben presentar las modificaciones?

Las modificaciones solo pueden ser presentadas ante la Oficina Internacional y no en la Oficina de Ingreso o en el organismo de búsquedas internacionales (regla 46.2).

En caso de presentarse o haber presentado una solicitud de Examen Preliminar Internacional, ver abajo.

¿En que forma pueden ser llevadas a cabo modificaciones?

Una modificación puede proceder en la versión presentada mediante la eliminación de una o varias reivindicaciones, mediante el agregado de una o varias reivindicaciones nuevas o mediante modificaciones del texto de una o varias reivindicaciones.

Se debe presentar una hoja de reemplazo por cada hoja de reivindicaciones que, como consecuencia de una o varias modificaciones, se diferencia de la presentada originalmente.

Todas las reivindicaciones que aparecen una hoja de reemplazo deben estar numeradas con cifras arábigas. Así, cuando se elimina una reivindicación, las demás no deben ser numeradas nuevamente. En el caso de una nueva numeración, las reivindicaciones deben ser numeradas en forma sucesiva (normas administrativas, ítem 205b)).

Las modificaciones deben estar redactadas en el idioma en que fue publicada la solicitud internacional.

¿Qué documentos deben acompañar a las modificaciones?

Escrito adjunto (ítem 205b)):

Las modificaciones se deben presentar con un escrito adjunto.

El escrito adjunto no se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas. No se debe confundir con "aclaración según artículo 19(1)" (Ver abajo, "aclaración según artículo 19(1)").

El escrito adjunto puede estar redactado, a elección del solicitante, en idioma inglés o francés. En solicitudes internacionales vertidas en idioma inglés, el escrito adjunto debe estar redactado asimismo en idioma inglés y en las solicitudes internacionales redactadas en idioma francés en idioma francés.

109

108

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220 (continuación)

En el escrito adjunto deben estar indicadas las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión presentada y las reivindicaciones modificadas. Así, para cada reivindicación de la solicitud internacional deben estar indicadas (indicaciones equivalentes para reivindicaciones distintas pueden estar aunadas), en particular, si:

- i) la reivindicación no está modificada,
- ii) la reivindicación fue eliminada,
- iii) la reivindicación es nueva
- iv) la reivindicación reemplaza a una o a varias reivindicaciones de la versión presentada,
- v) la reivindicación se origina en la división de una reivindicación de la versión presentada;

A continuación se indican ejemplos de cómo se deben aclarar modificaciones en el escrito adjunto:

- 1- [cuando en lugar de 48 reivindicaciones originales, luego de la modificación de algunas reivindicaciones existen 51 reivindicaciones]
"Las reivindicaciones 1 a 29, 31, 32, 34, 35, 37 a 48 son reemplazadas por reivindicaciones modificadas con la misma numeración, las reivindicaciones 30, 33 y 36 quedan sin modificar, las reivindicaciones 49 a 51 están agregadas "
- 2- [cuando en lugar de 15 reivindicaciones originales, luego de la modificación de todas las reivindicaciones existen 11 reivindicaciones]
"Las reivindicaciones modificadas 1 a 11 están en lugar de las reivindicaciones 1 a 15"
- 3- [cuando originalmente existen 14 reivindicaciones y las modificaciones consisten en la eliminación de algunas reivindicaciones y el agregado de nuevas reivindicaciones]
"Las reivindicaciones 1 a 6 y 14 están sin modificar, las reivindicaciones 7 a 13 son eliminadas, se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17 "O" se eliminan las reivindicaciones 7 a 13; se agregan nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17, todas las demás reivindicaciones quedan sin modificar "
- 4- [cuando se llevan a cabo distintos tipos de modificaciones]
"Reivindicaciones 1 a 10 sin modificar, reivindicaciones 11 a 13, 18 y 19 eliminadas, reivindicaciones 14, 15 y 16 reemplazadas por la nueva reivindicación 14, reivindicación 17 dividida en las nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17, nuevas reivindicaciones 20 y 21 agregadas "

"Declaración según artículo 19(1)" (Regla 46.4)

A las modificaciones se puede agregar una declaración mediante la cual se explican las modificaciones y se exponen sus consecuencias sobre la descripción y los dibujos (los que, según el artículo 19(1), no pueden ser modificados)

La declaración se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas

La misma debe estar redactada en el idioma en que se publica la solicitud internacional.

La misma debe ser breve y no debe comprender más de 500 palabras cuando está redactada o traducida al idioma inglés

La declaración no se debe confundir con el escrito adjunto que indica las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión original y las reivindicaciones modificadas, y no reemplaza al último. Se la debe presentar en una hoja separada y caracterizar como tal en el título, con preferencia, mediante las palabras

"Aclaración según artículo 29(1)"

La declaración no debe contener manifestaciones desmerecedoras acerca del informe de búsqueda internacional o del significado de las publicaciones mencionadas en este informe. Solo se puede hacer referencia a publicaciones indicadas en el informe de búsqueda internacional que se relacionan con una reivindicación determinada, en el contexto de una modificación de esta reivindicación

"Aclaración según artículo 19(1)" (Regla 46.4)

A las modificaciones se puede agregar una aclaración mediante la cual se explican las modificaciones y se exponen sus consecuencias sobre la descripción y los dibujos (los que, según el artículo 19(1), no pueden ser modificados)

La aclaración se publica junto con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas

La misma debe estar redactada en el idioma en que se publica la solicitud internacional

La misma debe ser corta y no debe comprender más de 500 palabras cuando está redactada o traducida al idioma inglés

La aclaración no se debe confundir con el escrito adjunto que indica las diferencias existentes entre las reivindicaciones de la versión original y las reivindicaciones modificadas, y no reemplaza al último. Se la debe presentar en una hoja separada y caracterizar como tal en el título, con preferencia, mediante las palabras

"Aclaración según artículo 29(1)"

La aclaración no debe contener manifestaciones desmerecedoras acerca del informe de búsqueda internacional o del significado de las publicaciones mencionadas en este informe. Solo se puede hacer referencia a publicaciones indicadas en el informe de búsqueda internacional que se relacionan con una reivindicación determinada, en el contexto de una modificación de esta reivindicación

Consecuencias de una solicitud de examen preliminar internacional ya presentada

Cuando en el momento de la presentación de modificaciones según el artículo 19 ya se presentó una solicitud de examen preliminar internacional, el solicitante debería presentar al mismo tiempo, en su propio interés, junto con la presentación de las modificaciones ante la Oficina Internacional, una copia de las modificaciones ante el organismo encargado del examen preliminar internacional (ver regla 62.2 a), primera frase)

Consecuencias de las modificaciones con respecto a la traducción de la solicitud internacional al ingresar en la fase nacional

Se hace notar al solicitante que, al ingresar en la fase nacional, posible o adicionalmente a la traducción de las reivindicaciones en la versión original, se debe enviar una traducción de las reivindicaciones modificadas según el artículo 19 a los organismos designados / seleccionados

* Otros detalles acerca de las exigencias del organismo designado / seleccionado, buscar en el tomo II del manual PCT para solicitantes

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 085747-0516	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No. PCT/US2005/005216	International filing date (day/month/year) 17/02/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/02/2004
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 5 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. 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.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 085747-0516	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5 abajo	
Referencia Internacional PCT/US 2005/005216	Fecha de presentación Internacional 17.02.2005	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 18.02.2004
*Solicitante ASTRAZENECA AB		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende, en total, 5 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este informe.

1 Fundamentos del Informe

a Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

b ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1.

2 ☒ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3 ☐ La invención carece de uniformidad (ver campo III).

4 Con respecto al título,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue.

5 Con respecto al resumen,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6 Con respecto a las ilustraciones

a Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura Nº

☐ sugiere el solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/US 2005/005200

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones

- 1 ☒ Reivindicaciones N°
a pesar de que las reivindicaciones 8 – 11 se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda fue llevada a cabo y se basó sobre los efectos indicados del compuesto/composición
- 2 ☐ Reivindicaciones N°
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente
- 3 ☐ Reivindicaciones N°
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en conformidad con la segunda y la tercera frase de la regla 6 4(a)

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber

- 1 ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables
- 2 ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional
- 3 ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°
- 4 ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones, la misma está cubierta por las reivindicaciones N°

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones

- 1 ☒ Reivindicaciones N°
a pesar de que las reivindicaciones 8 – 11 se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda fue llevada a cabo y se basó sobre los efectos indicados del compuesto/composición
- 2 ☐ Reivindicaciones N°
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente
- 3 ☐ Reivindicaciones N°
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acoranza con la segunda y la tercera frase de la regla 6 4(a)

Campo III Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber

- 1 ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables
- 2 ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional
- 3 ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°
- 4 ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones, la misma está cubierta por las reivindicaciones N°

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/US 2005/005200

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD IPC7 C07D413/14 A61K31/4545 A61P25/00 A61K31/5377 A61K31/496 C07D401/14 Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) IPC 7 C07D Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requiendo, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
Y	WO 03/029210 A (MERCK & CO INC, COSFORD, NICHOLAS, D, ROPPE, JEFFREY, CHEN, CHIXU, SM) 10 de abril de 2003 (2003 04 10) página 1, renglón 9 – renglón 16, reivindicaciones 1, 24	1 – 38
P, Y	WO 2004/014902 A (ASTRAZENECA AB, NPS PHARMACEUTICALS, INC, WENSBO, DAVID, XIN, TAO, STE) 19 de febrero de 2004 (2004 02 19) página 25, renglón 28 – página 26, renglón 28, reivindicaciones 1, 9, página 14, renglones 24 - 25	1 – 38
A	DATABASE CALOD, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 1968, XP002330110 Database accession no CA52 17236I RN 103509-77-9, 103509-78-0, 114327-44-5 & MONATSCG, vol 89, 1958, páginas 83 – 87	1
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "&" publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
01 de junio de 2005		10.06.2005
Nombre y Código Postal del 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		Funcionario Apoderado Seymour, L

Formulario PCT/ISA/210 (hoja 2) (enero 2004)

444
113

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional
PCT/US 2005/005216

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de la publicación
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
WO	2004014902	A	19 02.2004	AU	2003264018	A1	25.02 2004
				CA	2495179	A1	19.02 2004
				WO	2004014902	A2	19.02.2004
				US	2004106607	A1	03.06.2004

445
 114

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 1 de septiembre de 2005**
(01.09.2005)
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2005/080386 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes: C07D 413/14, A61K 31/4545, A61P 25/00, A61K 31/5377, 31/496, C07D 401/14**
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/US2005/005216**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 17 de febrero de 2005**
(17.02.2005)
 (25) **Idioma de la presentación: inglés**
 (26) **Idioma de la publicación: inglés**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
 60/545,292 de 18 de febrero de 2004 (18.02.2004) US
 (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE). NPS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 383 Colorow Drive, Salt Lake City, UT 84108 (US).**
 (72) **Inventor; y**
 (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): ARORA, Jalaj [CA/CA]; 34 Alona Avenue, Cambridge, Ontario N3C 3Y5 (CA). EDWARDS, L uise [CA/CA]; NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). ISAAC Methvin [CA/CA]; NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). KERS, Annika [SE/SE]; AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). STAAF, Karin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). SLASSI, Abdelmalik [CA/CA]; NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). STEFANAC Tomislav [CA/CA]; NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). WENSBO, David [SE/SE]; AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Sodertälje (SE). XIN, Tao [CA/CA]; 10 Comoq Avenue, Woodbridge, Ontario L4H 2B1 (CA). HOLM, Björn [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).**
 (81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): 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.**

- (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

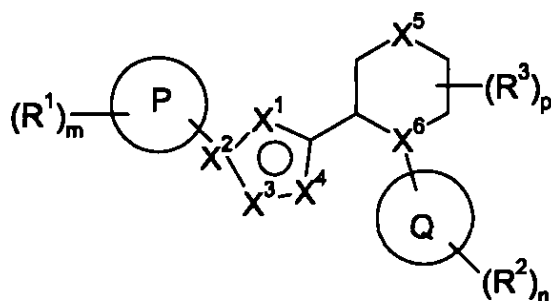
Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations”) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

- (54) **Título:** COMPUESTOS POLIHETEROCÍCLICOS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO

- (57) **Resumen**



(I)

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de la fórmula I, en donde P, Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, R¹, R², R³, m, n, y p tienen los valores definidos en la fórmula I, o sus sales o hidratos, procesos para su preparación y nuevos intermediarios usados en su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso terapéutico de los mismos.

WO 2005/080386

PCT/US2005/005216

**COMPUESTOS POLIHETEROCÍCLICOS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con una nueva clase de compuestos, con formulaciones 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 y con nuevos intermediarios preparados en los mismos.

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 guanililo ciclasa; 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, sobre la base de la homología de secuencia de aminoácidos, en los sistemas de mensajeros secundarios utilizados por los receptores, y en sus características farmacológicas. Los mGluR del Grupo I comprenden 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 del 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: 365 (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 particularmente los receptores de glutamato metabotrópicos del Grupo I cumplen funciones en diversos procesos fisiopatológicos agudos y crónicos, y en trastornos que afectan el CNS. Estos incluyen accidente cerebrovascular, trauma cefálico, lesiones anóxicas e isquémicas, hipoglucemia, epilepsia, trastornos neurodegenerativos 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 mGluR del Grupo I se podrían utilizar con fines terapéuticos en afecciones caracterizadas por una excitación excesiva inducida por glutamato de las neuronas del CNS, específicamente como agentes neuroprotectores, analgésicos o anticonvulsivantes.

Avances recientes en la dilucidación de las funciones neurofisiológicas de los receptores de glutamato metabotrópicos en general y del Grupo I en particular,

han establecido a estos receptores como blancos prometedores de drogas en las terapias de trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, y trastornos agudos y crónicos de dolor.

Trastornos gastrointestinales

El esfínter esofágico inferior (LES) es proclive a relajarse de forma intermitente. Como consecuencia de ello, los fluidos estomacales pueden ingresar en el esófago dado que la barrera mecánica no funciona en esos momentos, a esta condición se la denomina "reflujo GI."

El trastorno de reflujo gastrointestinal (GERD) es la enfermedad del tracto gastrointestinal superior más común. Los tratamientos farmacológicos procuran reducir la secreción gástrica ácida o a neutralizar el ácido en el esófago. Se considera que el mecanismo principal subyacente del reflujo GI. depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, p. et. *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535*, han demostrado que los episodios de reflujo se producen los períodos de relajación del esfínter esofágico inferior (TLESR), es decir, la relajación que no se produce por tragar. También se ha demostrado que la secreción gástrica ácida suele ser normal en paciente con GERD.

Se supone que los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención pueden ser útiles para inhibir la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (TLERS) y, por consiguiente, para tratar el trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD).

La expresión relajación transitoria del esfínter esofágico inferior ("TLESR") se define en el presente de acuerdo con 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.

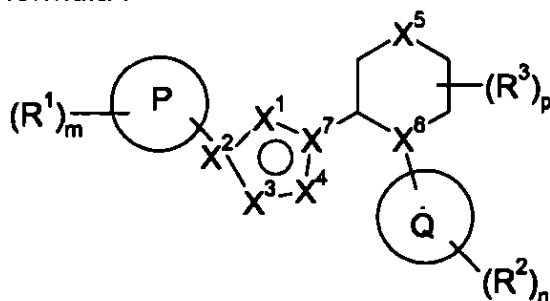
La expresión "reflujo G.I." se define en el presente como el fluido proveniente del estómago que puede pasar al esófago debido a que, en esos momentos, se pierde temporariamente la barrera mecánica.

La expresión trastorno de reflujo gastroesofágico ("GERD") se define en el presente de acuerdo con *van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol. 14, pp. 759-774.*

Debido a su importancia fisiológica y fisiopatológica, persiste la necesidad de contar con nuevos agonistas y antagonistas potentes de los mGluR con una gran selectividad por los subtipos de los mGluR, en particular los subtipos del receptor que pertenecen al Grupo I.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto de la invención se provee un compuesto de acuerdo con la fórmula I



Fórmula I

en donde

P se selecciona entre arilo y heteroarilo;

R¹ se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P y se selecciona entre el grupo formado por : hidroxilo, halo, nitro, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, OC₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, OC₂₋

alquino, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, OC_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilarilo, OC_{0-6} alquilarilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CNR^5)OR^5$, C_{1-6} alquil OR^5 , OC_{2-6} alquil OR^5 , C_{1-6} alquil $(CO)R^5$, OC_{1-6} alquil $(CO)R^5$, C_{0-6} alquil CO_2R^5 , OC_{1-6} alquil CO_2R^5 , C_{0-6} alquilciano, OC_{2-6} alquilciano, C_{0-6} alquil NR^5R^6 , OC_{2-6} alquil NR^5R^6 , C_{1-6} alquil $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} alquil $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} alquil $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} alquil $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} alquil $NR^5(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} alquil SR^5 , OC_{2-6} alquil SR^5 , C_{0-6} alquil $(SO)R^5$, OC_{2-6} alquil $(SO)R^5$, C_{0-6} alquil SO_2R^5 , OC_{2-6} alquil SO_2R^5 , C_{0-6} alquil $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} alquil $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} alquil $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} alquil $NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6} alquil $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} alquil $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} alquil $NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6} alquil $NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por: N, NR^4 y CR^4 ;

X^2 se selecciona entre el grupo formado por: C y N;

X^3 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 , N y O;

X^4 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 , N, NR^4 y O;

X^5 se selecciona entre el grupo formado por: un enlace, CR^4R^4 , NR^4 , O, S, SO y SO_2 ;

X^6 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 y N;

X^7 se selecciona entre el grupo formado por: C y N;

R^4 se selecciona en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{0-6} alquilciano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquil $(SO)C_{0-4}$ alquilo, C_{1-4} alquil $(SO_2)C_{0-4}$ alquilo, $(SO)C_{0-4}$ alquilo, $(SO_2)C_{0-4}$ alquilo, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquil OR^5 y C_{0-4} alquil NR^5R^6 ,

Q se selecciona del grupo formado por heterocicloalquilo y heteroarilo;

R^2 y R^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por: hidroxil, C_{0-6} alquilciano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{1-6} alquilocicloalquilo, C_{0-6} alquilheterocicloalquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{0-6} alquilarilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, $(CO)OC_{1-4}$ alquilo, C_{0-4} alquil(S) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵, C_{0-4} alquilNR⁵R⁶ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre C, N, O y S, y dicho anillo opcionalmente puede fusionarse con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N y O y en donde dicho anillo y dicho anillo fusionado pueden sustituirse con uno o más A;

en donde cualquier C_{1-6} alquilo, arilo, o heteroarilo definido bajo R^1 , R^2 y R^3 puede sustituirse con uno o más A;

A se selecciona entre el grupo formado por: hidrógeno, hidroxil, halo, nitro, oxo, C_{0-6} alquilciano, C_{0-4} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilhalo, OC_{1-6} alquilhalo, C_{2-6} alquenilo, C_{0-3} alquilarilo, C_{0-6} alquilOR⁵, OC_{2-6} alquilOR⁵, C_{0-6} alquilSR⁵, OC_{2-6} alquilSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC_{2-6} alquilciano, OC_{1-6} alquilCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC_{1-6} alquil(CO)R⁵, C_{1-6} alquil(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C_{0-6} NR⁵R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵R⁶, C_{0-6} alquil(CO)NR⁵R⁶, OC_{1-6} alquil(CO)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, C_{1-6} alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alquil(SO₂)R⁵, C_{0-6} alquil(SO₂)R⁵, C_{0-6} alquil(SO)R⁵, OC_{2-6} alquil(SO)R⁵ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma

independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre, H, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y arilo;

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

p se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4; y

una sal o hidrato del mismo.

En un aspecto adicional de la invención se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de la fórmula I y un diluyente aceptable para uso farmacéutico, excipientes y/o un vehículo inerte.

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

En un aspecto adicional de la invención se provee el compuesto de la fórmula I para usar 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.

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 la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad, así como el tratamiento de trastornos de la alimentación inhibiendo la ingesta excesiva de alimentos y la obesidad resultante y las complicaciones asociadas

con la misma.

En otro aspecto de la invención se proveen procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I y los intermediarios usados en su preparación.

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen en mayor detalle a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proveer compuestos que presentan actividad en los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs), especialmente en los receptores mGluR5.

A continuación figuran las definiciones de diversos términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones para describir la presente invención.

Para mayor claridad debe entenderse que cuando en esta memoria descriptiva un grupo es calificado con la expresión 'definido precedentemente', 'según se ha definido' 'antes definido' dicho grupo abarca la definición que se presenta en primer término y la más amplia así como todas y cada una de las demás definiciones para dicho grupo.

Para mayor claridad debe entenderse que en esta memoria descriptiva 'C₁₋₆' significa un grupo carbono que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En forma similar 'C₁₋₃' significa un grupo carbono que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono

Cuando el subíndice es el número entero 0 (cero) el grupo al cual se refiere el subíndice indica que el grupo está ausente.

Los grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y pueden ser, sin carácter taxativo, 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.

alquilo 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 indique de otro modo, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado cíclico saturado, opcionalmente sustituido. El término "C₃₋₇cicloalquilo" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "alcoxi" incluye grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada. C₁₋₃alcoxi puede ser, sin carácter taxativo metoxi, etoxi, n-propoxi o i-propoxi.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "enlace o ligadura" puede ser un enlace o ligadura saturada o insaturada.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "halo" y "halógeno" puede ser fluoro, cloro, bromo o iodo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "alquilhalo" significa un grupo alquilo según se ha definido, que es sustituido con halo según se ha definido. El término "C₁₋₆alquilhalo" puede incluir, sin carácter taxativo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o bromopropilo. El término "OC₁₋₆alquilhalo" puede incluir, sin carácter taxativo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada. El término "C₂₋₆alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo con entre 2 y 6 átomos de carbono y una o dos enlaces dobles, y puede ser, sin carácter taxativo vinilo, alilo, propenilo, i-propenilo, butenilo, i-butenilo, crotilo, pentenilo, i-pentenilo y

hexenilo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada. El término C_{2-6} alquinilo con entre 2 y 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples, y puede ser, sin carácter taxativo etinilo, propargilo, butinilo, i-butinilo, pentinilo, i-pentinilo y hexinilo.

En esta memoria descriptiva salvo que se indique de otro modo el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo aromático insaturado. Ejemplos y valores adecuados del término "arilo" son fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo y indenilo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado en forma independiente entre N, O o S. Ejemplos de "heteroarilo" pueden ser, pero sin carácter taxativo, tiofeno, tienilo, piridilo, tiazolilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolonilo, oxazolonilo, tiazolonilo, tetrazolilo y tiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, tetrahidrotriazolopindilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, piridonilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, piridilo, imidazopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo y purinilo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "alquilarilo", "alquilheteroarilo" y "alquilocicloalquilo" se refiere a un sustituyente que está unido a través del grupo alquilo a un grupo arilo, heteroarilo y

cicloalquilo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado cíclico saturado, opcionalmente sustituido en donde uno o más de los átomos de carbono se reemplazan con heteroátomo. El término "heterocicloalquilo" incluye sin carácter taxativo pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo el término "anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre C, N, O o S", incluye anillos aromáticos y heteroaromáticos así como anillos carbocíclicos y heterocíclicos, que pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Ejemplos de tales anillos pueden ser, pero sin carácter taxativo, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahydropiranoilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclohexenilo.

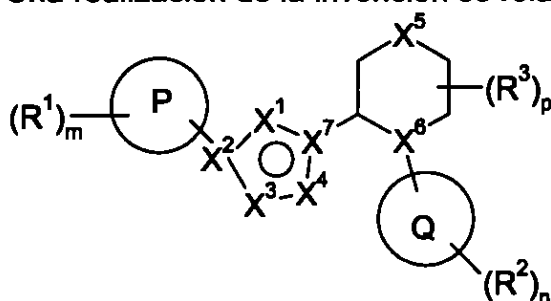
En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término " $=NR^5$ " y " $=NOR^5$ " incluyen grupos imino y oximo que tienen un sustituyente R^5 y pueden ser, o ser parte de , grupos que incluyen, sin carácter taxativo iminoalquilo, iminohidroxi, iminoalcoxi, amidina, hidroxiamidina y alcoxiamidina. Cuando el subíndice es el número entero 0 (cero) el grupo al cual se refiere el subíndice, indica que el grupo está ausente, es decir que hay un enlace directo entre los grupos.

En esta memoria descriptiva salvo que se indique de otro modo el término

"anillos fusionados" se refiere a dos anillos que comparten 2 átomos comunes.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "puente" significa un fragmento molecular, que contiene uno o más átomos, o un enlace, que conecta dos átomos remotos en un anillo, formando de este modo sistemas ya sea bi o tricíclicos.

Una realización de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I



Fórmula I

en donde

P se selecciona entre arilo y heteroarilo;

R¹ se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P y se selecciona entre el grupo formado por : hidroxilo, halo, nitro, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, OC₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, OC₂₋₆alquinilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, OC₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, OC₀₋₆alquilarilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CNR⁵)OR⁵, C₁₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₀₋₆alquilCO₂R⁵, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, C₀₋₆alquilciano, OC₂₋₆alquilciano, C₀₋₆alquilNR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵, C₀₋₆alquilSO₂R⁵, OC₂₋₆alquilSO₂R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋

$_{6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^5OR^6 , $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por: N, NR^4 y CR^4 ;

X^2 se selecciona entre el grupo formado por: C y N;

X^3 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 , N y O;

X^4 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 , N, NR^4 y O;

X^5 se selecciona entre el grupo formado por: un enlace, CR^4R^4 , NR^4 , O, S, SO y SO_2 ;

X^6 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 y N;

X^7 se selecciona entre el grupo formado por: C y N;

R^4 se selecciona en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, hidroxí, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilciano}$, oxo, $=\text{NR}^5$, $=\text{NOR}^5$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilhalo}$, halo, $\text{C}_{3-7}\text{cicloalquilo}$, $\text{O}(\text{CO})\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilOR}^5$ y $\text{C}_{0-4}\text{alquilNR}^5\text{R}^6$;

Q se selecciona del grupo formado por heterocicloalquilo y heteroarilo;

R^2 y R^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por: hidroxí, $\text{C}_{0-6}\text{alquilciano}$, oxo, $=\text{NR}^5$, $=\text{NOR}^5$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilhalo}$, halo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilcicloalquilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterocicloalquilo}$, $\text{OC}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{OC}_{0-6}\text{alquilarilo}$, $\text{O}(\text{CO})\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $(\text{CO})\text{OC}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{0-4}\text{alquil}(\text{S})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $(\text{SO})\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilOR}^5$, $\text{C}_{0-4}\text{alquilNR}^5\text{R}^6$ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados

en forma independiente entre C, N, O y S, y dicho anillo opcionalmente puede fusionarse con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N y O y en donde dicho anillo y dicho anillo fusionado pueden sustituirse con uno o más A;

en donde cualquier C₁₋₆alquilo, ariilo, o heteroarilo definido bajo R¹, R² y R³ puede sustituirse con uno o más A;

A se selecciona entre el grupo formado por: hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, oxo, C₀₋₆alquilciano, C₀₋₄alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₂₋₆alquenilo, C₀₋₃alquilarilo, C₀₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₀₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆alquilciano, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C₀₋₆NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₀₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, C₁₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)R⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre, H, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y ariilo;

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

p se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4; y

una sal o hidrato del mismo.

Otra realización la invención se relaciona con los compuestos:

4-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,
 3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina,
 3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-morfolina,
 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina,
 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-morfolina,
 ter-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazin-1-carboxílico,
 2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazina,
 2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metil-1-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazina,
 ter-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperazin-1-carboxílico,
 2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperazina,
 2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-metil-piperazina,
 2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina,
 4-(5-{2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-

triazol-3-il)piridina,

2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-[5-(4-metoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-

triazol-3-il]piperidina,

[4-(5-{2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-

triazol-3-il)fenil]dimetilamina,

[4-(5-{2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-il}-4-metil-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)-benzil]-dimetil-amina,

{2-[4-(5-{2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-il}-4-metil-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)-fenoxi]-etil}-dimetil-amina,

(R)-3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina,

(S) 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina,

(R)-2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-

metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina,

(S)-2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-

metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina,

(R)-4-(5-{2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-

1,2,4-triazol-3-il)piridina,

(S)-4-(5-{2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-

1,2,4-triazol-3-il)piridina,

4-[5-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-ciclopropil-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-il]-morfolina,

4-[5-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-il]-morfolina,

3-(5-(2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-
 [1,2,4]triazol-3-il)-piridina,
 4-(5-(2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-ciclopropil-4H-
 [1,2,4]triazol-3-il)-piridina,
 3-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadioazol-3-il]-4-(5-piridin-4-il-4H-
 [1,2,4]triazol-3-il)-morfolina,
 3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4- ciclopropil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-
 triazol-3-il)morfolina,
 3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4- ciclopropilo -5-piridin-4-il-4H-1,2,4-
 triazol-3-il)morfolina,
 3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-
 3-il)morfolina,
 3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-4H-
 [1,2,4]triazol-3-il]-morfolina,
 3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-metil-
 4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,
 3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(2-metilpiridin-4-il)-4-metil-
 4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,
 3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-
 4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,
 3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-
 triazol-3-il]morfolina,
 3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-2-il-4H-1,2,4-
 triazol-3-il)morfolina,
 4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[3-(3-iodofenil)-

1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolina,

3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina,

3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-[5-(2-metilpiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,

3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina, y

3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-4-[5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina.

Esta invención se relaciona con compuestos policíclicos de la fórmula 1 con una variable P. En realizaciones de la invención P es arilo. En realizaciones específicas de la invención P es fenilo.

En realizaciones de la invención m es 1 o 2.

En realizaciones específicas de la invención P es fenilo con uno o dos sustituyentes R¹. En más realizaciones específicas de la invención, cuando hay un sustituyente R¹ el sustituyente está ubicado en la posición 3 del fenilo en relación a X². En otras realizaciones específicas de la invención cuando hay dos sustituyentes R¹, los sustituyentes están ubicados a las posiciones 2 y 5 del fenilo, en relación a X².

En otra realización de la invención R¹ se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, halo, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilOR⁵, C₀₋₆alquilciano, C₀₋₆alquilNR⁵R⁶. En aún otra realización de la invención R¹ se selecciona entre el grupo formado por Cl, F, Me, OMe, CF₃, OCF₃, y CN. En aún otra realización de la invención R¹ es Cl.

En realizaciones de la invención X⁷ es C. En otras realizaciones de la invención

X^2 es C. En realizaciones preferidas de la invención al menos uno de X^2 y X^7 es C.

En otra realización de la invención X^3 se selecciona entre N y O.

La invención también se relaciona con compuestos de la fórmula I en donde X^2 es C. Entre las realizaciones de la invención se incluyen aquéllas donde X^1 es N o CR^4 . En una realización adicional de la invención cuando X^3 es O, X^4 es N y cuando X^3 es N, X^4 es O.

En otra realización de la invención X^2 es N. En una realización adicional de la invención X^1 es N. En otra realización adicional de la invención X^3 es N y X^4 son N o CR^4 .

En otra realización de la invención X^5 se selecciona entre el grupo formado por CR^4R^4 , NR^4 , O, S, SO y SO_2 . En una realización adicional de la invención X^5 se selecciona entre el grupo formado por CR^4R^4 , NR^4 y O. En aún otra realización adicional de la invención X^5 se selecciona entre el grupo formado por O y NR^4 .

En particular entre las realizaciones de la invención se incluyen aquéllas donde el anillo que contiene X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se selecciona de modo que el anillo formado sea un anillo tetrazol, triazol, oxadiazol, oxazol, isoxazol, o imidazol. Preferentemente el anillo es tetrazol, oxadiazol o isoxazol.

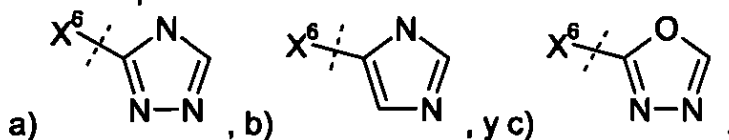
En realizaciones de la invención X^6 es N. Otras realizaciones de la invención X^5 se selecciona entre O y NR^4 . En aún otras realizaciones de la invención X^5 se selecciona entre CR^4R^4 .

En realizaciones específicas de la invención cuando el anillo que contiene X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es tetrazol, X^6 es N y X^5 es CR^4R^4 . En otra realización particular de la invención cuando el anillo que contiene X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se selecciona entre,

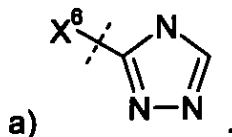
oxadiazol y isoxazol, X^6 es N y X^5 se selecciona entre O y NR^4 .

En otra realización de la invención R^4 y $R^{4'}$ se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por: hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilhalo y halo.

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula 1 que tienen un anillo Q. Entre las realizaciones de la invención se incluyen aquéllas donde Q es heteroarilo. En realizaciones preferidas Q se selecciona entre el grupo formado por:



En una realización más preferida de la invención el anillo Q es



Entre las realizaciones de la invención se incluyen aquéllas donde R^1 y R^2 se seleccionan entre el grupo formado por: hidrógeno, C_{1-4} alquilhalo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilarilo y C_{0-6} alquilheteroarilo.

En aún otra realización de la invención cualquier variable C_{1-6} alquilo, arilo, o heteroarilo definida bajo R^1 , R^2 y R^3 puede sustituirse con uno o más sustituyentes A. En particular entre las realizaciones de la invención se incluyen aquéllas donde A se selecciona entre el grupo formado por: hidrógeno, hidroxilo, halo, C_{0-6} alquilciano, C_{1-6} alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilhalo, OC_{1-6} alquilhalo.

Las realizaciones de la invención incluyen formas de sal de los compuestos de la fórmula I. Las sales para usar en composiciones farmacéuticas serán sales

aceptables para uso farmacéutico, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de la fórmula I.

Una sal aceptable para uso farmacéutico de los compuestos de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida, por ejemplo un ácido inorgánico u orgánico. Además, una sal aceptable para uso farmacéutico de los compuestos de la invención es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalino térreo una sal con una base orgánica.

Otras sales y métodos aceptables para uso farmacéutico para preparar estas sales puede encontrarse en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Co.) 1990.

Algunos compuestos de la fórmula I pueden tener centros quirales y/o centros geométricos isoméricos (E- y Z- isómeros), y debe entenderse que la invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereómeros y geométricos.

La invención también se relaciona con cualquier y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

La invención también se relaciona con formas hidrato y solvato de los compuestos de la fórmula I.

Composición farmacéutica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la fórmula I o sales, solvatos o sales solvatadas del mismo, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes y/o vehículos inertes aceptables para uso farmacéutico.

La composición puede ser una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como tabletas, pildoras, jarabes, polvos, gránulos o cápsulas, para

inyecciones parenterales (que incluyen intravenosas, subcutáneas, intramusculares, intravasculares o de infusión), como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como un ungüento, parche o crema o para una administración rectal como un supositorio.

En general, las composiciones anteriores pueden prepararse de manera convencional utilizando uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos inertes aceptables en términos farmacéuticos.

Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la fórmula I en el tratamiento de un mamífero, incluido el hombre, comprenden aproximadamente entre 0,01 y 250 mg/kg de peso corporal para una administración peroral y aproximadamente entre 0,001 y 250 mg/kg de peso corporal para una administración parenteral.

La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía en un amplio rango y dependerá de diversos factores, como por ejemplo, la indicación particular, la gravedad de la enfermedad a tratar, la vía de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente y el compuesto específico que se empleará, y será determinada por el médico.

Uso médico

Se ha encontrado que los compuestos acordes con la presente invención presentan un mayor grado de potencia y selectividad para los subtipos individuales de los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR). Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean de utilidad para el tratamiento de las condiciones asociadas con la activación excitatoria del mGluR5 y para la inhibición de daños neuronales causadas por una activación excitatoria de un mGluR5. Los compuestos se pueden utilizar

para producir un efecto inhibidor sobre el mGluR5 en mamíferos, incluido el hombre.

EL receptor mGluR del Grupo I, que incluyen el mGluR5, presenta una gran expresión en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean adecuados para el tratamiento de los trastornos mediados por el receptor mGluR5, como por ejemplo trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, los trastornos gastrointestinales y los trastornos agudos y crónicos del dolor.

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 la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad, así como el tratamiento de trastornos de la alimentación inhibiendo la ingesta excesiva de alimentos y la obesidad resultante y las complicaciones asociadas con la misma.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, según se ha definido, para su uso en terapia.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, según se ha definido, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el mGluR5.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, según se ha definido, para su uso en el o tratamiento de mal de Alzheimer demencia senil, demencia inducida por SIDA, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Corea de Huntington, migraña, epilepsia, esquizofrenia, depresión, ansiedad, ansiedad aguda, trastornos oftalmológicos como por ejemplo retinopatías, retinopatías diabéticas, glaucoma, trastornos auditivos neuropáticos, como por

ejemplo, tinnitus, neuropatías inducidas por quimioterapia, neuralgia postherpética y neuralgia trigeminal, tolerancia, dependencia, Fragilidad del cromosoma X, autismo, retardo mental, esquizofrenia y Síndrome de Down.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, según se ha definido, para su uso en el tratamiento del dolor relacionado con migraña, dolor inflamatorio, trastornos de dolor neuropático como por ejemplo neuropatías diabéticas, artritis y enfermedades reumatoideas, dolores lumbares, dolor pos-operatorio y dolor asociado con condiciones diversas que incluyen la angina, cólicos renales o biliares, menstruación, migraña y gota.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I según se ha definido, para su uso en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, traumatismo de cráneo, lesiones anóxicas e isquémicas, hipoglucemia, enfermedades cardiovasculares y epilepsia.

La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula I, según se ha definido, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR del Grupo I y cualquiera de los trastornos mencionados.

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

Otra forma de realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para la elaboración de un medicamento para inhibir la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, para el tratamiento del GERD, para la prevención del reflujo G.I., para el tratamiento de la regurgitación, del asma, la laringitis, las enfermedades del pulmón y para la

gestión ante la imposibilidad de lograrlo.

Otra forma más de realización de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos de la función gastrointestinal, como por ejemplo, la dispepsia. Otro aspecto más de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de síndrome de intestino irritable (IBS), como el IBS con constipación, IBS con diarrea o IBS con movimiento intestinal alternativo.

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 la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad, así como el tratamiento de trastornos de la alimentación inhibiendo la ingesta excesiva de alimentos y la obesidad resultante y las complicaciones asociadas con la misma.

La invención también provee un método de tratamiento de trastornos mediados por el mGluR5 y cualquiera de los trastornos mencionados, en un paciente afectado, o en riesgo de contraer dicha condición, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, según se ha definido.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de un trastorno particular varía necesariamente según el huésped tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad en tratamiento.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" incluye tratamiento así como prevención, salvo que se indique expresamente lo

contrario. Los términos "terapéutico" y "para uso terapéutico" se deben interpretar en forma acorde.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se indique lo contrario, los términos "antagonista" e "inhibidor" significa un compuesto que bloquea de cualquier modo, parcial o completamente, la vía de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el 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, sales o hidratos de los mismos, también son útiles como medios farmacológicos en el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo in vitro e in vivo durante la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad relacionada con 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 suministra procesos para preparar compuestos de la fórmula I o sales o hidratos de los mismos. Los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención se describen en este documento.

A partir de la siguiente descripción de dichos procesos, se debe entender que , cuando corresponda, se agregarán, y posteriormente se retirarán, grupos protectores adecuados a los diversos reactivos e intermediarios de una manera fácilmente comprensible por el especialista en el arte de la síntesis orgánica.

Los procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores, así como los ejemplos de grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Se entiende además que una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente por manipulación química se puede realizar en cualquier producto intermedio o final de la síntesis hacia el producto final y que el tipo posible de transformación está limitado por la incompatibilidad de otras funciones realizadas por la molécula en esa etapa en las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Tales incompatibilidades inherentes y la manera de evitarlas mediante las transformaciones adecuadas y el orden correcto de los pasos de la síntesis resultará evidente y fácil de comprender al experto en el arte de la síntesis orgánica. A continuación, se presentan ejemplos de transformaciones, cabe destacar que las transformaciones descritas no se limitan únicamente a los grupos genéricos o sustituyentes para los cuales se brindan los ejemplos de transformaciones. Las referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas se pueden consultar en "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Las referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas se describen en los libros de texto de química orgánica, como por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) or, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Las técnicas de purificación de productos intermedios y finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase reversa y directa en columna o placa giratoria, recristalización, destilación o extracción líquido/líquido, o sólido/líquido conocida por los expertos en el arte.

Las definiciones de sustituyentes y grupos son las que se proporcionan en la fórmula I a menos que se indique lo contrario. Los términos "temperatura ambiente" y "temperatura del ambiente" significan, a menos que se indique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25° C.

El término "reflujo" significa, a menos que se indique lo contrario, en relación con un solvente empleado a una temperatura equivalente o superior al punto de ebullición del mencionado solvente.

Abreviaturas

ac.	acuoso
atm	atmósfera
BINAP	2,2'Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc, BOC	tert-butoxicarbonilo
CDI	N,N'-Carbonildiimidazol
dba	Dibencillideneacetona
DCC	N,N-Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DEA	N,N-Diisopropiletilamina
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EA o EtOAc	acetato de etilo
EDC, EDCI	clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida

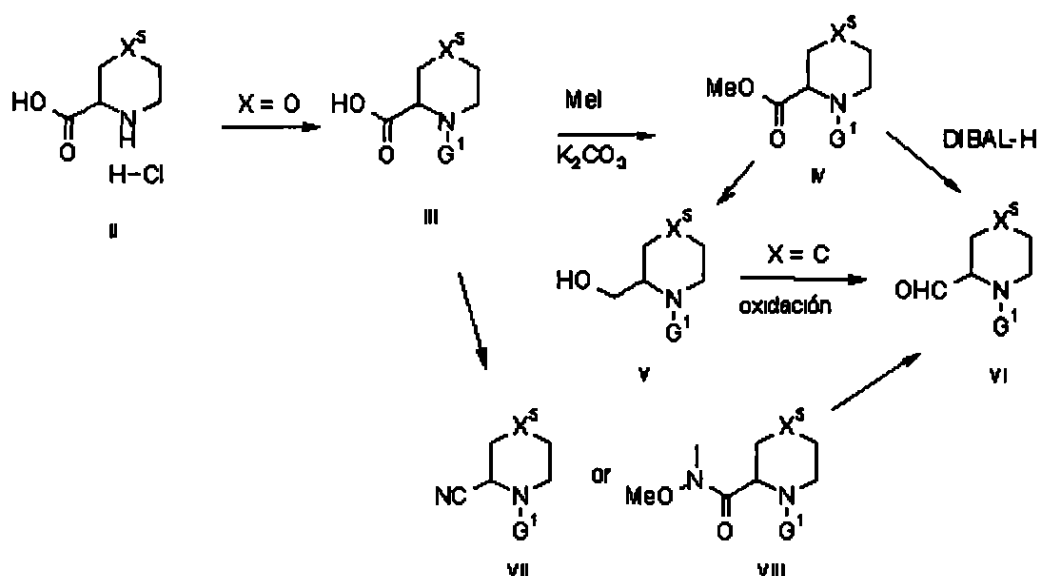
Et	Etilo
Et ₂ O	Dietiléter
Etl	yodoetano
EtOH	Etanol
Et ₃ N	Trietilamina
Fmoc, Fmoc	9-Fluorenilmetoxycarbonilo
h	hora(s)
HBTU	hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -
tetrametiluronio	
HetAr	Heteroarilo
HOBt	N-Hydroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	HPLC con espectrografía de masa
MCPBA	ácido <i>m</i> -clorobenzóico
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
Mel	yodometano
MeMgCl	cloruro de metilmagnesio
MeOH	Metanol
m	Minutos
NaOAc	acetato de sodio
<i>n</i> Bu	butilo normal
<i>n</i> BuLi, <i>n</i> -BuLi	1-butiltio
NCS	N-clorosuccinimida
NMR	resonancia magnética nuclear

o.n.	durante la noche
OAc	acetato
OMs	éster sulfonato de mesilato o metano
OTs	éster sulfonato de tosilato, toluen sulfonato o 4-metilbenceno
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
pTsOH	ácido <i>p</i> -toluenesulfónico
RT, rt, r.t.	temperatura ambiente
sat.	saturado
SPE	extracción de fase sólida (suele contener gel de sílice)
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
tBu, t-Bu	<i>tert</i> -butilo
tBuOH, t-BuOH	<i>tert</i> -butanol
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano

Preparación de productos intermedios

Los productos intermedios que se suministran en la síntesis siguiente resultan útiles para la preparación de los compuestos de la fórmula I. Otros materiales de partidas se pueden obtener en el mercado o bien, se puede preparar mediante los métodos descritos en la literatura. Las vías sintéticas que se describen a continuación son ejemplos que no limitan las preparaciones que se pueden emplear. Los expertos en el arte entenderán que se pueden utilizar otras vías.

Síntesis de isoxazoles

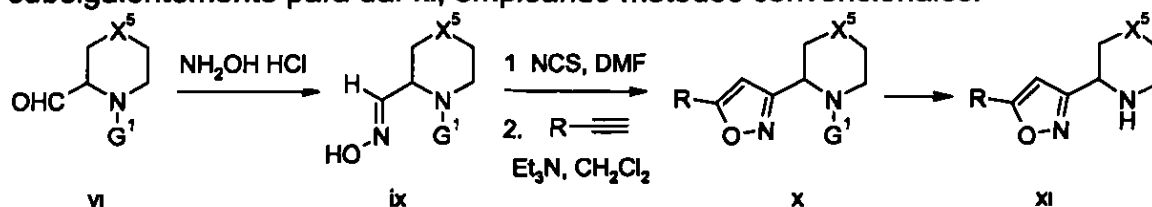


Esquema 1

Los aldehídos de fórmula vi, donde X⁵ es como se define en la fórmula i, pueden usarse en la preparación de isoxazoles. Los derivados ácidos de fórmula ii disponibles comercialmente, donde X⁵ es O, S, C, N-R² y N-G² (G² es un grupo protector ortogonal a G¹) pueden someterse a una N-protección para producir compuestos de fórmula iii, donde G¹ es un grupo protector, tal como Boc o Fmoc, usando métodos bien conocidos en la técnica. La porción ácida en los compuestos de fórmula iii puede transformarse en un alquil éster de fórmula iv, tal como, por ejemplo, el éster de metilo o etilo, que puede transformarse en aldehídos de fórmula vi usando un agente reductor apropiado, tal como DIBAL-H, en un solvente, tal como tolueno a baja temperatura, por ejemplo, -78°C. El uso de temperaturas mayores o agentes reductores más fuertes puede resultar en la formación de los alcoholes primarios de fórmula v, ya sea en forma exclusiva o como una mezcla con los aldehídos de fórmula vi. Otros grupos funcionales, tales como el alcohol primario en los compuestos de fórmula v, el nitrilo en los compuestos de fórmula vii y la amida de Weinreb en los

compuestos de fórmula viii, pueden transformarse en los aldehídos de fórmula vi utilizando procedimientos establecidos en la técnica. Adicionalmente, pueden convertirse los ácidos de fórmula ii en los nitrilos de formula vii empleando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la conversión del ácido en la amida primaria, seguida por la deshidratación del nitrilo.

Los aldehídos de fórmula vi pueden convertirse en las oximas de fórmula ix empleando un tratamiento con hidroxilamina, en un solvente tal como piridina, a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente. Los isoxazoles de fórmula x pueden prepararse a través de la cloración de las oximas de fórmula ix, usando un reactivo tal como N-clorosuccinimida (NCS), a lo que sigue la cicloadición 1,3-dipolar con los acetilenos R sustituidos apropiados, donde R puede ser (R¹)_m-P o un grupo enmascarador, que puede convertirse posteriormente en (R¹)_m-P (Steven, R. V. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1039). El intermediario de isoxazol x puede desprotegerse subsiguientemente para dar xi, empleando métodos convencionales.

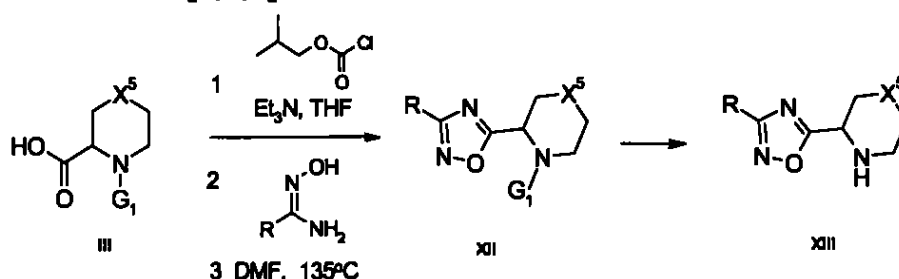


Esquema 2

Los isoxazoles de fórmula x, donde R es un grupo enmascarador, pueden prepararse de este modo, y puede transformarse el grupo enmascarador en (R¹)_m-P después de formar el anillo de isoxazol. Por ejemplo, el uso de trialquilestanilacetilenos resultará en un trialquilestanil isoxazol, que podrá someterse a reacciones tales como, por ejemplo, la unión cruzada tipo Stille, para introducir sustituyentes de arilo, a través del acoplamiento con un

haluro de arilo apropiado.

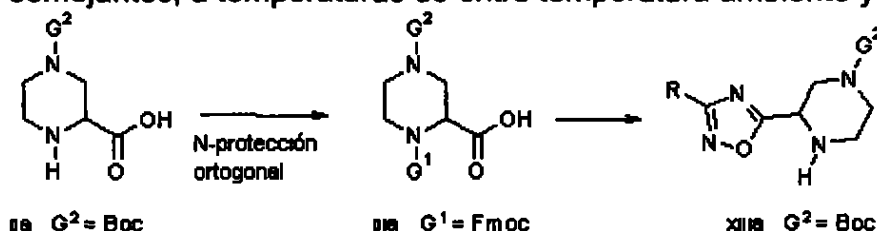
Síntesis de [1,2,4]-oxadiazoles



Esquema 3

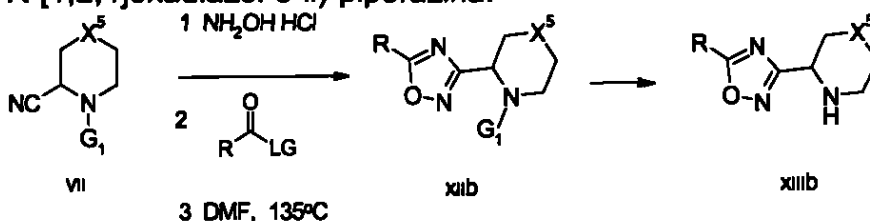
Los ácidos carboxílicos de fórmula iii pueden usarse en la preparación de los [1,2,4]oxadiazoles 3-R sustituidos de fórmula xii correspondiente, mediante la activación de la porción ácida, la adición de una hidroxiamidina R-sustituida para formar un éster y la ciclización para dar un oxadiazol [véanse Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1495-98, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1441-43, y Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1869-74]. El ácido puede activarse como anhídrido mixto, usando un cloroformato de alquilo, tal como cloroformato de isobutilo, en presencia de una base, tal como trietilamina, en un solvente apropiado, tal como THF. Como alternativa, pueden emplearse otros métodos bien conocidos para activar el ácido, incluyendo la activación in situ del ácido, usando un reactivo tal como EDCI, DCC, DIC o HBTU, con o sin la presencia de co-reactivos, tales como HOBt o DMAP, en solventes apropiados, tales como DMF, DCM, THF o MeCN, a una temperatura de entre -20 y 100°C. La ciclización puede efectuarse realizando un calentamiento en un solvente, tal como piridina o DMF, bajo irradiación con microondas o empleando catalizadores, tales como TBAF. Las hidroxiamidinas R-sustituidas están disponibles a partir de nitrilos, a través de la adición de clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, tal como NaOH, NaHCO_3 o Na_2CO_3 ,

para generar la hidroxilamina libre, en un solvente tal como etanol, metanol o semejantes, a temperaturas de entre temperatura ambiente y 100°C.



Esquema 4

Los compuestos de fórmula ii, donde X es N- G^2 , proveen un método conveniente para obtener el compuesto de NH libre de fórmula I. Por ejemplo, el derivado ácido de fórmula iia disponible comercialmente, donde X es N-Boc, puede N-protegerse en forma ortogonal con un grupo protector G^1 , tal como, por ejemplo, Fmoc. El intermediario iiia resultante puede transformarse en los [1,2,4]-oxadiazoles correspondientes usando los métodos descriptos previamente. Cuando se emplea Fmoc para uno de los grupos protectores, los métodos de formación de anillos de [1,2,4]-oxadiazol en los que participa una base, tales como la activación con cloroformato en presencia de trietilamina o el cierre del anillo en piridina, pueden ser útiles para eliminar el grupo protector, lo que permite obtener xiiia en forma directa, sin aislar el intermediario de 2-(3-R-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperazina.

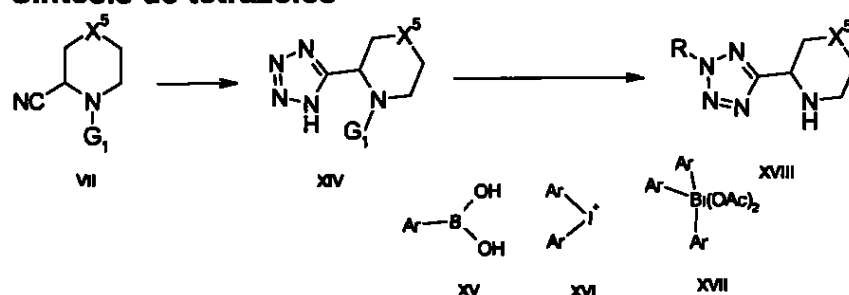


Esquema 5

Los [1,2,4]oxadiazoles 5-R sustituidos de fórmula xiib pueden prepararse a partir de los nitrilos de fórmula vii, invirtiendo efectivamente los sustituyentes

unidos al [1,2,4]-oxadiazol. Los nitrilos de fórmula vii reaccionan con hidroxilamina, como se describió previamente, para obtener el intermediario de hidroxiamidina, y pueden convertirse en los [1,2,4]oxadiazoles de fórmula xiib usando un agente acilante que contiene el grupo R, empleando el método descrito previamente para convertir compuestos de fórmula iii en compuestos de fórmula xii.

Síntesis de tetrazoles



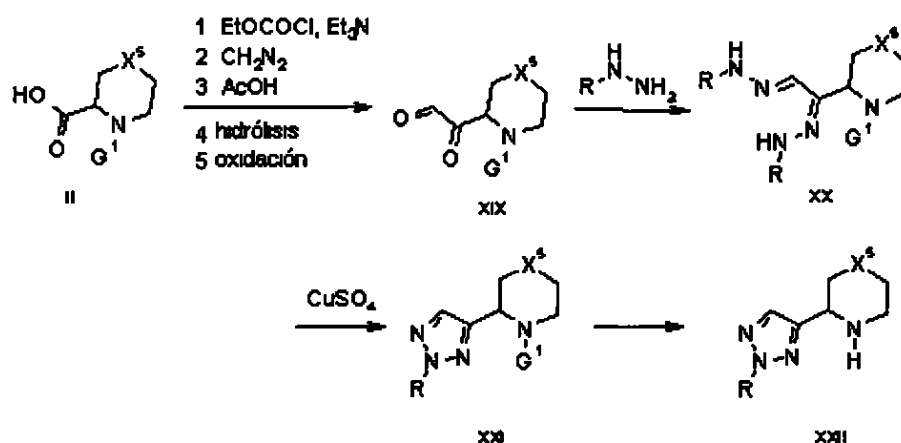
Esquema 6

Los nitrilos de fórmula vii pueden usarse en la preparación de los tetrazoles de fórmula xviii correspondientes, empleando un tratamiento con una azida, tal como NaN₃, LiN₃, trialquilstinazida o trimetilsililazida, preferiblemente con un catalizador, tal como óxido de dibutiltina o ZnBr₂, en solventes tales como DMF, agua o tolueno, a una temperatura de entre 80 y 200°C, realizando un calentamiento convencional o una irradiación con microondas [véanse J. Org. Chem. 2001, 7945-7950; J. Org. Chem. 2000, 7984-7989 o J. Org. Chem. 1993, 4139-4141].

En la literatura se ha descrito la N2-arilación de tetrazoles 5-sustituídos usando una variedad de asociados de unión. Los compuestos de fórmula xviii, donde R es un grupo arilo, pueden prepararse usando, por ejemplo, ácidos borónicos de fórmula xv [con la porción B(OH)₂], las sales de iodonio de fórmula xvi correspondientes [con la porción I⁺-ar] o los diacetatos de

trialbismuto correspondientes [con la porción $\text{Bi}(\text{OAc})_2\text{Ar}_2$] como agentes arilantes, mediados por metales de transición [véanse *Tetrahedron Lett.* 2002, 6221-6223; *Tetrahedron Lett.* 1998, 2941-2944; *Tetrahedron Lett.* 1999, 2747-2748]. Con los ácidos borónicos, se usan cantidades estequiométricas de acetato de $\text{Cu}(\text{II})$ y piridina, en solventes tales como diclorometano, DMF, dioxano o THF, a una temperatura de entre temperatura ambiente y 100°C . Con las sales de iodonio, se usan cantidades catalíticas de compuestos de $\text{Pd}(\text{II})$, tales como $\text{Pd}(\text{dba})_2$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, junto con cantidades catalíticas de carboxilatos de $\text{Cu}(\text{II})$, tales como fenilciclopropilcarboxilato de $\text{Cu}(\text{II})$, y ligandos de bidentato, tales como BINAP o DPPF, en solventes tales como *t*-BuOH, a una temperatura de entre 50 y 100°C . Con los diacetatos de trialbismuto, pueden emplearse cantidades catalíticas de acetato cúprico en presencia de N,N,N',N' -tetrametilguanidina, en un solvente apropiado, tal como THF, con calentamiento a una temperatura de 40 - 60°C . Las sales de iodonio de fórmula xvi pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de los ácidos borónicos respectivos, empleando un tratamiento con aromáticos sustituidos con iodo hipervalente, tales como hidroxil(tosiloxi)iodobenceno o $\text{PhI}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{TfOH}$, en diclorometano o semejantes [véase *Tetrahedron Lett.* 2000, 5393-5396]. Los diacetatos de trialbismuto pueden prepararse a partir de bromuros de aril magnesio, con tricloruro de bismuto en un solvente apropiado, tal como THF a reflujo, para dar el trialbismutano, que luego se oxida para obtener el diacetato, usando un agente oxidante, tal como perborato de sodio en ácido acético [*Synth. Commun.* 1996, 4569-75].

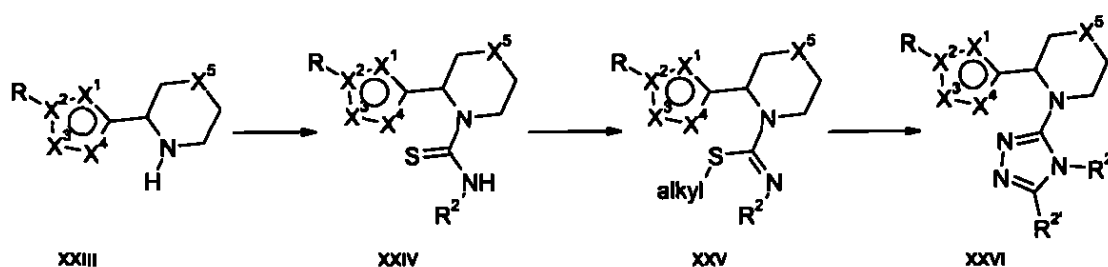
Síntesis de [1,2,3]triazoles



Esquema 7

Los cetoaldehídos de fórmula xix están disponibles a partir de los compuestos de fórmula ii a través de la activación de la porción ácida, la reacción con diazometano para formar un intermediario de alfa-diazocetona y la captura con un ácido, tal como ácido acético, para formar un intermediario de cetona alfa-acetilada, que puede convertirse en los compuestos de fórmula xix mediante hidrólisis y oxidación [véase Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2199-2206]. Los cetoaldehídos de fórmula xix reaccionarán con las arilhidrazinas en ácido acético y agua entre -20 y 120°C para formar las bis-hidrazonas de fórmula xx, que podrán someterse a una ciclización en presencia de sulfato de cobre (II) en mezclas acuosas de, por ejemplo, dioxano o THF, entre -20 y 120°C , para formar los [1,2,3]triazoles de fórmula xxi. [véanse J. Med. Chem. 1978, 21, 1254-60 y J. Org Chem. 1948, 13, 807-14]. Los compuestos de fórmula xxi pueden desprotegerse como se describió previamente para producir las aminas secundarias de fórmula xxii.

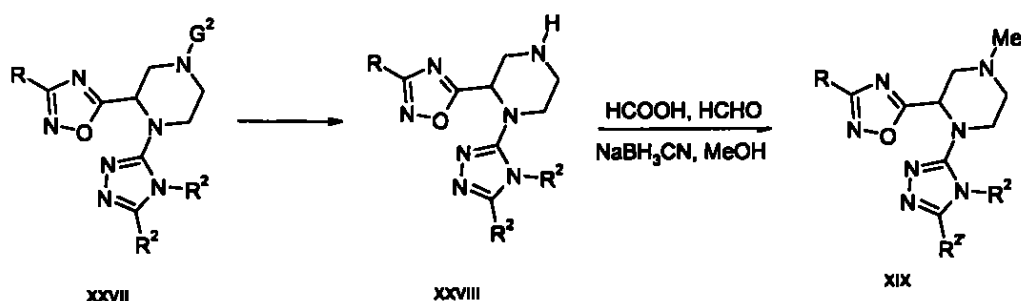
Síntesis del anillo Q: amino-triazoles



Esquema 8

Las aminas desprotegidas de fórmula xi, xiii, xviii y xxii pueden someterse a una secuencia de formación de tiourea, metilación y formación de triazol para obtener los compuestos de fórmula I, donde el anillo Q es un triazol unido a la amina secundaria recién desprotegida. Las tioureas de fórmula xxiv están disponibles al emplear métodos bien establecidos, usando, por ejemplo, un isotiocianato R^2SCN o un 1,1-tiocarbonil-dimidazol en presencia de R^2NH_2 , en un solvente tal como metanol, etanol y semejantes, a una temperatura de entre temperatura ambiente y $100^\circ C$, y típicamente a $60^\circ C$. La alquilación de los intermediarios de tiourea puede realizarse usando agentes alquilantes, tales como iodometano o iodoetano, en un solvente tal como DMF, acetona, CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, para dar la isotiourea de fórmula xxv. Cuando se emplea un iodoalcano, puede aislarse el producto como la sal de iodhidrato [véase Synth.Comm. 1998, 28: 741-746]. Los compuestos de fórmula xxv pueden reaccionar con una acil hidrazina o con una hidrazina seguida por un agente acilante para formar un intermediario, que puede ciclarse para dar los 3-aminotriazoles de fórmula xxvi, calentando entre 50 y $200^\circ C$ en un solvente apropiado, tal como piridina o DMF.

Otras transformaciones de grupos funcionales



Esquema 9

Debe comprenderse que, cuando hay grupos funcionales adicionales presentes en los compuestos de fórmula I o en cualquier precursor, pueden emplearse aquellos grupos funcionales para introducir otros sustituyentes o grupos funcionales, empleando métodos establecidos en la técnica cuando no hay sitios reactivos incompatibles. Por ejemplo, en los compuestos de fórmula xxvii, disponibles a partir de la bisamina xiiia protegida en forma ortogonal descrita previamente, la amina secundaria obtenida a través de la desprotección de G^2 puede someterse a una alquilación o una aminación reductiva para generar una amina terciaria de fórmula xix. Adicionalmente, puede haber otros sustituyentes no detallados explícitamente en los esquemas presentes, como se indica en la fórmula I, siempre que no interfieran en las reacciones descritas previamente.

La invención también se relaciona con los siguientes compuestos, que se pueden usar como intermediarios en la preparación de compuestos de la fórmula I;

4-dimetilaminometil-benzoato de metilo

4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoato de etilo

hidrazida de ácido 4-Dimetilaminometil-benzoico

hidrazida de ácido 4-(2-Dimetilamino-etoxi)-benzoico

hidrazida de ácido 4-Difluorometoxi-benzoico

Tris-(3-cloro-fenil)-bismutano

diacetato de Tris-(3-cloro-fenil)-bismutano

tert-butiléster de ácido 2-Hidroximetil-piperidin-1-carboxílico

4-tert-butiléster de ácido morfolin-3,4-dicarboxílico

4-tert-butiléster 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) ester de ácido piperazin-1,2,4-tricarboxílico

tert-butil éster de ácido 2-Formil-piperidin-1-carboxílico

4-tert-butiléster de 3-metiléster de ácido morfolin-3,4-dicarboxílico

tert-butil éster de ácido 3-formil-morfolin-4-carboxílico

tert-butil éster de ácido 2-ciano- piperidin-1-carboxílico

tert-butil éster de ácido 2-(1H-Tetrazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico

tert-butil éster de ácido 2-(Hidroximino-metil)-piperidin-1-carboxílico

tert-butil éster de ácido 3-(Hidroximino-metil)-morfolin-4-carboxílico

tert-butil éster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

tert-butil éster de ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morfolin-4-carboxílico

tert -butil éster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-carboxílico

tert-butil éster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico

tert-butil éster de ácido 2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidina

3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morfolina

3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolina

2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidina

metilamida de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-carbotioico

metilamida de ácido 3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morfolin-4-carbotioico

metilamida de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-carbotioico

tert-butil éster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metiltiocarbamoil-piperazin-1-carboxílico

metilamida de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-carbotioico

metiléster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico

metiléster de ácido 3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-morfolin-4-carboximidotioico

metiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-metilmorfolin-4-carboximidotioico

tert-butil éster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(metilimino-metilsulfanil-metil)-piperazin-1-carboxílico

metiléster de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico

Ejemplos

A continuación se ilustra la invención a partir de los siguientes ejemplos no limitativos.

Métodos generales

Todos los materiales de partida se obtienen en el comercio o han sido descritos en la literatura correspondiente.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se registraron en espectrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 o Varian +400 operando a 300, 400 y 400 MHz para ^1H RMN

respectivamente, utilizando TMS o la señal del solvente residual como referencia, en cloroformo deuterizado como solvente a menos que se indique lo contrario. Todos los desplazamientos químicos informados se expresan en ppm en la escala delta, y la separación fina de las señales que aparecen en los registros (s: singulete, br s: singulete amplio, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, m: multiplete).

Las separaciones por cromatografía líquida analítica en línea seguidas por detección de los espectros de masa fueron registradas con un equipo Waters LCMS que consiste en un espectrómetro Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masa cuadrupolo individual ZQ. El espectrómetro de masa equipó con una fuente de iones electroatomizados en modalidad de iones positivos o negativos. El voltaje de la atomización de iones era de ± 3 kV y se efectuó un barrido con el espectrómetro de masa a partir de m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0,8 s. A la columna= X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 x 50 mm, 3,5 mm y se aplicó un gradiente lineal entre 5% t 100% de acetonitrilo en 10 mM de acetato de amonio (ac.) o en 0,1% TFA (ac.).

La cromatografía preparativa de fase reversa se ejecutó en un HPLC Gilson autopreparativo con detector por arreglo de diodos utilizando un XTerra MS C8, 19x300mm, 7 mm como columna.

La purificación por cromatotron se efectuó sobre placas de vidrio rotatorias cubiertas con gel de sílice / yeso (Merck, 60 PF-254 con sulfato de calcio), con una capa de recubrimiento de 1, 2, o 4 mm utilizando un cromatotron TC Research 7924T. La purificación de los productos también se efectuó por cromatografía flash en columnas de vidrio rellenas de sílice o en tubos de material plástico SPE llenados previamente con gel de sílice.

El calentamiento por microondas se efectuó en un microondas Smith Synthesizer Single-mode que producía una irradiación continua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suecia).

Ejemplo 1

4-dimetilaminometil-benzoato de metilo

Se mezcló 4-(bromometil)benzoato de metilo (4,58 g, 20 mmol) con dimetilamina 45% (5,57 mL, 2,5 mmol) en THF (50 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,0g) como un aceite color amarillo pálido. ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,01 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 2H) y 2,26 (s, 6H).

Ejemplo 2

4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoato de etilo

Se mezcló 4-hidroxi-benzoato de etilo (16,6 g, 0,1 mol) con clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetil-amina (40 g, 0,28 mol) y K_2CO_3 (100 g, 0,724 mol) en DMF. La mezcla se calentó a 150 °C durante 4 h, y luego se volcó sobre hielo-agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera y el producto se acidificó con HCl 1N (130 mL) y la fase en acetato de etilo se eliminó. La fase acuosa acidificada se lavó con acetato de etilo, luego se basificó con carbonato de sodio 2M (100 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo nuevamente. Esta fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (12,6 g, 53%) como un aceite pegajoso color amarillo-marrón. ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,01 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,13 (t, 2H),

2,76 (t, 2H), 2,36 (s, 6H) y 1,39 (t, 3H).

Ejemplo 3

Hidrazida de ácido 4-Dimetilaminometil-benzoico

Se mezcló 4-dimetilaminometil-benzoato de metilo (4,0 g, 20 mmol) con hidrato de hidrazina (9,7 ml, 200 mmol) en metanol a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituroó con éter para dar el compuesto del título (3,37g, 84,2%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 9,75 (w, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,50 (w, 2H), 3,41 (s, 2H) y 2,13 (s, 6H).

Ejemplo 4

Hidrazida de ácido 4-(2-Dimetilamino-etoxi)-benzoico

Se mezcló 4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoato de etilo (12,6 g, 53 mmol) con hidruro de hidrazina (26,5 g, 0,5 mol) en etanol a 100 °C en un recipiente sellado durante la noche. La mezcla se concentró y se trituroó con éter para dar el compuesto del título (9,83g, 82,9%) como un sólido color amarillo pálido. ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 9,62 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,45 (b, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,61 (t, 2H) y 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 5

Hidrazida de ácido 4-Difluorometoxi-benzoico

Se agregaron HOBt (2,2 g, 15,9 mmol) y EDCI (3,1 g, 15,9 mmol) a ácido 4-difluorometoxi-benzoico (2,5 g, 13,3 mmol) en acetonitrilo (25 mL) a temperatura ambiente. Después de dos horas, se agregó una solución de hidrazina monohidrato (0,493 mL, 10,2 mmol) y ciclohexano (0,33 mL) en acetonitrilo (5,0 mL) por goteo a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó

con acetato de etilo, se lavó bicarbonato de sodio saturado (4 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,12 g, 79%, sólido blanco). ^1H NMR (DMSO) δ (ppm): 9,80 (bs, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,50 (bs, 2H).

Ejemplo 6

Tetrafluoroborato de Bis-(3-cloro-fenil)-iodonio

Se preparó Bis(acetiloxi)(3-clorofenil)- λ -3-iodano según la bibliografía [Kazmierczak, P.; Skulski, L., Synthesis 1998, 12, 1721-1723]. A una mezcla agitada de ácido 3-clorofenilborónico 0,821g (5,25 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,78 g, 5,5 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C se agregó una solución de bis(acetiloxi)(3-clorofenil)- λ -3-iodano (1,78 g, 5 mmol) en diclorometano (50 mL) bajo argón, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 0 °C. Se agregó NH_4BF_4 acuoso saturado (10,5 g, 100 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora, se volcó sobre agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró para dar un residuo sólido, que se trituró con dietiléter para dar el compuesto del título (sólido blancuzco, 1,70 g, 78%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,02 (m, 4H), 7,58 (dm, 2H), 7,4 (t, 2H).

Ejemplo 7

2-fenilciclopropanocarboxilato de cobre (II)

Se agregó hidróxido de sodio (0,81 g, 20,25 mmol) en agua (10 mL) a 2-fenilciclopropanocarboxilato (32,4 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó hasta que el sólido se hubo disuelto completamente. Una solución de sulfato de cobre (II) (2,44g, 10 mmol) en agua se agregó por goteo. La mezcla se agitó durante 2 h, y el precipitado azul pálido se recogió por filtración, se secó bajo vacío y se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 8**tert-butiléster de ácido 2-Hidroximetil-piperidin-1-carboxílico**

Se agregó dicarbonato de Di-*tert*-butilo (8,3 g, 38,2 mmol) a una solución en agitación de piperidinmetanol (4,0g, 37,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) y se agregó NaOH 1N (50 mL, 50 mmol) . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3X30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo que se trituró con hexano para dar el compuesto del título como sólido blanco (4,8 g, 64%).

Ejemplo 9**4- tert-butiléster de ácido Morfolin-3,4-dicarboxílico**

Se agregó dicarbonato de Di-*tert*-butilo (3,33 g, 15,3 mmol) a una solución de ácido morfolin-3-carboxílico (1,7 g, 10,2 mmol), carbonato de potasio (7,04 g, 51 mmol) en acetona (5 mL) y agua (10 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con dietiléter (2X50 mL). La fase acuosa se trató con ácido clorhídrico (acuoso 2M , 100 mL), se extrajo con diclorometano (2X50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para aislar el producto deseado como sólido blanco (1,98 g, 84%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 4,46 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,48 (d, 9H).

Ejemplo 10**4-tert-butiléster 1-(9H-fluoren-9-ilmetil)éster de ácido Piperazin-1,2,4-**

tricarboxílico

Una solución de cloroformato de 9-fluorenilmetilo (2,72 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano (19 mL) se agregó por goteo a una solución de 1-tert-butiléster de ácido piperazin-1,3-dicarboxílico (2,20 g, 9,6 mmol) y *N, N*-diisopropiletilamina (4,2 mL, 23,9 mmol) en agua (9,5 mL) en un baño de hielo-agua. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (4 veces). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y agua y luego HCl 1N y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar tert-butiléster 1-(9H-fluoren-9-ilmetil)éster de ácido 4-piperazin-1,2,4-tricarboxílico (4,3g).

Ejemplo 11**tert-butiléster de ácido 2-Formil-piperidin-1-carboxílico**

Se agregó DMSO (7,14 mL, 98 mmol) por goteo a una solución agitada de cloruro de oxalilo (30 mL, 2M en CH₂Cl₂, 60 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL) a -78°C. Después de 5 minutos, se agregó una solución de tert-butiléster de ácido 2-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico en CH₂Cl₂ (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 horas después de lo cual se agregó Et₃N (25 mL, 181 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación. La mezcla luego se volcó sobre agua (100 mL) y la capa orgánica se separó. El extracto orgánico luego se lavó con NaHCO₃ (saturado) La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3X30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía dio el producto del título como un aceite color amarillo (3,27 g, 73%).

Ejemplo 12

4- tert-butilester 3-metiléster de ácido Morfolin-3,4-dicarboxílico

Se agregó yodometano (0,32 mL, 5,19 mmol) a una solución de 4-tert-butiléster de ácido morfolin-3,4-dicarboxílico (1 g, 4,32 mmol) y carbonato de potasio en DMF (15 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con dietiléter (100 mL), y a continuación se lavó con agua (3X100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para aislar el compuesto deseado como un aceite transparente (0,99 g, 94%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 4,40 (m, 2H), 3,75 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 1,46 (d, 9H).

Ejemplo 13**tert-butiléster de ácido 3-Formil-morfolin-4-carboxílico**

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno), por goteo a una solución de 4-tert-butiléster 3-metiléster de ácido morfolin-3,4-dicarboxílico (992 mg, 4,05 mmol) en tolueno (10 mL) a -78°C , y se dejó en agitación a -78°C durante 1h. La reacción se fraguó por adición lenta de sulfato de sodio decahidrato (0,6 g) con agitación a 80°C durante 40 minutos. La mezcla se filtró estando caliente a través de una almohadilla de celite usando acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y la cromatografía (gel de sílice, 8% acetona en hexanos) dio el producto del título como un sólido blanco (539 mg, 62%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 1,48 (m, 9H).

Ejemplo 14**a) tert-butiléster de ácido 2-clano-piperidin-1-carboxílico**

Se agregaron 1-tert-butiléster de ácido piperidin-1,2-dicarboxílico (12,8 g, 55,6 mmol) y THF (170 mL) a un recipiente de base redonda de 500 mL equipado

con una barra de agitación. La solución se enfrió a -20°C y se agregó trietilamina (10,1 mL, 72,3 mmol) seguido por cloroformato de etilo (5,32 mL, 55,6 mmol). El precipitado blanco resultante se dejó en agitación a -10°C durante 1 h. Se agregó amoníaco acuoso (22,6 mL, 1168 mmol) a la mezcla de reacción anterior y la mezcla transparente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo aislado se disolvió en acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica luego se lavó con agua (300 mL) y salmuera (200 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para aislar una goma transparente. La goma se trituró con hexanos para aislar el carbamato (9,4 g, 74%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 6,03 (bs, 1H), 5,55 (bs, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,05 (bs, 1H), 2,81 (t, 1H), 2,27 (bs, 1H), 1,47 (m, 14H).

Se agregaron acetonitrilo (220 mL) y DMF (3,82 mL, 49,4 mmol) a un recipiente de base redonda de 500 mL equipado con una barra de agitación. Se enfrió la mezcla hasta -5°C y a esto se agregó cloruro de oxalilo (24,7 mL, 49,4 mmol, 2 M diclorometano). La mezcla resultante se agitó durante 15 min. A esto luego se agregó solución de *tert*-butiléster de ácido 2-carbamoyl-piperidin-1-carboxílico (9,4 g, 41,2 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y piridina (8,3 mL, 103 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica luego se lavó con agua (300 mL) y salmuera (200 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para aislar el compuesto del título (8,44 g, 97%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 5,23 (bs, 1H), 4,03 (bs, 1H), 2,93 (t, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,46 (m, 10H).

b) 3-cianomorfolin-4-carboxilato de tert-Butilo

Se agregaron trietilamina (1,808 mL, 12,97 mmol) y cloroformato de etilo (0,909 mL, 9,514 mmol) a una solución enfriada (0°C) de 4-tert-butiléster de ácido morfolin-3,4-dicarboxílico (2,00 g, 8,65 mmol) en THF (25 mL). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2h, luego se enfrió a 0°C y se agregó hidróxido de amonio (4 mL). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra 1h. El solvente se eliminó al vacío, y el producto se extrajo de la fase acuosa con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir tert-butiléster de ácido 3-carbamoil-morfolin-4-carboxílico (sólido blancuzco, 1,37 g, 69%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,51 (s, 9H); 3,19 (m, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 4,50 (d, J = 11,4, 1H); 5,81 (s ancho, 1H); 6,05 (s ancho, 1H).

Se agregó cloruro de oxalilo (3,87 mL de 2M en DCM, 7,73 mmol) a una solución enfriada (0°C) de dimetilformamida (0,598 mL, 7,73 mmol) en acetonitrilo (15 mL). La solución se agitó durante 20 min a 0°C. Una solución de tert-butiléster de ácido 3-carbamoil-morfolin-4-carboxílico (1,37 g, 5,95 mmol) en acetonitrilo (6 mL) y piridina (0,481 mL, 5,95 mmol) se agregó a la primera solución. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (cristales blancuzcos, 1,24 g, 98%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1,51 (s, 9H); 3,26 (m, 1H); 3,55 (td, J = 11,8 Hz, 2,7 Hz, 1H); 3,41 (dd, J = 11,8 Hz,

3,3 Hz, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,98 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 4,08 (d, J = 12 Hz, 1H); 5,32 (m, 1H).

Ejemplo 15

a) 2-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se mezcló 2-cianopiperidin-1-carboxilato de tert-Butilo (2,10 g, 10 mmol) con azida sódica (0,715 g, 11 mmol) y cloruro de amonio (0,588 g, 11 mmol) en DMF (7,5 mL) y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se fraguó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua tres veces y luego con salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (sólido blanco, 2,34 g, 92,5%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 5,7 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,49 (m + s, 11H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar:

b) 3-(2H-tetrazol-5-il)morfolin-4-carboxilato de tert-Butilo

Se mezcló 3-cianomorfolin-4-carboxilato de tert-Butilo (2,74 g, 12,9 mmol) con azida sódica (0,923 g, 14,2 mmol) y cloruro de amonio (0,759 g, 14,2 mmol) en DMF (8 mL) y se calentó a 100 °C durante 6 h y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se fraguó con agua, se acidificó hasta pH 3, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua tres veces y luego con salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (sólido blanco, 2,64 g, 80,7%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 5,5 (br s, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,8-3,98 (m, 3H), 3,62 (t, 1H), 3,3 (br s, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 16

tert-butiléster de ácido 2-(Hidroxiimino-metil)-piperidin-1-carboxílico

Se agregó tert-butiléster de ácido 2-Formil-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 4,7 mmol) en piridina (1,3 mL) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (407 mg, 5,9 mmol) en piridina (5,0 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con diclorometano (3X25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para aislar el compuesto deseado como un aceite color amarillo claro (1,0g).

Ejemplo 17

tert-butiléster de ácido 3-(Hidroxiimino-metil)-morfolin-4-carboxílico

Una solución de tert-butiléster de ácido 3-formil-morfolin-4-carboxílico (539 mg, 2,50 mmol) en piridina (1,3 mL) se agregó a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (217 mg, 3,13 mmol) en piridina (2,5 mL) a 0°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h, se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con diclorometano (3X25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró, al vacío para aislar el compuesto deseado como un aceite color amarillo claro (578 mg).

Ejemplo 18

tert-butiléster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

Se agregó N-clorosuccinimida (643 mg, 4,82) en DMF (6 mL) a tert-butiléster de ácido 2-(hidroxiimino-metil)-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 4,38 mmol) en dimetilformamida (10 mL) a 40°C. La mezcla se agitó a 40°C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con dietiléter (75 mL), y a continuación se lavó con agua (3X100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó

(sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío, para dar el intermediario como un aceite color amarillo.

El intermediario en diclorometano (5 mL) se agregó a 3-cloro-1-etinilbenceno (1,24 mL, 10 mmol) y trietilamina (1,05 mL, 7,54 mmol) y diclorometano (5 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 mL), y a continuación se lavó con agua (3X50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 2% acetato de etilo en diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (236 mg). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,75 (dd, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 6,37 (s, 1H), 5,48 (br, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00-1,53 (m, 5H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 19

tert-butiléster de ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morfolin-4-carboxílico

Una solución de N-clorosuccinimida en dimetilformamida (6 mL) se agregó a una solución de tert-butiléster de ácido 3-(hidroxiimino-metil)-morfolin-4-carboxílico (578 mg, 2,51 mmol) en dimetilformamida (10 mL) a 40 °C, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con dietiléter (75 mL), a continuación se lavó con agua (3X100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró , al vacío, para aislar el intermediario como un aceite transparente .

El intermediario en diclorometano (5 mL) se agregó a una solución de 3-cloro-1-etinilbenceno (1,24 mL, 10 mmol), trietilamina (1,05 mL, 7,54 mmol) en

diclorometano (5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo (75 mL), y a continuación se lavó con agua (3X50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró , al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 2% acetato de etilo en diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (236 mg). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,76 (bs, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,60 (dt, 1H), 3,24 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Ejemplo 20

tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-carboxílico

Se agregó cloroformato de isobutilo (0,42 mL, 3,24 mmol) a una solución de 4-tert-butiléster de ácido morfolin-3,4-dicarboxílico (500 mg, 2,16 mmol) y trietilamina (0,805 mL, 5,79 mmol) en THF (15 mL) a 0°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 3-Cloro-N-hidroxi-benzamidina (368 mg, 2,16 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (350 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 30-40% acetato de etilo en hexanos) dio el éster (755 mg, 91%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 5,25 (d, 2H), 4,4-4,8 (m, 2H), 4,1-3,2 (m, 5H), 1,50 (s, 9H)

Una solución del éster en DMF se calentó a 127°C durante 2 horas. El producto se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se lavó

con agua (3 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título (783 mg) se obtuvo con rendimiento cuantitativo. ^1H NMR (CDCl_3): 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,2-3,2 (m, 6H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 21

tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico

Se agitaron 4-tert-butiléster 1-(9H-fluoren-9-ilmetil)éster de ácido piperazin-1,2,4-tricarboxílico (4,3 g, 9,6 mmol), 3-cloro-N-hidroxi-benzamidina (1,8 g, 10,5 mmol), HOBt (1,4 g, 10,5 mmol) y EDCI (2,0 g, 10,5 mmol) en DMF (25 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 veces), bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (20 mL) y luego se calentó a 135°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, hexanos a 1:1 hexanos : diclorometano a 1:3:4 acetato de etilo : hexanos : diclorometano a 3:1:4 acetato de etilo : hexanos : diclorometano) produjo el compuesto del título (1,35 g, 39%). ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,12 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,38 (bs, 1H), 1,50 (bs, 9H).

Ejemplo 22

a) 2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de tert-Butilo

Una mezcla de 2-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (253 mg,

1 mmol), t-butóxido de sodio (96 mg, 1 mmol), rac-BINAP (24,9 mg, 0,04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10,4 mg, 0,01 mmol), 2-fenilciclopropanocarboxilato de cobre (II) (7,72 mg, 0,02 mmol) y tetrafluoroborato de bis-(3-cloro-fenil)-iodonio (436,8 mg, 1 mmol) se sometió a reflujo en t-butanol (20 mL) bajo argón durante dos horas. Después de eliminar el solvente al vacío, la cromatografía (5% acetato de etilo en hexanos) dio el compuesto del título (aceite pegajoso amarillo pálido, 237,8 mg, 65,3%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,14 (d, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,46 (m, 2H), 5,75 (br s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,43 (d, 1H), 1,99 (tm, 1H), 1,7 (t, 2H), 1,53 (m + s, 11H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar:

b) 3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]morfolin-4-carboxilato de tert-Butilo

Una mezcla de 3-(2H-tetrazol-5-il)morfolin-4-carboxilato de tert-Butilo (701 mg, 2,74 mmol), t-butóxido de sodio (264 mg, 2,74 mmol), rac-BINAP (68,5 mg, 0,11 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28,4 mg, 0,0274 mmol), (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxilato de cobre(II) (21,2 mg, 0,059 mmol) y bis-(3-cloro-fenil)-iodonio tetrafluoroborato de (1200 mg, 2,74 mmol) se sometió a reflujo en t-butanol (40 mL) bajo argón durante dos horas. Después de eliminar el solvente al vacío, la cromatografía (5-20% acetato de etilo en hexanos) dio el compuesto del título (aceite pegajoso incoloro, 840 mg, 83,7%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,14 (s, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,48 (m, 2H), 5,40 (br s, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,62 (td, 1H), 3,47 (br s, 1H).

Ejemplo 23

2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidina

Se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a tert-butiléster de ácido 2-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 1,38 mmol) en

diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, se concentró a sequedad, y el residuo se disolvió en hidróxido de sodio (acuoso 1N , 30 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3X30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo claro (292 mg, 81%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,75 (dd, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 6,60 (s, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00-1,53 (m, 6H).

Ejemplo 24

3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morfolina

Se agregó ácido trifluoroacético (2 mL) a tert-butiléster de ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morfolin-4-carboxílico (236 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, se concentró a sequedad, y el residuo se disolvió en hidróxido de sodio (1N acuoso, 30 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3X30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite color amarillo claro (171 mg, 99%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,72 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,87 (dt, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,10 (bs, 1H).

Ejemplo 25

3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolina

Una solución del tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-carboxílico (783 mg, 2,19 mmol) se disolvió en una mínima cantidad de diclorometano y luego se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se

147
176

agregó una solución 1:1 de ácido trifluoroacético : diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó agua helada (20 mL) y la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. El producto se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL) y se lavó con salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice) dio el compuesto del título (429 mg, 74%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 3,6-4,4 (m, 6H), 3,0-3,3 (m, 2H).

Ejemplo 26

a) 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidina

Se mezcló 2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-carboxilato de tert-Butilo (237 mg, 0,651 mmol) con ácido trifluoroacético (0,85 mL) y diclorometano (0,85 mL) a 0 °C 0,5 hora. La mezcla se volcó sobre carbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. La cromatografía (20-100% acetato de etilo en hexanos) dio 2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidina (sólido blanco, 113 mg, 65,8%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,16 (s, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,17 (dm, 1H), 3,21 (dm, 1H), 2,84 (tm, 1H), 2,18 (dm, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,59 (m, 2H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar:

b) 3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]morfolina

Se mezcló 3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]morfolin-4-carboxilato de tert-Butilo (840 mg, 2,296 mmol) con ácido trifluoroacético (6 mL) y diclorometano (6 mL) a 0 °C durante 1,5 hora. La mezcla se volcó sobre carbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para producir

el compuesto del título (aceite pegajoso color amarillo pálido, 550 mg, 90%).
 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,18 (s, 1H), 8,06 (dm, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,45 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,92 (dt, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,72 (ddd, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,11 (br s, 1H).

Ejemplo 27

Metilamida de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-carbotioico

Se agregó isotiocianato de metilo (63 mg, 0,86 mmol) a 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidina (150 mg, 0,57 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo aislado se trituró con 50% dietiléter en hexanos para aislar el compuesto deseado como sólido blancuzco (cuantitativo).

Ejemplo 28

Metilamida de ácido 3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morf lin-4-carbotioico

Se agregó isotiocianato de metilo (46,2 mg, 0,63 mmol) a 3-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morfolina (145 mg, 0,55 mmol) en CHCl_3 (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo aislado se trituró con 50% dietiléter en hexanos para aislar el compuesto del título como sólido blancuzco (181 mg, 97%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,78 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,75 (dt, 1H), 3,45 (dt, 1H), 3,23 (d, 3H).

Ejemplo 29

Metilamida de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-

carbotioico

Se agregaron isotiocianato de metilo (161 mg, 2,2 mmol) y Et₃N (0,61 mg, 4,4 mmol) a una solución de 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolina (294 mg, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y se concentró al vacío. La cromatografía dio el compuesto del título como aceite viscoso (313 mg, 84%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,06 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 6,88 (dd, 1H), 6,01 (br, m, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,67 (ddd, 1H), 3,26 (d, 3H).

Ejemplo 30**Tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metiltiocarbamoil-piperazin-1-carboxílico**

Se agregó isotiocianato de metilo (256 mg, 3,50 mmol) a una solución de tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico (1,11 g, 3,04 mmol) en cloroformo (17 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se concentró y la cromatografía (gel de sílice, 1:3:4 acetato de etilo : hexanos : diclorometano a 1,5:2,5:4 acetato de etilo : hexanos : diclorometano) produjo el compuesto del título (796 mg, 60%). ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8,05 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,07 (m, 1H), 1,30 (bs, 9H).

Ejemplo 31**Metilamida de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-carbotioico**

Se mezcló 2-({2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}metil)piridina (600mg, 2,38 mmoles) con isotiocianato de metilo (250 mg, 3,41 mmol) en

cloroformo (10 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (676 mg, 88 %). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,13 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,93 (w, 1H), 6,06 (w, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,23 (d, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,60-1,95 (m, 4H).

Ejemplo 32

metiléster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico

Se agregó yodometano (50 μL , 0,80 mmol) a metilamida de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-carboximidotioico (181 mg, 0,54 mmol) en metanol (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 3h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (acuoso, 30 mL), se extrajo con diclorometano (3X20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como aceite color amarillo (0,19 g, 100%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,73 (dd, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 33

metiléster de ácido 3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-morfolin-4-carboximidotioico

Se agregó yodometano (50 μL , 0,80 mmol) a metilamida de ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-morfolin-4-carboximidotioico (181 mg, 0,54 mmol) en metanol (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 3h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (acuoso, 30

mL), se extrajo con diclorometano (3X20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como aceite color amarillo (0,19 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,73 (dd, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 34

metiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-metilmorfolin-4-carboximidotioico

Se agregó iodometano (212 mg, 1,5 mmol) a una solución de metilamida de ácido 3-[3-(3-cloro-fenil)[1,2,4]oxadiazol-5-il]-morfolin-4-carbotioico (313 mg, 0,92 mmol) en metanol (10 mL) y la mezcla se agitó a 75°C durante 3h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (acuoso, 30 mL), se extrajo con diclorometano (3X20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (248 mg, 76%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm) 8,08 (d, 1 H), 7,95 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 5,47 (dd, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,40-4,00 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 35

tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(metilimino-metilsulfanil-metil)-piperazin-1-carboxílico

Se calentaron tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metiltiocarbamoil-piperazin-1-carboxílico (796 mg, 1,82 mmol) y iodometano (0,170 mL, 2,73 mmol) en metanol (11 mL) a 75°C en un recipiente sellado

durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró y luego el residuo se disolvió con diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, 25% acetato de etilo en hexanos) produjo el compuesto del título (632 mg, 77%). ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,08 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,38 (bs, 9H).

Ejemplo 36

metiléster de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico

Se mezcló metilamida de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-carboximidotioico (676 mg, 2,0 mmol) con yodometano (0,4 mL) en metanol (15 mL) en un recipiente sellado a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró por rotavapor. El residuo se basificó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con MgSO_4 para dar el compuesto del título como aceite pegajoso color amarillo pálido (700 mg, 100 %). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,22 (m,s, 4H), 2,04 (s,m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,69 (m, 4H).

Ejemplo 37

a) 4-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-il}-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Se agregó hidrazida de ácido isonicotínico (42,3 mg, 0,31 mmol) a metiléster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il] N-metil-piperidin-1-carboximidotioico (90mg, 0,26 mmol) en etanol (1,5 mL). La mezcla se agitó a 75°C durante 12

h, y luego se diluyó con diclorometano (8 mL). La fase orgánica a continuación se lavó con agua (4X10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 10% metanol en acetato de etilo) dio un aceite color amarillo que se trituró con 30% hexanos en dietiléter para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (50 mg). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,72 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,79 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar :

b) 3-[5-(3-Clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-4-(5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina; rendimiento 40,2 mg, 24%, polvo amarillo; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz):

3,37 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,32 (dd, $J = 11,7$ Hz, 3,3 Hz, 1H); 5,00 (m, 1H); 7,45 (t, $J = 8$ Hz, 7,56 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H); 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,04 (m, 1H), 8,75 (br. s, 2H)

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD 4,6 X 250 mm, eluyendo con $i\text{PrOH}/0,05\%$ Et_2NH a una velocidad de flujo de 1 mL/min, para producir 12,5 mg de enantiómero 1, temperatura ambiente 7,39 min. y 12,7 mg de enantiómero 2, temperatura ambiente 12,57 min.

c) 3-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4-ciclopropil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina; rendimiento 63,5mg, 27%, sólido blancuzco; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 9,07 (s, 1H) 8,71 (d de d, 1H), 8,16 (d de t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,18 (t, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,60 (m, 1H).

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD 4,6 X 250 mm, eluyendo con iPrOH a una velocidad de flujo de 1 mL/min, para producir enantiómero 1 como un sólido blancuzco, 14,4 mg, temperatura ambiente 5,9 min. y enantiómero 2 como un sólido blancuzco, 16,7 mg, temperatura ambiente 23,7 min.

d) 3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4-ciclopropilo-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina; rendimiento 103,4mg, 43%, sólido blanco; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8,75 (d, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,99 (t de d, 1H), 3,73 (t de d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 0,62 (m, 1H).

e) 3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina; rendimiento 85,0mg, 35%, sólido blanco; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8,90 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,05 (d de t, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,25 (d de d, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,40 (m, 1H).

f) 3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-morfolina; rendimiento 73,2mg, 29%, sólido blancuzco; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8,40 (d, 1H), 7,88 (d de d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,20 (d de d, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,36 (m, 1H).

g) 3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina; rendimiento 26,6mg, 5,8%, aceite color amarillo; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8,31 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,95 (dt, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,34 (m, 1H).

h) 3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(2-metilpiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina; rendimiento 42,3mg, 9,6%, aceite color amarillo; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8,64 (br, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7,44 (m, 4H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,66 (s, 3H).

i) 3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina; rendimiento 285mg, 63,9%, aceite color amarillo; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8,72 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7,82 (dq, 1H), 7,45 (m, 2H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,05 (m, 2H), , 3,75 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,38 (m, 1H).

j) 3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina; rendimiento 40mg, 38%, sólido blancuzco; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz):

8,73 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,45 (m, 2H)

k) 3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina; rendimiento 68mg, 14,3%, aceite color amarillo; 90% de pureza por NMR; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8,64 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,28 (m, 3H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,02(s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,34 (m, 1H).

l) 4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolina; rendimiento 103mg, 36,2 %, aceite transparente; ^1H NMR CDCl_3 (300MHz): 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (dt, 1H), 7,84 (dq, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd,

1H), 4,03 (m, 2H), 3,75(s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,38 (m, 1H)

m) 3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina; rendimiento 99,6mg, 37,3%, aceite transparente; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz): 8,78 (dd, 2H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (dt, 1H), 7,84 (dt, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,37 (m, 1H).

n) 3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-[5-(2-metilpiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina; rendimiento 5,6mg, 5%, aceite color amarillo; ¹H NMR CDCl₃ (300MHz):

8,64 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,63 (s, 3H)

Ejemplo 38

3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina

Se agregó hidrazida de ácido isonicotínico (56,1 mg, 0,41 mmol) a metiléster de ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-morfolin-4-carboximidotioico (96 mg, 0,27 mmol) en etanol. La mezcla resultante se dejó en agitación a 75°C durante 12 h, y luego se diluyó con diclorometano (8 mL). La fase orgánica a continuación se lavó con agua (4X10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 10% metanol en acetato de etilo) dio un aceite color amarillo que se trituró con 30% hexanos en dietiléter para producir el compuesto del título como un sólido blanquizco (46 mg). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,76 (d, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,07 (m, 3H),

3,71 (s, 3H), 3,45 (m, 2H).

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD 4,6 X 250 mm, eluyendo con iPrOH a una velocidad de flujo de 1 mL/min, para producir enantiómero 1 como un sólido blanco, 9 mg, temperatura ambiente 5,6 min. y enantiómero 2 como un sólido blanco, 9 mg, temperatura ambiente 9,9 min.

Ejemplo 39

3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-morfolina

Se agregaron piridina (30 μ l) y hidrazida de ácido 4-difluorometoxi-benzoico (57,9mg, 0,29 mmol) a una solución de metiléster de ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-morfolin-4-carboximidotioico (960mg, 0,27 mmol) en etanol. La mezcla se agitó a 75°C durante 48 h, y luego se diluyó con diclorometano (8 mL). La fase orgánica a continuación se lavó con agua (4X10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 10% diclorometano en acetato de etilo) dio el compuesto del título como un aceite transparente (18mg). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,67 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (t, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,40 (m, 2H).

Ejemplo 40

3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina

Se agregaron piridina (30 μ l) y hidrazida de ácido isonicotínico (60 mg, 0,29 mmol) a metiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-metilmorfolin-4-carboximidotioico (101mg, 0,44 mmol) en etanol, y la mezcla se

agitó a 75°C durante 48 h, y la mezcla se diluyó con diclorometano (8 mL). La fase orgánica a continuación se lavó con agua (4X10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 10% diclorometano en acetato de etilo) dio el compuesto del título como un aceite transparente (40mg, 33%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,78 (d, 2 H), 8,03 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1H), 7,63 (d, 2 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,40 (t, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,14 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,39 (m, 1H).

Ejemplo 41

3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-morfolina

Se calentaron metiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-N-metil-morfolin-4-carboximidotioico (100 mg, 0,28 mmol), hidrazida de ácido 4-difluorometoxi-benzoico (60,2 mg, 0,30 mmol) y piridina (4 gotas) en etanol (10 mL) a 75°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua (5 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, 1–2% metanol en diclorometano) produjo el compuesto del título (99,5 mg, 73%). ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8,03 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,59 (t, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,36 (m, 1H).

Ejemplo 42

tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Se calentaron tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-

(metilimino-metilsulfanil-metil)-piperazin-1-carboxílico (211,6 mg, 0,47 mmol) y hidrazida isonicotínica (96,5 mg, 0,70 mmol) en etanol (6 mL) a 80°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, 0–5% amoníaco metanólico 2M en 1:1 acetato de etilo : diclorometano) produjo el compuesto del título (168,5 mg, 69%, aceite incoloro). ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8,77 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 1,43 (bs, 9H).

Ejemplo 43

2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4]triazol-3-il)-piperazina

Se agregó ácido trifluoroacético (1,5mL) a una solución de tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazin-1-carboxílico (164 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (3 mL) a 0°C y se agitó durante 2,5 horas. Después de concentrar la mezcla, el residuo se diluyó con diclorometano y luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (109 mg, 83 %, sólido espumoso blanco). ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8,75 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,22 (m, 3H).

Ejemplo 44

2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metil-1-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazina

Se agregaron ácido fórmico (0,1 mL), formaldehído (solución 37 % en peso en

agua, 0,1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1,0 M en THF, 0,1 mL) a una solución de 2-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4]triazol-3-il)-piperazina (50,3 mg, 0,12 mmol) en metanol (0,8 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (4 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, 1–5% amoníaco metanólico 2M en diclorometano) produjo el compuesto del título (90%). ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8,77 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 45

tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperazin-1-carboxílico

Se calentaron tert-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(metilimino-metilsulfanil-metil)-piperazin-1-carboxílico (211,3 mg, 0,47 mmol), hidrazida de ácido 4-difluorometoxi-benzoico (99,2 mg, 0,49 mmol) y piridina (8 gotas) en etanol a 75°C durante tres días. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua (5 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo : hexanos : diclorometano 3:1:4 a 100% acetato de etilo) produjo el compuesto del título.

Ejemplo 46

2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperazina

Se agregó ácido trifluoroacético (1,5mL) a una solución de tert-butiléster de

ácido 3-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperazin-1-carboxílico a 0°C y se agitó durante 2,5 horas. Después de concentrar la mezcla, el residuo se diluyó con diclorometano y luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro se filtró, y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, 3-4% amoníaco metanólico 2M en diclorometano) produjo el compuesto del título (sólido blanco, 31% de rendimiento al cabo de 2 pasos). ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8,05 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,59 (t, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,63 (m, 5H), 3,39 (m, 1H), 3,20 (m, 3H).

Ejemplo 47

2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-metil-piperazina

Se agregaron ácido fórmico (0,1 mL), formaldehído (37 % en peso en agua, 0,1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1,0M en THF, 0,1 mL) a una solución de 2-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperazina (27,3 mg, 0,056 mmol) en metanol (0,8 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (3 veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, 1 – 3% metanol en diclorometano) produjo el compuesto del título (57%). ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8,03 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,59 (t, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 48

2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina

Se mezcló metiléster de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico (70 mg, 0,2 mmol) con hidrazida de ácido 4-difluorometoxi-benzoico (40,4 mg, 0,2 mmol) en etanol a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase en diclorometano se secó y se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (37 mg, 38%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,09 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,58 (t, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,70-2,30 (m, 6H).

Ejemplo 49

4-(5-[2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

Se mezcló metiléster de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico (70 mg, 0,2 mmol) con hidrazida de ácido isonicotínico (33,2 mg, 0,2 mmol) en etanol a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase en diclorometano se secó y se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (34 mg, 40,3%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,74 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,70-2,30 (m, 6H).

Ejemplo 50

2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-[5-(4-metoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina

Se mezcló metiléster de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico (70 mg, 0,2 mmol) con hidrazida de ácido 4-metoxi-benzoico (33,2 mg, 0,2 mmol) en etanol a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase en diclorometano se secó y se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (20,2 mg, 22,4%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,09 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,99 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 1,70-2,30 (m, 6H).

Ejemplo 51

[4-(5-{2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]dimetilamina

Se mezcló metiléster de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico (70 mg, 0,2 mmol) con hidrazida de ácido 4-metoxi-benzoico (27,4 mg, 0,2 mmol) en etanol a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase en diclorometano se secó y se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (20,2 mg, 21,6%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,10 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 6,75 (d, 2H), 5,09 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,70-2,30 (m, 6H).

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD 4,6 X 250 mm, eluyendo con iPrOH a una velocidad de flujo de 2 mL/min, para producir enantiómero 1 como una espuma blanca, 2,6 mg, temperatura ambiente 6,3 min. y enantiómero 2 como una espuma blanca, 2,6 mg, temperatura ambiente 7,1 min.

Ejemplo 52

[4-(5-{2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzil]-dimetil-amina

Se mezcló metiléster de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico (49,9 mg, 0,1422 mmol) con hidrazida de ácido 4-dimetilaminometil-benzoico (30 mg, 0,156 mmol) en etanol (1,2 mL) a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua x 3, se purificó por cromatografía con (2~3 % amoníaco metanólico 2M en cloroformo) para dar el compuesto del título (9,2 mg, 13,5%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,09 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (m, 4H), 5,11 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (s plus m, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,60~2,20 (m, 6H).

Ejemplo 53

{2-[4-(5-{2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenoxi]-etil}-dimetil-amina

Se mezcló metiléster de ácido 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-piperidin-1-carboximidotioico (85 mg, 0,242 mmol) con hidrazida de ácido 4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoico (75,7 mg, 0,339 mmol) en etanol (1,2 mL) a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (x3), se purificó por cromatografía (2~3 % amoníaco metanólico 2M en cloroformo) para dar el compuesto del título (32 mg, 26%) como un aceite pegajoso color amarillo. ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,09 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,60~2,30 (m, 6H).

Ejemplos 54a y 54b

(R)-3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina y

(S) 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-

[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina

Los dos enantiómeros se aislaron de 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina racémica usando columna HPLC quiral (Chiralpak AD) con Hexano/Isopropanol (20 : 80); el Enantiómero 1 tuvo un tiempo de retención de 7,5 minutos mientras que el Enantiómero 2 tuvo un tiempo de retención de 8,7 minutos.

Ejemplos 55a y 55b

(R)-2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina

(S)-2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina

Se separó 2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina por Chiralpak AD (4,6 X 250) con etanol:isopropanol(1:1) a 1,0 mL/min de velocidad de flujo para dar dos enantiómeros 13,3 mg (Rt = 14,2 min) y 11,9 mg (Rt = 18,7 min).

Ejemplos 56a y 56b

(R)-4-(5-{2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

(S)-4-(5-{2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

El producto se separó por Chiralpak AD (4,6 X 250) con etanol:isopropanol (1:1) a 1,0 mL/min de velocidad de flujo para dar dos enantiómeros 9,5 mg (Rt = 11,6 min) y 10,8 mg (Rt = 16,8 min).

Ejemplo 57**5-Fluoronicotinohidrazida**

Se agregó hidrazina monohidrato 98% (4,9mL, 101,1mmol) a una solución de 5-fluoronicotinato de etilo (1,71g, 10,1mmol) en EtOH (35mL) bajo argón. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante cinco horas. La reacción se concentró y se trituró con hexano para dar el compuesto del título (sólido amarillo claro, 1,462g, 93%). ^1H NMR CD_3OD δ (ppm). 8,82 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,01 (dm, 1H).

Ejemplo 58**2-Metilisonicotinohidrazida**

Se agregaron HOBt (950 mg, 6,99 mmol), y EDCI (1,34 g, 6,99 mmol) a una suspensión de ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (1 g, 5,83 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h una solución de hidrazina monohidrato (0,56 ml, 11,66 mmol) y ciclohexeno (0,15 mL, 1,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 2-cloro-6-metilisonicotinohidrazida (sólido amarillo, 1,1g, se utilizó sin purificación adicional). Un balón lleno de hidrógeno se conectó a un recipiente que contenía ácido 2-cloro-6-metilpiridina-4-carboxílico (1,12 g, 6,03 mmol), paladio 10 % en peso sobre carbón activado (0,56 g), trietilamina (3,4 ml) y etanol (20 ml) y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y se concentró. El residuo se trituró con diclorometano y luego se filtró para dar 2-

metilisonicotinohidrazida (sólido amarillo claro, el producto crudo se utilizó sin purificación adicional).

Ejemplo 59

2-Metoxiisonicotinohidrazida

Se agregaron HOBt (1,73 g, 12,79 mmol), y EDCI (2,45 g, 12,79 mmol) a una suspensión de ácido 2-cloro-6-metoxiisonicotínico (2 g, 10,66 mmol) en acetonitrilo (25 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 h se agregó una solución de hidrazina monohidrato (1,03 ml, 21,32 mmol) y ciclohexeno (0,2 mL, 2,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 2-cloro-6-metoxiisonicotinohidrazida (sólido amarillo claro, 2,03 g, 95%). Un balón lleno de hidrógeno se conectó a un recipiente que contenía ácido 2-cloro-6-metilpiridina-4-carboxílico (1,83 g, 9,07 mmol), paladio 10 % en peso sobre carbón activado (0,91 g), trietilamina (5,5 ml) y etanol (30 ml) y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y se concentró. El residuo se trituró con diclorometano y luego se filtró para dar 2-metoxiisonicotinohidrazida (sólido amarillo claro, el producto crudo se utilizó sin purificación adicional).

Ejemplo 60

3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metilmorfolin-4-carbotioamida

A una solución agitada de 3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]morfolina (550 mg, 2,07 mol) en cloroformo (8 mL) se agregó isotiocianato de metilo (227 mg, 3,1

mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y se trituró con dietiléter para producir el compuesto del título como (sólido blanco, 608 mg, 86,7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,13 (s, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,5 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,24 (d, 3H).

Ejemplo 61

3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metilmorfolin-4-carbimidotioato de metilo

A una solución de 3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metilmorfolin-4-carbotioamida (608 mg, 1,79 mmol) en metanol (12 mL) se agregó CH_3I (224 μL , 3,59 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO_3 (aq). La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano y los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 8,04 (dm, 1H), 7,48 (m, 2H), 5,65 (t, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,93 (dt, 1H), 3,79 (dm, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,59 (tm, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 62

tert-butiléster de ácido 3-(N-Hidroxicarbamimidol)-morfolin-4-carboxílico

Se agregó tert-butiléster de ácido 3-Ciano-morfolin-4-carboxílico (600 mg, 2,83 mmol) en metanol (20 mL) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (982 mg, 14,13 mmol) y carbonato de sodio (1,498 g, 14,19 mmol) en agua desionizada (20 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y el metanol se eliminó al vacío.

El producto se extrajo dos veces con acetato de etilo, luego una tercera vez después de agregar cloruro de sodio para saturar la fase acuosa. El solvente se eliminó al vacío para producir el compuesto del título (sólido pegajoso blancuzco, 466,8 mg, 67 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,50 (s, 9H); 3,23 (td, $J = 11$ Hz, 3 Hz, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 4,58 (s, ancho, 1H); 4,92 (s, ancho, 1H).

Ejemplo 63

tert-butiléster de ácido 3-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-morfolin-4-carboxílico

A una solución agitada de tert-butiléster de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidol)-morfolin-4-carboxílico (300 mg, 1,22 mmol), ácido 3-cloro-benzoico (193,4 mg, 1,24 mmol) y HOBt (181,8 mg, 1,35 mmol) en dimetilformamida (4 mL) se agregó EDCI (236,8 mg, 1,24 mmol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano y los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El intermediario crudo se filtró a través de gel de sílice usando 10% metanol en diclorometano para eliminar las trazas de HOBt. El eluyente se concentró bajo presión reducida, luego se disolvió en dimetilformamida (3 mL) y se calentó a 130°C durante 90 min. La eliminación del solvente al vacío dio el compuesto del título (300 mg, 67%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,51 (s, 9H); 3,54 (m, 3H); 3,89 (m, 2H); 4,51 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 8,02 (m, 2H).

Ejemplo 64

3-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-morfollna

Una solución de ácido trifluoroacético (4 mL) en diclorometano (2 mL) se agregó a una solución de tert-butiléster de ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-morfolin-4-carboxílico (aprox. 200 mg) en diclorometano (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se diluyó con diclorometano y un pequeño volumen de agua. La fase acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, luego se agregó agua desionizada y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano y los orgánicos combinados se secaron, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (144,9 mg, cuantitativo). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm). 3,10 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 4,18 (dd, $J = 11$ Hz, 3 Hz, 1H); 4,27 (dd, $J = 8$ Hz, 3 Hz, 1H); 7,49 (t, $J = 8$ Hz, 1H); 7,60 (m, 1H); 8,04 (m, 2H).

Ejemplo 65

Metilamida de ácido 3-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-morfolin-4-carboxílico

A una solución agitada de 3-[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-morfolina (184,8 mg, 0,696 mol) en cloroformo (5 mL) se agregó isotiocianato de metilo (54,7 μL , 0,800 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano y los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía en 60% acetato de etilo en hexanos para producir el compuesto del título como cristales blancuzcos. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,06 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H); 3,61 (quinteto de d, $J = 12$ Hz, 3 Hz, 2H); 3,92 (m, 3H), 4,51 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 6,51 (s, ancho, 2H); 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H);

7,51 (m, 1H); 7,92 (m, 1H); 8,01 (m, 1H).

Ejemplo 66

Metiléster de ácido 3-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-N-metil-morfolin-4-carboximidotioco

A una solución de metilamida de ácido 3-[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-morfolin-4-carboxilico (137,6 mg, 0,41 mmol) en metanol (3 mL) se agregó CH_3I (50,6 μL , 0,82 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO_3 (aq). La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano y los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm). 2,34 (s, 3H); 3,24 (s, 3H); 3,61 (quintuplete de d, $J = 12$ Hz, 3,3 Hz, 2H); 3,80 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 3,91 (m, 2H); 4,40 (dd, $J = 12$ Hz, 2 Hz, 1H); 5,46 (s, ancho, 1H); 7,43 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,07 (m, 1H).

Ejemplo 67

3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolin-4-carboxilato de tert-Butilo

Se agregó cloroformato de isobutilo (1,56 mL, 12,0 mmol) a una solución de 4-tert-butiléster de ácido morfolin-3,4-dicarboxílico (2,528 g, 10,9 mmol) y trietilamina (3,8 mL, 27,3 mmol) en THF (35 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó 3-iodo-N-hidroxi-benzamidina (2,86 g, 10,9 mmol) y la mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente, y el solvente se eliminó al vacío. El éster acíclico intermediario se utilizó sin purificación adicional. Se agregó DMF (25 mL) y la mezcla se calentó a 120°C durante la noche. El producto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 10-20% acetato de etilo en hexano) dio el compuesto del título (aceite color amarillo claro, 3,0403 g, 61%) que se presentó como una mezcla de rotámeros en el NMR. ^1H NMR (CDCl_3) (ppm): 8,44 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 5,41 (br s, 0,5H), 5,24 (br s, 0,5H), 4,52 (br s, 1H), 3,9 (m, 3H), 3,6 (t, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,53 (s, 4,5H), 1,46 (s, 4,5H).

Ejemplo 68

3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolina

Una solución de ácido trifluoroacético (9,6 mL) en diclorometano (25 mL) se agregó a una solución 3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolin-4-carboxilato de tert-butilo (3,04g, 6,05 mmol) en diclorometano (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio (1N acuoso, 15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (gel de sílice, 5% amoníaco metanólico 2M en diclorometano) dio el compuesto del título (aceite color amarillo, 2,1599g, 91%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,2 (d, 1H), 3,86-3,99 (m, 2H), 3,74 (t, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,05 (t, 1H).

Ejemplo 69

3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-metilmorfolin-4-carbotioamida

Se agregó isotiocianato de metilo (575 mg, 7,86 mmol) a 3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolina (2,16 g, 6,05 mmol) en CHCl_3 (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 7h y se dejó a temperatura ambiente durante

el fin de semana. La mezcla se concentró al vacío y el residuo aislado se trituro con dietiléter en hexanos para aislar el compuesto del título (aceite color amarillo, 2,6g, 100%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,03 (d, 3H).

Ejemplo 70

3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-metilmorfolin-4-carbimidotioato de metilo

Se agregó iodometano (0,11 mL, 1,74 mmol) a 3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-metilmorfolin-4-carbotioamida (465 mg, 1,08 mmol) en metanol (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 4h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (acuoso), se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como aceite color amarillo (460 mg, 96%). ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7,44 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,36 (dm, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,65-3,86 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 71

tert-butiléster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico

Una solución de tert-butiléster de ácido 2-formil-pirrolidin-1-carboxílico (4,2 g, 21,1 mmol) (disponible de PharmaCore, Inc., 4180 Mendenhall Oaks Parkway, Suite 160, High Point, NC 27265, USA o sintetizado de acuerdo con el procedimiento de Beak et. al. J. Org. Chem. 1993, 58, 1109) en piridina seca (8

mL) se agregó a una solución helada de clorhidrato de hidroxilamina (1,90 g, 27,4 mmol) en piridina seca (25 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (500 mL) y la solución se extrajo con diclorometano (3x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF seca (50 mL) y se calentó a 40 °C. Se agregó una solución de *N*-clorosuccinimida (3,10 g, 23,2 mmol) en DMF seca (30 mL) y la reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron otros 844 mg (6,3 mmol) de *N*-clorosuccinimida y la reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con dietiléter (500 mL) y se lavó con agua (3x300 mL) seguido por salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano seco (30 mL) y se agregó a una solución helada de 1-Cloro-3-etinil-benceno y trietilamina en diclorometano seco (25 mL). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (3x100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (heptano:acetato de etilo 8:1-4:1) para dar el compuesto del título (3,48 g, 48%) como un aceite que solidificó al dejarse en reposo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rotamers) δ (ppm): 1,10-1,69 (m, 9H); 1,71-2,44 (m, 4H); 3,34-3,68 (m, 2H); 4,90-5,10 (m, 1H); 6,40-6,55 (m, 1H); 7,37 (bs, 2H); 7,67 (m, 1H); 7,72 (bs, 1H).

Ejemplo 72

5-(3-Cloro-fenil)-3-pirrolidin-2-il-isoxazole

Se disolvió tert-butiléster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-carboxílico (3,45 g, 9,9 mmol) en diclorometano (15 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (15 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1h y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (200 mL) y se lavó con NaOH acuoso 1 M (200 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,12 g, 86 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,88 (m, 3H); 2,1 (s, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 4,32 (dd, 1H); 6,51 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,72 (s, 1H).

Ejemplo 73

Metilamida de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-carbotioico

Se agregó metilisotiocianato (329 mg, 4,5 mmol) a 5-(3-cloro-fenil)-3-pirrolidin-2-il-isoxazol (746 mg, 3,0 mmol) en diclorometano seco (20 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de 20-80% acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (580 mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,21 (m, 3H); 2,37 (m, 1H); 3,11 (d, 3H); 3,79 (m, 2H); 5,53 (bs, 1H); 6,57 (s, 1H); 7,39 (m, 1H), 7,68 (m, 1H); 7,73 (m, 1H).

Ejemplo 74

Ciclopropilamida de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-carbotioico

Se agregó ciclopropilisotiocianato (446 mg, 4,5 mmol) a 5-(3-cloro-fenil)-3-pirrolidin-2-il-isoxazol (746 mg, 3,0 mmol) en diclorometano seco (20 mL) a

temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de 20-80% acetato de etilo en heptano para dar el compuesto del título (585 mg, 56%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,55 (m, 2H); 0,83 (m, 2H); 2,20 (m, 3H); 2,39 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 5,45 (bs, 1H); 5,87 (bs, 1H); 6,65 (bs, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,64 (m, 1H); 7,75 (bs, 1H).

Ejemplo 75

Metiléster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidin-1-carboximidotioico

Una suspensión de metilamida de ácido 2-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-carbotioico (520 mg, 1,61 mmol) y yoduro de metilo (344 mg, 2,42 mmol) en metanol seco (10 mL) se calentó por radiación de microondas de nodo simple en un recipiente sellado a 110 °C durante 15 min. Después de enfriar, la solución resultante se diluyó con acuoso bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3x70 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite (533 mg, 98%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00 (m, 3H); 2,12 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 5,39 (m, 1H); 6,39 (s, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,63 (m, 1H); 7,72 (bs, 1H).

Ejemplo 76

a) metiléster de ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-ciclopropil-pirrolidin-1-carboximidotioico

Una suspensión de ciclopropilamida de ácido 2-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-

pirrolidin-1-carbotioico (546 mg, 1,57 mmol) y yoduro de metilo (335 mg, 2,36 mmol) en metanol seco (10 mL) se calentó por radiación de microondas de nodo simple en un recipiente sellado a 75 °C durante 2h. Después de enfriar, la solución resultante se diluyó con acuoso bicarbonato de sodio saturado (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite (563 mg, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,51 (m, 1H); 0,60 (m, 1H); 0,69 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,12 (m, 1H), 2,29 (m, 1H); 2,33 (m, 3H); 3,10 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 5,28 (m, 1H); 6,37 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 7,70 (bs, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar :

b) 4-[5-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-il]-morfolina; rendimiento 24 mg, 23%, sólido blancuzco; ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz): 8,54 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,54 (dd, 1H), 4,06 (ddd, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 0,99 (m, 1H), 0,52 (m, 1H)

c) 4-[5-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-il]-morfolina; rendimiento 41 mg, 34%, sólido amarillo claro; ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz): 8,38 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,41 (t, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,19 (m, 2H)

d) 3-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina; rendimiento 72 mg, 64%, sólido blancuzco; ¹H

NMR CDCl₃ (500 MHz): 8,84 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,01 (dt, 1H), 7,71 (m 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,42 (dd, 1H), 3,90 (dt, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,54 (ddd, 1H), 2,56 (dddd, 1H), 2,24 (m, 3H)

e) **4-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**; rendimiento 75 mg, 68%, sólido blancuzco; ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz): 8,69 (dd, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,11 (dt, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,47 (m, 1H)

Ejemplo 77

4-(5-{2-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

Una suspensión de metiléster de ácido 2-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidin-1-carboximidotioico (61 mg, 0,18 mmol), hidrazida de ácido isonicotínico (43,2 mg, 0,32 mmol) y piridina (18 mg, 0,23 mmol) en etanol (3 mL) se calentó por radiación de microondas de nodo simple en un recipiente sellado a 130 °C. Después de enfriar, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa usando un gradiente lineal de acetonitrilo en 0,15% ácido trifluoroacético acuoso. Una segunda purificación por HPLC en fase reversa usando un gradiente lineal de acetonitrilo en 0,1 M acuoso acetato de amonio dio el compuesto del título (18,5 mg, 25%) como un sólido blanco después del secado por congelamiento. ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz) δ (ppm). 8,71 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,42 (dd, 1H), 3,91 (dt, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (ddd, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,23 (m, 3H)

Ejemplo 78

3-(5-{2-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-il}-4-ciclopropil-4H-1,2,4-

204
208**triazol-3-il)piridina**

Una suspensión de metiléster de ácido 2-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-ciclopropil-pirrolidin-1-carboximidotioico (76 mg, 0,21 mmol), hidrazida de ácido nicotínico (43,2 mg, 0,32 mmol) y piridina (18 mg, 0,23 mmol) en 2,5 ml de 2-propanol se calentó por radiación de microondas de nodo simple en un recipiente sellado a 150 °C. Después de enfriar, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa usando un gradiente lineal de acetonitrilo en 0,1 M acetato de amonio acuoso para dar el compuesto del título (50,3 mg, 55%) como un sólido blancuzco después del secado por congelamiento. ¹H NMR CDCl₃ (500 MHz) δ (ppm): 9,00 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,11 (dt, 1H), 3,65 (ddd, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,44 (m, 1H).

Ejemplo 79**a) 3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina**

Se agregó hidrazida de ácido isonicotínico (155,5 mg, 1,13 mmol) a 3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metilmorfolin-4-carbimidotioato de metilo (200 mg, 0,567 mmol) en isopropanol (4 mL). La mezcla se agitó a 85-95°C durante la noche, y luego se diluyó con diclorometano (8 mL). La fase orgánica a continuación se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con dietiléter dio el compuesto del título (sólido blanco, 212mg, 88%). ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8,76 (d, 2H), 8,1 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 5,2 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,42 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar :

b) **3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina**; rendimiento 89,3mg, 87,4% sólido blanco; ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm). 8,89 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 5,2 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,46 (m, 1H)

c) **3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-4-[5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina**; rendimiento 78,9mg, 71,4% sólido blanco; ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8,1 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,94 (tm, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (dm, 1H), 3,41 (m, 1H)

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 describe, 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, $[\text{Ca}^{2+}]$, en células que expresan el mGluR5.

Para el análisis con FLIPR, se sembraron células que expresan el mGluR5 humano, tal como se describe en la patente WO 07/05252, sobre placas de 96 cavidades de fondo claro y lados negros recubiertas con colágeno y se analizó

la movilización de $[Ca^{2+}]$, 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 EC_{50} e IC_{50} a partir de los datos obtenidos de curvas de respuesta-concentración de 8 puntos (CRC) realizadas por duplicado. La CRC agonista fue generada 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, tal como se describe en la patente 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 mediada por el receptor. Se incubaron células GHEK, que expresan de forma estable los receptores mGluR5d humanos, con $[^3H]$ mio-inositol durante la noche, se lavaron tres veces con solución amortiguadora salina HEPES y se preincubaron durante 10 minutos con LiCl 10 mM. 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.

En el ensayo que se describe más adelante se proporciona un protocolo detallado de las pruebas con los compuestos de la invención.

Ensayo de la actividad antagonista receptora del Grupo I

Para el análisis con FLIPR, se sembraron células que expresan el mGluR5 humano, tal como se describe en la patente WO 07/05252, sobre placas de 96 cavidades de fondo transparente y lados negros recubiertas con colágeno y se analizó la movilización de $[Ca^{2+}]$, 24 horas después de la siembra. Los cultivos celulares de las placas de 96 cavidades se cargaron con una solución de la forma de acetoximetiléster 4 μ M del indicador de calcio fluorescente, flúor-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregón) en plurónico 0,01%. Todos los ensayos se llevaron a cabo en una solución amortiguadora que contiene NaCl 127 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 2 mM, NaH_2PO_4 0,7 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $NaHCO_3$ 0,422 mg/ml, HEPES 2,4 mg/ml, glucosa 1,8 mg/ml y Fracción IV BSA 1 mg/ml (pH 7,4).

Los experimentos con FLIPR se efectuaron 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 emisión de 488 nm y 562 nm, respectivamente. Cada experimento con FLIPR comenzó con 160 μ l de solución amortiguadora en cada cavidad de la placa. Se efectuó una adición de 40 μ l de la placa del antagonista y a continuación una adición de 50 μ l de la placa del agonista. Después de cada adición 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 EC_{50} e IC_{50} a partir de los datos obtenidos de curvas de respuesta-concentración de 8 puntos (CRC) realizadas por duplicado. La CRC agonista fue generada 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 completas intactas

Se incubaron células GHEK, que expresan de forma estable los receptores mGluR5d humanos, sobre placas de 24 cavidades recubiertas con poli-L-lisina a razón de 40×10^4 células / cavidad en un medio que contiene 1 μ Ci/cavidad [^{3} H]mio-inositol. Las células se incubaron durante la noche (16 hs), se lavaron tres veces con solución amortiguadora salina HEPES y se incubaron durante 1 hora a 37 °C en solución amortiguadora salina HEPES (NaCl 146 mM, KCl 4,2 mM, $MgCl_2$ 0,5 mM, glucosa 0,1%, HEPES 20 mM, pH 7,4) suplementado con glutamato piruvato transaminasa 1 unidad/ml y piruvato 2 mM. Las células se lavaron una vez con solución amortiguadora salina HEPES y se pre-incubaron durante 10 minutos en solución amortiguadora salina HEPES que contiene LiCl 10 mM. Se agregaron los compuestos (agonistas) y se incubaron a 37° C durante 30 minutos. La actividad antagonista se determinó por pre-incubación de los compuestos de prueba durante 15 minutos, luego por incubación en presencia de glutamato (80 μ M) o DHPG (30 μ M) durante 30 minutos. La reacción se terminó por adición de 0,5 ml de ácido perclórico (5%) sobre hielo,

con incubación a 4 °C durante al menos 30 minutos. Las muestras se recolectaron en tubos Falcon de 15 ml y los inositol fosfatos se separaron utilizando columnas Dowex, como se describe a continuación

Ensayo con inositol fosfatos utilizando columnas de intercambio iónico Gravity-Fed

Preparación de las columnas de intercambio iónico

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

a) Tratamiento de las muestras

Se recolectaron muestras en tubos Falcon de 15 ml y se neutralizaron 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 ya preparadas.

b) Separación del inositol fosfato

Se eluyeron los glicerofosfatidilinositoles con 8 ml de formiato de amonio 30 mM.

Se eluyeron los inositol fosfatos totales con 8 ml de formiato de amonio 700 mM / ácido fórmico 100 mM y el eluato se recolectó en viales de centelleo. Se efectuó un recuento del eluato con 8 ml de líquido centellante.

Un aspecto de la invención se relaciona con un método para inhibir la activación del mGluR5, que comprende el tratamiento de una celda que contiene dicho receptor con una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I.

Pruebas de compuestos activos contra el TLESR

Se utilizan perros adultos Labrador Retriever de ambos sexos, entrenados para pararse sobre una eslinga de Pavlov. Se practican esofagostomías de mucosa a piel y se permite que los perros se recuperen por completo antes de proceder a los experimentos.

Medición de la motilidad

En resumen, después de un ayuno de aproximadamente 17 horas con cantidad ilimitada de agua, se introduce un conjunto de tubo multilumen / orificio lateral (Dentsleeve, Adelaide, Australia del Sur) a través de la esofagostomía para medir las presiones gástricas, del esfínter esofágico inferior (LES) y esofágica. El conjunto se perfunde con agua utilizando una bomba de perfusión manométrica de bajo régimen (Dentsleeve, Adelaide, Australia del Sur). Se hace atravesar un tubo perfundido con aire en dirección oral para realizar mediciones al tragar y un pH monitoreado mediante electrodo de antimonio a 3cm por encima del LES. Todas las señales se amplifican y se transfieren a una computadora personal a 10 Hz.

Cuando se obtienen una medición de línea de base libre de actividad motriz de fase III gástrica / LES provocada por el ayuno, se administra de forma intravenosa un placebo (NaCl al 0,9%) o el compuesto de prueba (i.v. 0,5 ml/kg) en una vena de la antepierna. Diez minutos después de la administración intravenosa, se infunde un alimento nutritivo (10% de peptona, 5% de D-glucosa, 5% Intralípido, pH 3.0) dentro del estómago a través del lumen central a una proporción de 100 ml/min a un volumen final del 30 ml/kg. Luego de la infusión del alimento nutritivo, se infunde aire a una velocidad del 500 ml/min hasta obtenerse una presión intragástrica de 10 ± 1 mmHg. La

presión se mantiene a este nivel durante todo el experimento mediante una bomba de infusión para seguir infundiendo aire o para expulsar el aire del estómago. La duración del experimento desde el inicio de la infusión del nutriente hasta la finalización de la insuflación de aire es de 45 minutos. El procedimiento ha sido validado como un medio confiable de provocar TLESR. Se define como TLESR una reducción en la presión del esfínter esofágico inferior (con referencia a la presión intragástrica) a una velocidad de >1 mmHg/s. La relajación no debiera estar precedida por una señal faríngea de ≤ 2 s antes, en cuyo caso, la relajación se puede clasificar como inducida por tragar. La diferencia de presión entre el LES y el estómago debiera ser menor que 2 mmHg, y la duración de la relajación completa mayor que 1 s.

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 contiene GLAST
GLAST	transportador de aspartato / glutamato
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico (solución amortiguadora)
IP ₃	inositol trifosfato

Resultados

Los típicos valores de IC₅₀, medidos en los ensayos que se describieron recién,

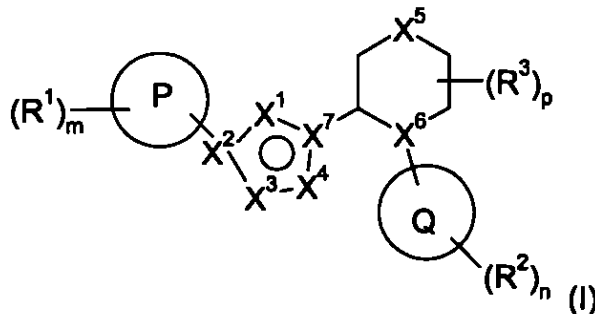
277
216

son de 10 µM o menos. En un aspecto de la invención, el valor de la IC₅₀ es menor que 2 µM. En otro aspecto de la invención, el valor de la IC₅₀ es menor que 0,2 µM. En un aspecto adicional de la invención el valor de la IC₅₀ es menor que 0,05 µM.

Compuesto	FLIPR IC ₅₀
3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]4-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}morfolina	199 nM
4-(5-{2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-yl]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina	40 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I



en donde

P se selecciona entre arilo y heteroarilo;

R¹ se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P y se selecciona entre el grupo formado por hidroxil, halo, nitro, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, OC₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, OC₂₋₆alquinilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, OC₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, OC₀₋₆alquilarilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CNR⁵)OR⁵, C₁₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₀₋₆alquilCO₂R⁵, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, C₀₋₆alquilciano, OC₂₋₆alquilciano, C₀₋₆alquilNR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵, C₀₋₆alquilSO₂R⁵, OC₂₋₆alquilSO₂R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente

entre el grupo formado por C, N, O y S;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por: N, NR^4 y CR^4 ;

X^2 se selecciona entre el grupo formado por: C y N;

X^3 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 , N y O;

X^4 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 , N, NR^4 y O;

X^5 se selecciona entre el grupo formado por: un enlace, CR^4R^4 , NR^4 , O, S, SO y SO_2 ;

X^6 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 y N;

X^7 se selecciona entre el grupo formado por: C y N;

R^4 se selecciona en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{0-6} alquilciano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵ y C_{0-4} alquilNR⁵R⁶;

Q se selecciona del grupo formado por heterocicloalquilo y heteroarilo,

R^2 y R^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por: hidroxil, C_{0-6} alquilciano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{1-6} alquilcicloalquilo, C_{0-6} alquilheterocicloalquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{0-6} alquilarilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, (CO) OC_{1-4} alquilo, C_{0-4} alquil(S) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵, C_{0-4} alquilNR⁵R⁶ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre C, N, O y S, y dicho anillo opcionalmente puede

fusionarse con un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N y O y en donde dicho anillo y dicho anillo fusionado pueden sustituirse con uno o más A;

en donde cualquier C₁₋₆alquilo, arilo, o heteroarilo definido bajo R¹, R² y R³ puede sustituirse con uno o más A;

A se selecciona entre el grupo formado por: hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, oxo, C₀₋₆alquilciano, C₀₋₄alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₂₋₆alquenilo, C₀₋₃alquilarilo, C₀₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₀₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆alquilciano, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C₀₋₆NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₀₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, C₁₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)R⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre, H, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y arilo;

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

p se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4; y

una sal o hidrato del mismo,

con la salvedad de que el compuesto no sea:

4,4'-(1,2-piperazinadil)di-antipirina;

diclorhidrato de 4,4'-(1,2-piperazinadil)di-antipirina; o

dipricato de 4,4'-(1,2-piperazinadil)di-antipirina;

2. Un compuesto según la reivindicación 1 donde m se selecciona entre 1, 2, 3 o 4.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^7 es C.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^5 se selecciona entre el grupo formado por CR^4R^4 , NR^4 , O, S, SO y SO_2 .

5. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^3 se selecciona entre el grupo formado por N y O.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 donde P es arilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 6 donde P es fenilo

8. Un compuesto según la reivindicación 7 donde m se selecciona entre el grupo formado por 1 y 2.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^1 se selecciona entre el grupo formado por: halo, C_{1-6} alquilhalo, OC_{1-6} alquilhalo, C_{1-6} alquilo, OC_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil OR^5 , C_{0-6} alquilciano, C_{0-6} alquil NR^5R^6 .

10. Un compuesto según la reivindicación 9 donde R^1 se selecciona entre el grupo formado por: Cl, F, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 , y CN.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^2 es C.

12. Un compuesto según la reivindicación 11 donde X^1 es N o CR^4 .

13. Un compuesto según la reivindicación 12 donde, cuando X^3 es O, X^4 es N y cuando X^3 es N, X^4 es O.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^2 es N.

15. Un compuesto según la reivindicación 14 donde X^1 es N.

16. Un compuesto según la reivindicación 15 donde X^3 es N y X^4 es N o CR^4 .

17. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^6 es N.

18. Un compuesto según la reivindicación 12 donde X^5 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, CR^4R^4 , NR^4 y O.

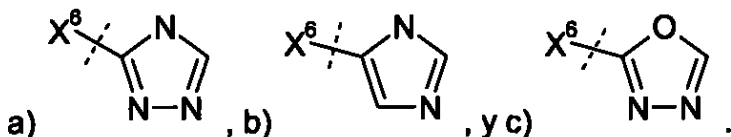
19. Un compuesto según la reivindicación 13 donde X^5 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, O y NR^4 .

20. Un compuesto según la reivindicación 16 donde X^5 se selecciona entre el grupo formado por O y CR^4 .

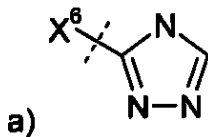
21. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^4 se selecciona entre el grupo formado por: hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilhalo y halo.

22. Un compuesto según la reivindicación 1 donde Q es heteroarilo.

23. Un compuesto según la reivindicación 1 donde Q se selecciona entre el grupo formado por:



24. Un compuesto según la reivindicación 23 donde Q es



25. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^2 y R^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por: C_{1-4} alquilhalo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilarilo y C_{0-6} alquilheteroarilo.

26. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde A se selecciona entre el grupo formado por: hidrógeno, hidróxilo, halo, C_{0-6} alquilciano, C_{1-6} alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilhalo, OC_{1-6} alquilhalo.

27. Un compuesto según la reivindicación 1 se selecciona entre:

4-(5-(2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina

3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-morfolina

3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina

3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-morfolina

ter-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazin-1-carboxílico

2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazina

2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-metil-1-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperazina

ter-butiléster de ácido 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperazin-1-carboxílico

2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperazina

2-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-1-[5-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-metil-piperazina

2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina

4-(5-[2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-[5-(4-metoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pipendina

[4-(5-[2-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]dimetilamina

[4-(5-[2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzil]-dimetil-amina

{2-[4-(5-[2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-piperidin-1-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenoxi]-etil}-dimetil-amina

(R)-3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina

(S) 3-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina

(R)-2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-

metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina

(S)-2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina

(R)-4-(5-{2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

(S)-4-(5-{2-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

4-[5-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-il]-morfolina,

4-[5-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pindin-2-il]-morfolina,

3-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

3-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadioazol-3-il]-4-(5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina,

3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4-ciclopropil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina,

3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4-ciclopropilo-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina,

3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina,

3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4]triazol-3-il]-morfolina,

3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(2-metoxipiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,

3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(2-metilpiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,

3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,

3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,

3-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina,

4-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]morfolina,

3-[3-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina,

3-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]-4-[5-(2-metilpiridin-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,

3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-4-(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)morfolina,

3-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-4-[5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina,

3-(5-{2-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-il}-4-ciclopropil-4H-1,2,4-

triazol-3-il)piridina, y

4-(5-{2-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina.

28. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad eficaz en términos terapéuticos del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en asociación con uno o más diluyente aceptable para uso farmacéutico, excipientes y/o un vehículo inerte.

29. La composición farmacéutica según la reivindicación 28, para usar en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para usar en terapia.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para usar en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

32. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

33. Un método de tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el humano que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz en términos terapéuticos del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

34. El método según la reivindicación 33, para usar en el tratamiento de trastornos neurológicos.

35. El método según la reivindicación 33, para usar en el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

36. El método según la reivindicación 33, para usar en el tratamiento de trastornos de dolor crónico y agudo.
37. El método según la reivindicación 33, para usar en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.
38. Un método para inhibir la activación de receptores mGluR 5, que comprende tratar una célula que contiene dicho receptor con una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1.

229
228

Sheet No. 1

PCT REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only	
International Application No.	
International Filing Date	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum)	085747-0516

Box No. I **TITLE OF INVENTION** *POLYHETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS*

Box No. II **APPLICANT** ☐ This person is also inventor.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below)*

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality: SE

State (that is, country) of residence: SE

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☒

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III **FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

NPS PHARMACEUTICALS, INC.
383 Colorow Drive
Salt Lake City, Utah 84108
United States of America

This person is:

☒

applicant only

☐

applicant and inventor

☐

inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☒

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV **AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as.

☒ agent☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BENT, Stephen A.
FOLEY & LARDNER LLP
Washington Harbour
3000 K Street, N.W., Suite 500
Washington, D.C. 20007-5143
UNITED STATES OF AMERICA

Telephone No.
(202) 672-5404

Facsimile No.
(202) 672-5399

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
29,768

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

229

Continuation of Box. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> ARORA, Jala 34 Alona Avenue Cambridge Ontario N3C 3Y5 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CA	State <i>(that is, country)</i> of residence: CA
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> EDWARDS, Louise c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CA	State <i>(that is, country)</i> of residence: CA
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> ISAAC, Methvin c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CA	State <i>(that is, country)</i> of residence: CA
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> KERS, Annika c/o AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property SE-151 85 Södertälje Sweden	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: SE	State <i>(that is, country)</i> of residence: SE
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

230

Continuation of Box. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> STAAF, Karin c/o AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property SE-151 85 Södertälje Sweden	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: SE	State <i>(that is, country)</i> of residence: SE
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SLASSI, Abdelmalik c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CA	State <i>(that is, country)</i> of residence: CA
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> STEFANAC, Tomislav c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CA	State <i>(that is, country)</i> of residence: CA
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> WENSBO, David c/o AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property SE-151 85 Södertälje Sweden	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: SE	State <i>(that is, country)</i> of residence: SE
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

232
231

Continuation of Box. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> XIN, Tao 10 Comoq Avenue Woodbridge Ontario L4H 2B1 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CA	State <i>(that is, country)</i> of residence: CA
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> HOLM, Björn AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: SE	State <i>(that is, country)</i> of residence: SE
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

237
232

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1 If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information in such case, write "Continuation of Box No. ." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.
 - (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor.
 - (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV.
 - (v) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition. in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other patent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(vi) and 49bis.1(a) or (b)).
3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such case, write "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).

Continuation of Box IV

PAVAN K. AGARWAL
GEORGE C. BECK
STEPHEN A. BENT
BETH A. BURROUS
ALAN I. CANTOR
WILLIAM T. ELLIS
JOHN J. FELDHAUS
MICHAEL D. KAMINSKI
MARY MICHELLE KILE
KENNETH E. KROSIN
GLENN LAW
PETER G. MACK
STEPHEN B. MAEBIUS
BRIAN J. MC NAMARA
RICHARD C. PEET
GEORGE E. QUILLIN
ANDREW E. RAWLINS
RICHARD L. SCHWAAB
HOWARD N. SHIPLEY
MICHELE M. SIMKIN
HAROLD C. WEGNER

23A
233

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 18 February 2004 (18.02.2004)	60/545,292	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items ☐ item(1) ☐ item(2) ☐ item(3) ☐ item(4) ☐ item(5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(1)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority).

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

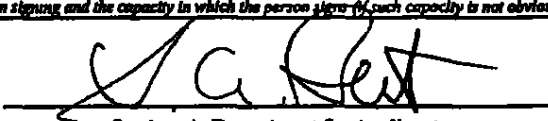
Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|--|--|---|
| ☐ Box No. VIII(i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII(ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII(iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII(iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII(v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

235
234

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 7 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 85 claims: 9 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets : 102 Sequence listings tables related thereto : <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 102 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings. ☐ tables related thereto <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any : 1 7. ☐ statement explaining lack of signature : 6 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : : 7. ☐ translation of international application into (language) : : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : : 9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international Application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : : 11. ☒ other (specify): : Post card, Transmittal Letter and Check..... : 3	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
 Stephen A. Bent, Agent for Applicant		

For International Bureau use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application.	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT
FEE CALCULATION SHEET
Annex to the Request

For receiving Office use only
International ap

Applicant's or agent's
file reference 085747-0516

Date stamp of the receiving Office

Applicant
ASTRAZENECA AB et al.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE	\$300.00	T
2. SEARCH FEE	\$1,920.00	S
International search to be carried out by EP (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)		
3. INTERNATIONAL FILING FEE		
Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets	102	
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets		
The international application contains 102 sheets.		
i1 first 30 sheets	\$1,134.00	i1
i2 72 x \$12.00 =	\$ 864.00	i2
i3 additional component (only if sequence listing and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii):		
x =	\$ 0.00	i3
Fee per sheet		
Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I	\$1,998.00	I
(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the international filing fee.)		
4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable)	\$20.00	P
5. TOTAL FEES PAYABLE	\$4,238.00	
Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box	TOTAL	

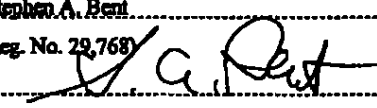
MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge deposit account (see below)	☐ postal money order	☐ cash	☐ coupons
☒ cheque	☐ bank draft	☐ revenue stamps	☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(this mode of payment may not be available at all receiving Offices)

☐ Authorization to charge the total fees indicated above.
☒ (this check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above
☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US.....
Deposit Account No. 19-0741.....
Date:
Name: Stephen A. Bent
(Reg. No. 29,768)
Signature: 

PCT
SOLICITUD

El abajo firmante solicita que la presente
Solicitud Internacional
sea procesada de acuerdo con el
Tratado de Cooperación Internacional
en Materia de Patentes

Únicamente para la oficina receptora

Solicitud Internacional N°

Fecha de presentación Internacional

Nombre del organismo receptor y "Solicitud PCT
Internacional"

Referencia del solicitante o del agente 085747-0516
(en caso deseado) (máximo 12 caracteres)

Campo N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN Compuestos heterocíclicos y su uso como receptores de antagonistas de glutamato metabotrópico	
Campo N° II SOLICITANTE ☐ Esta persona es también inventor	
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre, para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) ASTRAZENECA AB SE - 151 85 Södertälje Suecia	Teléfono N° Facsimil N° Teleprinter N° N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad SE	Estado (esto es, país) de residencia SE
Esta persona es solicitante a los propósitos de ☐ Todos los estados designados ☒ Todos los estados designados excepto E E U U ☐ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario	
Campo N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)	
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre, para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) NPS PHARMACEUTICALS, INC 383 Colorow Drive Salt Lake City, Utah 84108 Estados Unidos de América	Esta persona es: ☒ solo solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad US	Estado (esto es, país) de residencia US
Esta persona es solicitante a los propósitos de ☐ Todos los estados designados ☒ Todos los estados designados excepto E E U U ☐ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario	
☒ Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación.	
Campo N° IV AGENTE O REPRESENTANTE COMUN, O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA	
La persona identificada abajo por este medio/ha sido autorizada a actuar en nombre de(los) solicitante(s) ante los organismos internacionales competentes ☐ Agente ☐ Representante común	
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre, para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país) BENT, Stephen A FOLEY & LARDNER LLP Washington Harbour 3000 K Street, N.W., Suite 500 Washington DC, D C 20007-5143 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Teléfono N° (202) 672-5404 Facsimil N° (202) 672-5399 Teleprinter N° N° de registro del solicitante, con la oficina 29,768
☐ Dirección Postal: marcar este casillero cuando no está/ha sido autorizado ningún agente o representante común, utilizando el espacio de arriba en lugar de indicar una dirección particular a la cual debe ser enviada la correspondencia	

233
237

Continuación de Campo Nº III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)	
Si no es utilizado ninguno de los siguientes subcampos, no incluir esta hoja en el requerimiento	
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) ARORA, Jetai 34 Alona Avenue Cambridge Ontario N3C 3Y5 Canada	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad CA	Estado (esto es, país) de residencia CA
Esta persona es solicitante a los propósitos de	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) EDWARDS, Luise c/o NPS Allelix Corp 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad CA	Estado (esto es, país) de residencia CA
Esta persona es solicitante a los propósitos de	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) ISAAC, Methwin c/o NPS Allelix Corp 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	Esta persona es. ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad CA	Estado (esto es, país) de residencia CA
Esta persona es solicitante a los propósitos de	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) KERS, Annika c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property SE - 151 85 Södertälje Suecia	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad SE	Estado (esto es, país) de residencia SE
Esta persona es solicitante a los propósitos de	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

☒ Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación

Continuación de Campo N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)	
Si no es utilizado ninguno de los siguientes subcampos, no incluir esta hoja en el requerimiento	
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) STAAF, Kenn c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property SE - 151 85 Södertälje Suecia	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad SE	Estado (esto es, país) de residencia SE
Esta persona es solicitante a los propósitos de	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) SLASSI, Abdelmalik c/o NPS Alltelx Corp 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canadá	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad CA	Estado (esto es, país) de residencia CA
Esta persona es solicitante a los propósitos de	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) STEFANAC, Tomislav c/o NPS Alltelx Corp 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canadá	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad CA	Estado (esto es, país) de residencia CA
Esta persona es solicitante a los propósitos de	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) WENSBO, David c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property SE - 151 85 Södertälje Suecia	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad SE	Estado (esto es, país) de residencia SE
Esta persona es solicitante a los propósitos de	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
☒ Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación	

240
239

Continuación de Campo Nº III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)	
Si no es utilizado ninguno de los siguientes subcampos, no incluir esta hoja en el requerimiento	
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) XIN, Tao 10 Comoq Avenue Woodbridge Ontario L4H 1B1 Canadá	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad CA	Estado (esto es, país) de residencia CA
Esta persona es solicitante a los propósitos de.	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia) HOLM, Björn AstraZeneca R & D Mölndal SE - 431 83 Mölndal Suecia	Esta persona es ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad SE	Estado (esto es, país) de residencia SE
Esta persona es solicitante a los propósitos de.	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☒ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia)	Esta persona es ☐ solo solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad	Estado (esto es, país) de residencia
Esta persona es solicitante a los propósitos de.	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U ☐ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección (Apellido seguido por el nombre para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia)	Esta persona es ☐ solo solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad	Estado (esto es, país) de residencia.
Esta persona es solicitante a los propósitos de.	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E E U U. ☐ Únicamente E E U U ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

☐ Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación

Campo Suplementario		Si el campo suplementario no es utilizado, esta hoja no se debe incluir en la solicitud
1	En el caso de que en uno de los campos, excepto los campos VIII(i) a (V), para los cuales está provista una continuación especial, sea insuficiente el espacio para suministrar toda la información, escribir "continuación del campo N° " (indicar el número del campo) y suministrar la información de la misma manera que la requenda de acuerdo con las leyendas del campo en el que el espacio era insuficiente, en particular (i) Si más de dos personas están indicadas como solicitantes y/o inventores y no está disponible una "hoja de continuación" en tal caso, escribir "Continuación del campo N° III" e indicar, para cada persona adicional, el mismo tipo de información que la requenda en el Campo N° III El país de la dirección indicado en este campo es el estado (esto es, el país) de residencia del solicitante si no está indicado abajo el estado de residencia, (ii) Si en el campo N° II o en cualquier Subcampo del campo N° III está marcada la indicación "los estados indicados en el campo suplementario" en este caso, escribir "Continuación de campo N° II" o "Continuación del campo N° III" o "Continuación de los campos N° II y N° III" (según sea el caso), indicar el nombre de(l/los) solicitante(s) involucrados y, próximo a (cada uno de) tales nombres, el estado, (y/o, cuando corresponda, Patente ARIPO, Eurasática, Europea u OAPI), los fines por los cuales la persona nombrada es solicitante (iii) Si en el campo N° II o en cualquier Subcampo del campo N° III el inventor o el inventor/solicitante no es inventor a los fines de todos los estados designados o a los fines de E.E.U.U. en tal caso, escribir "Continuación de campo N° II" o "Continuación del campo N° III" o "Continuación de los campos N° II y N° III" (según sea el caso), indicar el nombre de(l/los) inventor(es) involucrados y, próximo a (cada uno de) tales nombres, el estado, (y/o, cuando corresponda, Patente ARIPO, Eurasática, Europea u OAPI), a los fines por los cuales la persona nombrada es inventor, (iv) Si existe(n) otro(s) agente(s) adicionalmente a los indicados en el campo N° IV en tal caso, escribir "Continuación de campo N° IV" e indicar, para cada uno de los otros agentes, el mismo tipo de información que la requenda en el campo N° IV, (v) Si en el campo N° VI existen más de tres solicitudes anteriores cuya prioridad es reclamada en tal caso, escribir "Continuación del campo N° VI" e indicar, para cada solicitud adicional anterior, el mismo tipo de información que la requenda en el campo N° VI	<u>Continuación del campo N° IV</u> PAVAN K AGARWAL GEORGE C BECK STEPHEN A BENT BETH A BURROUS ALAN I CANTOR WILLIAM T ELLIS JOHN J FELDHAUS MICHAEL D KAMINSKI MARY MICHELLE KILE KENNETH E KROSIN GLENN LAW PETER G MACK STEPHEN B MAEBIUS BRIAN J MC NAMARA RICHARD C PEET GEROG E QUILLIN ANDREW E RAWLINS RICHARD I SCHWAAB HOWARD N SHIPLEY MICHELE M SIMKIN HAROLD C WEGNER
2	Si el solicitante intenta indicar el deseo de que la solicitud internacional sea tratada en alguno de los estados designados como una solicitud para una patente de adición, un certificado de adición, un certificado de adición de inventor, un certificado de adición de modelo de utilidad, en tal caso, escribir el nombre o el código de dos letras de cada país designado concerniente y la indicación "patente de adición", "certificado de adición", "certificado de adición de inventor" o "certificado de adición de utilidad", la cantidad de solicitudes emparentadas, de patentes emparentadas o de otras patentes concedidas y la fecha de otorgamiento de las patentes emparentadas o de otras patentes concedidas, o el dato de presentación de la solicitud emparentada (reglas 4 11(a)(iii) y 49bis 1(a) o (b))	
3	Si el solicitante intenta indicar el deseo de que la solicitud internacional sea tratada en los Estados Unidos de América como una continuación o una continuación parcial de una solicitud anterior, en tal caso, escribir "Estados Unidos de América" o "US" y la indicación "continuación" o "continuación parcial" y el número y la fecha de de la solicitud emparentada (reglas 4 11(a)(iv) y 49bis 1(d))	

2A
 240

242
241

Campo N° V DESIGNACIONES				
La presentación de esta solicitud constituye, bajo la regla 4 9(a), la designación de todos los países signatarios vinculados por el PCT a la fecha de la presentación internacional, para el otorgamiento de todo tipo de protección disponible y, cuando corresponde, para el otorgamiento de patentes tanto regionales como nacionales				
No obstante				
☐ DE Alemania no es designada para ningún tipo de protección nacional ☐ KR La República de Corea no es designada para ningún tipo de protección nacional ☐ RU La Federación Rusa no es designada para ningún tipo de protección nacional				
(las casillas de arriba pueden ser utilizadas para excluir (irrevocablemente) las designaciones concernientes a los fines de evitar el cese del efecto, bajo la ley nacional, de una solicitud nacional anterior para la cual se reivindica la prioridad Ver las notas del campo N° V para las consecuencias de las prescripciones de tal ley nacional en este y otros países)				
Campo N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD				
Por este medio se reivindica la prioridad de la(s) siguiente(s) solicitud(es)				
Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la Solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior es		
		Solicitud nacional país o miembro de WTO	Solicitud regional * Oficina regional	Solicitud internacional Oficina receptora
Item (1) 18 DE FEBRERO DE 2004 (18-02-2004)	60/545,292	US		
Item (2)				
Item (3)				
☐ Otras reivindicaciones de prioridad están indicadas en el campo suplementario				
Se solicita a la oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) (solo si la solicitud anterior fue presentada ante el organismo que es la oficina receptora a los fines de la presente solicitud internacional) identificada(s) arriba como				
☒ Todos los Items ☐ Item (1) ☐ Item (2) ☐ Item (3) ☐ Item (4) ☐ Item (5) ☐ otros, ver campo suplementario				
* Cuando la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, indicar en el campo suplementario a lo menos un país participante de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un miembro de la Organización Mundial de Comercio ante el cual se presentó la solicitud anterior (regla 4 10(b)(ii))				
Campo N° VII Organismo de Búsqueda Internacional				
Elección de Organismo de Búsqueda Internacional (ISA): (indicar el organismo elegido cuando dos o más Organismos de Búsqueda Internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, se puede utilizar el código de dos letras)				
ISA/EP				
Solicitud para utilizar resultados de búsquedas anteriores; referencia a tal búsqueda. (cuando una búsqueda anterior fue llevada a cabo por o solicitada ante el Organismo de Búsqueda Internacional)				
Fecha(día/mes/año)	Número	País (u oficina regional)		
Campo N° VIII Declaraciones				
En los campos VIII(i) a (v) están contenidas las siguientes declaraciones (marcar abajo los casilleros correspondientes e indicar en la columna derecha la cantidad de cada tipo de declaración)				Cantidad de declaraciones
☐	Campo N° VIII(i)	Declaración sobre la identidad del inventor		
☐	Campo N° VIII(ii)	Declaración sobre el carácter del solicitante y la fecha de presentación internacional a aplicar para el otorgamiento de la patente		
☐	Campo N° VIII(iii)	Declaración sobre el carácter del solicitante y la fecha de presentación internacional a aplicar para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior		
☐	Campo N° VIII(iv)	Declaración sobre actividad inventiva (solo para los propósitos de designación de US)		
☐	Campo N° VIII(v)	Declaración sobre revelaciones no perjudiciales o excepciones por falta de novedad		

Campo N° IX Listado de verificación; Lengua de presentación	
Esta solicitud internacional contiene a) en forma de papel, la siguiente cantidad de hojas Solicitud (Incluyendo hojas de declaración) 7 Descripción (excluyendo listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos) 85 Reivindicaciones 9 Resumen 1 Ilustraciones 0 Subtotal cantidad de hojas 102 Protocolo de secuencias Tablas relacionadas (para ambos, cantidad real de hojas si está presentado en forma de papel, esté o no presentado también en forma legible por computadora, ver (c) más abajo) Total cantidad de hojas 102 b) ☐ Solo en forma legible por computadora (Sección 80(a)(i)) (i) ☐ Protocolo de secuencias (ii) ☐ Tablas relacionadas c) ☐ También en forma legible por computadora (Sección 80(a)(ii)) (i) ☐ Protocolo de secuencias (ii) ☐ Tablas relacionadas Tipo y cantidad de soportes (disquete, CD-ROM- CD-R, u otro) En los cuales están contenidos los ☐ Protocolo de secuencias ☐ Tablas relacionadas Las copias adicionales deben ser indicadas en los ítem 9(ii) y/o 10 (ii), en la columna derecha)	Esta solicitud internacional está acompañada por los ítem siguientes (marcar abajo los casilleros aplicables e indicar en la columna derecha la cantidad de cada ítem). 1 ☒ Hoja de cálculo de tasas 1 2 ☐ Poder separado original del agente 3 ☐ Poder general original del agente 4 ☒ Copia del poder general del agente, N° de referencia si existe 1 5 ☐ Declaración explicando la falta de firma 6 ☐ Documento(s) de propiedad identificado(s) en el campo VI como ítem 7 ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma) ... 8 ☐ Indicaciones separadas concernientes a organismos u otro material biológico depositados 9 ☒ Listados de secuencias en forma legible por computadora (indicar tipo y cantidad de soportes) (i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 13ter (y no como parte de la solicitud internacional) (ii) ☐ (solo si el casillero (b)(i) o (c)(i) está marcado en la columna izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 13ter (iii) ☒ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con los listados de secuencias mencionados en la columna izquierda 1 disco 10 ☐ Tablas en forma legible por computadora relacionadas con los listados de secuencias (indicar tipo y cantidad de soportes) (i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 802 (b-quater) (y no como parte de la solicitud internacional) (ii) ☐ (solo si el casillero (b)(ii) o (c)(ii) está marcado en la columna izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 802 (b-quater) (iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con las tablas mencionadas en la columna izquierda 11 ☒ Otros (especificar) Tarjeta postal, escrito de envío y cheque
Figura de las ilustraciones que pueden acompañar el resumen	Lengua de presentación de la Solicitud internacional Inglés

Campo N° X Firma del solicitante, agente o representante común
 Próximo a cada una de las firmas indicar el nombre de la persona firmante y la capacidad por la cual firma (si tal capacidad no es obvia por lectura de la solicitud)

(Firmado)
 Stephen A. Bent, Agente del Solicitante

Para uso exclusivo de la Oficina Receptora

1 Fecha de recepción real de la solicitud internacional pretendida.	2 Ilustraciones
3 Fecha corregida de la recepción real debido a escritos o ilustraciones que completan la solicitud internacional pretendida y recibidos más tarde pero en término	
4 Fecha de recepción en término de las correcciones requeridas según artículo PCT 11(2)	
5 Organismo de Búsqueda Internacional (cuando dos o más son competentes) ISA/	6 ☐ Transmisión de copia de búsqueda demorada hasta el pago de la tasa de búsqueda

Para uso exclusivo de la Oficina Internacional

Fecha de recepción de la copia registrada por la Oficina Internacional	
--	--

002 1344958 1

243
242

PATENT COOPERATION TREATY

243 24A
WO 2005/080386
PCT/US2005/005211

From the INTERNATIONAL BUREAU

Doch
Int'l

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP
Andrew Duff Meikle
8110 Gatehouse Road
Suite 500 East
P O Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
01 September 2005 (01.09.2005)Applicant's or agent's file reference
~~085747-0516~~ 5999-0525 (WO)

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US2005/005216International filing date (day/month/year)
17 February 2005 (17.02.2005)Priority date (day/month/year)
18 February 2004 (18.02.2004)Applicant
ASTRAZENECA AB et al

The International Bureau transmits herewith the following documents

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 01 September 2005 (01.09.2005) under No. WO 2005/080386
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

REVIEWED BY DOCKETING
N 9/12/2005The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 95

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

205
244

PCT

Notificación de Recepción de
Copia Registrada

(Regla PCT 24 2(a))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A

BENT, Stephen A
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
Estados Unidos de América

Fecha de envío (día/mes/año) 08 de abril de 2005 (08 04 2005)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente 085747-0516	Solicitud Internacional N° PCT/US 2005/005216

Se notifica al solicitante por este medio que la Oficina Internacional ha recibido la copia registrada de la Solicitud Internacional, como se detalla abajo

Nombre(s) del(los) solicitante(s) y países para los cuales son solicitadas

ASTRAZENECA AB et al (para todos los países designados excepto US)
ARORA, Jalaj et al (para US)

Fecha de recepción 17 de febrero de 2005 (17 02 2005)
Fecha de prioridad reivindicada 18 de febrero de 2004 (18 02 2004)

Fecha de recepción de la copia registrada por La Oficina Internacional 18 de marzo de 2005 (18 03 2005)

Lista de Oficinas designadas

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, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
Nacional 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado S Mandallaz
Facsímil N° (41-22) 338 89 95	Teléfono N° (41 22) 338 9661

NOTIFICACIÓN DE RECEPCIÓN DE COPIA REGISTRADA

Fecha de envío (día/mes/año) <i>08 de abril de 2005 (08 04 2005)</i>	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente <i>085747-0516</i>	Solicitud Internacional N° <i>PCT/US 2005/005216</i>
ATENCIÓN El solicitante debe verificar cuidadosamente los datos que aparecen en esta notificación. En caso de cualquier discrepancia entre estos datos y las indicaciones en la solicitud internacional, el solicitante debe informar inmediatamente a la Oficina Internacional. Adicionalmente, el solicitante debe prestar atención a la información contenida en el anexo, referente a ☒ plazos para ingresar en la fase nacional ver información importante (como la de abril 2002) ☐ requerimientos con respecto a documentos de prioridad (si corresponde) Se envía una copia de esta notificación a la Oficina receptora y al Organismo de Búsqueda Internacional	

247
246

INFORMACIÓN DE PLAZOS PARA INGRESAR EN LA FASE NACIONAL

Se recuerda al solicitante que la "fase nacional" debe ser ingresada ante cada una de las oficinas designadas indicadas en la carátula de esta notificación mediante el pago de tasas nacionales y suministrando traducciones, tal como está prescrito por los artículos 22 y 39 y las leyes nacionales aplicables. Además, el solicitante debe cumplir con otros requerimientos especiales aplicables de determinadas oficinas. Es responsabilidad del solicitante asegurar que los pasos necesarios para ingresar en la fase nacional estén ejecutados en el tiempo establecido. La mayoría de las oficinas no expiden recordatorios para los solicitantes con respecto al ingreso en la fase nacional.

El plazo aplicable para ingresar en la fase nacional es, con sujeción a lo que dice el siguiente párrafo, de 30 meses a partir de la fecha de prioridad, no solo con respecto a cualquier oficina seleccionada en la que se presentó una demanda de Examen Preliminar Internacional antes de la expiración de 19 meses a partir de la fecha de prioridad (ver artículo 39(1)), sino también, en ausencia de la presentación de tal demanda, con respecto a cualquier oficina designada en la cual se aplica el artículo 22(1), modificado en sus efectos a partir del 1 de abril de 2002, en relación con tal oficina designada. Para mayores detalles, ver la PCT Gazette N° 44/2001, del 1 de noviembre de 2001, pp 19926, 19932 y 19934, así como los ejemplares de PCT Newsletter, octubre y noviembre de 2001 y febrero 2002.

En la práctica, los plazos distintos a 30 meses se aplican continuamente, para varios períodos de tiempo, con respecto a determinadas oficinas designadas o seleccionadas. Para actualizaciones normales de los plazos aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otros plazos), oficina por oficina, remitirse a la PCT Gazette (parte "Section IV", publicada semanalmente), al PCT Newsletter (mensual) y a los capítulos nacionales relevantes que figuran en el volumen II la Guía PCT del Solicitante (del cual la versión en papel se actualiza usualmente dos veces al año y la versión de Internet semanalmente). Finalmente, en el sitio de Internet de WIPO está disponible una tabla acumulativa de todos los tiempos límites aplicables para ingresar en la fase nacional, mediante vínculos con varias páginas, el sitio incluye aquellos de Gazette, Newsletter y guía, en <http://wipo.int/pct/en/index/html>

La información acerca de los requerimientos para presentar una demanda de Examen Preliminar Internacional se encuentra en la Guía PCT del Solicitante, volumen I/A, capítulo IX. Hacemos notar que solo un solicitante que tenga la nacionalidad o sea residente de un país signatario del PCT comprometido por el capítulo II posee los derechos para presentar la demanda de Examen Preliminar Internacional (actualmente, todos los estados signatarios del PCT están comprometidos por el capítulo II).

CONFIRMACIÓN DE DESIGNACIONES PREVENTIVAS

Esta notificación lista solo designaciones específicas realizadas bajo la regla 4.9(a) en el requerimiento. Es importante verificar que estas designaciones sean correctas. Los errores en la designación pueden ser corregidos cuando las designaciones preventivas fueron efectuadas según la regla 4.9(b). Se recuerda por este medio al solicitante que toda designación preventiva debe ser confirmada de acuerdo con la regla 4.9(c) antes de la expiración de 16 meses a partir de la fecha de prioridad (este plazo no será extendido). Si no se confirma, será automáticamente considerada como abandonada por el solicitante. No existirán recordatorios ni invitaciones. La confirmación de una designación consiste en la presentación de un escrito especificando el estado designado concerniente (con indicación del tipo de protección o tratamiento deseado) y el pago de las tasas de designación y de confirmación. El escrito de confirmación y el pago deben llegar a la oficina receptora en el plazo de 15 meses.

REQUERIMIENTOS CON RESPECTO A LOS DOCUMENTOS DE PRIORIDAD

Para los solicitantes que aún no cumplieron con los requerimientos con respecto a los documentos de prioridad, se les recuerda lo siguiente:

Cuando se reivindica la prioridad de una solicitud nacional, regional o internacional anterior, el solicitante debe enviar una copia de tal solicitud anterior, certificada por el Organismo al cual fue presentado ("el documento de prioridad") a la oficina receptora (que lo transmitirá a la Oficina Internacional) o directamente a la Oficina Internacional antes de la expiración de 16 meses a partir de la fecha de prioridad, estableciendo que todo documento de prioridad ha sido enviado a la Oficina Internacional antes de la fecha de la publicación internacional o de la solicitud internacional, en cuyo caso tal documento será considerado como haber sido recibido por la Oficina Internacional el último día del término de 16 meses (regla 17.1(a)).

Cuando el documento de prioridad es distribuido por la oficina receptora, el solicitante puede, en lugar de enviar el documento de prioridad, requerir de la oficina receptora que prepare y transmita el documento de prioridad a la Oficina Internacional. Tal requerimiento debe ser efectuado antes de la expiración del plazo de 16 meses y puede quedar sujeto por la oficina receptora al pago de una tasa (regla 17.1(b)).

Si el documento de prioridad concerniente no es enviado a la Oficina Internacional o si no se efectuó el requerimiento a la oficina receptora de que prepare y transmita el documento de prioridad (y se pagó la correspondiente tasa, si es pertinente) dentro del plazo aplicable bajo los párrafos precedentes, un estado designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad, pues está establecido que tal estado no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Cuando se reivindican varias prioridades, la fecha de prioridad a ser considerada para el propósito de computar el plazo de 16 meses es la fecha de presentación de la solicitud más antigua por la que se reivindica prioridad.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To.

BENT, Stephen, A.
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, N.W., Suite 500
Washington, DC 20007-5143
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 08 April 2005 (08.04.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 085747-0516	International application No. PCT/US2005/005216

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)
ARORA, Jalaj et al (for US)

International filing date : 17 February 2005 (17.02.2005)

Priority date(s) claimed : 18 February 2004 (18.02.2004)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 18 March 2005 (18.03.2005)

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, SM, 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 S. Mandallaz
Facsimile No. (41-22) 338 89 95	Telephone No. (41-22) 338 8661

249

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

248

Date of mailing (day/month/year) 08 April 2005 (08.04.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 085747-0516	International application No. PCT/US2005/005216

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.

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 38(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 19928, 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 I/A, 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)).

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

MEIKLE, Andrew, Duff
Birch, Stewart, Kolasch & Birch,
LLP
8110 Gatehouse Road, Suite 500 East
P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 16 September 2005 (16.09.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 5999-0525PWO1	
International application No. PCT/US2005/005216	International filing date (day/month/year) 17 February 2005 (17.02.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning.

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MEIKLE, Andrew, Duff Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP 8110 Gatehouse Road, Suite 500 East P.O. Box 747 Falls Church, VA 22040-0747 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. (703)205-8000	
	Facsimile No. (703)205-8050	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

An agent has been appointed, as indicated in Box 2. The agent's file reference is :
5999-0525PWO1

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer T. Vernhes (Fax 338-8995)
Facsimile No. (41-22) 338 89.95	Telephone No (41-22) 338 8936

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

**Notificación concerniente al
envío o transmisión del
Documento de prioridad**

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A

BENT, Stephen A
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
Estados Unidos de América

Fecha de envío (día/mes/año) 14 de abril de 2005 (14 04 2005)	
Referencia del solicitante o del agente no disponible 085747-0516	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N° PCT/US 2005/005216	Fecha de presentación (día/mes/año). 17 de febrero de 2005 (17 02 2005)
Fecha de publicación Internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18 de febrero de 2004 (18 02 2004)
Solicitante ASTRAZENECA AB et al	

- Por medio de esta formulano, que reemplaza cualquier notificación concerniente a envío o transmisión de documentos de prioridad realizada previamente, se notifica al solicitante de la fecha de recepción por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) cuya prioridad es reclamada. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional, en cumplimiento de la PCT 17 1(a) o (b).
- (si corresponde) Las letras "NR" que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que, a la fecha de envío de este formulario, aún no ha sido recibido por la Oficina Internacional según la regla 17.1 (a) o (b). Cuando, según la regla 17 1(a), el documento de prioridad debe ser enviado por el solicitante a la Oficina receptora o al Organismo Internacional pero el solicitante no realizó el envío del documento de prioridad en el plazo correspondiente a tal regla, el solicitante debe dirigir su atención a la regla 17 1(c), la que establece que ninguna Oficina designada no debe hacer caso omiso de la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, antes de entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad dentro de un plazo razonable con las circunstancias.
- (si corresponde) Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17.1(a) o (b) (el documento de prioridad fue recibido después del plazo prescrito en la regla 17 1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a la Oficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17 1(b). Sin embargo, en tanto el documento de prioridad no es suministrado en conformidad con la regla 17 1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá una copia del documento a las oficinas designadas, para su consideración. En caso de que la Oficina designada no acepte tal copia como documento de prioridad, la regla 17 1(c), establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un plazo razonable con las circunstancias.

<u>Fecha de Prioridad</u>	<u>Solicitud de Prioridad</u>	<u>País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT</u>	<u>Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad</u>
18 de febrero de 2004 (18 02 2004)	60/545,292	US	17 de marzo de 2005 (17 03 2005)

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado Muller Leonard Facsimil N° +41 22 338 89 95 Teléfono N° +41-22 338 88 17
Facsimil N° (41-22) 740 14 35 Formulario PCT/IB/304 (ene 2004)	

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, DC 20007-5143
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
14 April 2005 (14 04.2005)Applicant's or agent's file reference
085747-0516

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/US05/005216International filing date (day/month/year)
17 February 2005 (17 02.2005)

International publication date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)
18 February 2004 (18.02.2004)

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 PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
18 February 2004 (18 02 2004)	60/545,292	US	17 March 2005 (17 03 2005)

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

Authorized officer

Muller Leonard

Facsimile No +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 95
Telephone No +41 22 338 8817

254

253

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-077645- -00000-0000
Fec 2008-08-08 16:50:22 Dep 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEIYI
Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Fotos: 254

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 59,952
FECHA AGOSTO 8 DE 2006

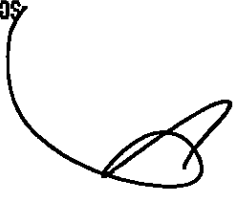
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
SJSTAVO HOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	51163131	08/08/2006	1,389,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

CON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APL' CADO AL EXPED' ENTE No _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

258
254

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION
PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-077645-00000-0000
Fec: 2006-08-08 10:50:22 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 254

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 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 y fotografica 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha Ago 8 2006

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogota, D C , Colombia

25A
255

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

18-09-2006

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AstraZeneca AB
Dirección SE-151 85
Domicilio: Sodertälje, Suecia
Lugar de Constitución: Suecia

Nombre: NPS Pharmaceuticals, Inc
Dirección: 383 Colorow Drive, Salt Lake City,
Domicilio: UT 84108 Salt Lake City, Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA
Dirección: Carrera 11ª 94-76 oficina 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ARORA, Jalaj

Dirección: Allelix Corp 101 College St, 8th FL

Nacionalidad o Domicilio: Toronto, Ontario M5G 1L8 (Canadá)

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/005216

Fecha: Febrero 17 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/080386 A1

Fecha: Septiembre 1 de 2005

⑥ Título (54) COMPUESTOS POLIHETEROCÍCLICOS Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO.

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14

⑧

PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



Estados Unidos

Febrero 18 de 2004

60/545,292

CONTINUACIÓN INVENTORES CON DIRECCIÓN Y DOMICILIO

Nombre ARORA Jalaj
Dirección NPS Allelix Corp 101 College St 8th FL
Domicilio Toronto Ontario M5G 1L8 (Canadá)

Nombre EDWARDS, Louise
Dirección NPS Allelix Corp 6850 Goreway Drive
Domicilio Mississauga Ontario L4V 1V7 (Canadá)

Nombre ISAAC Methvin
Dirección NPS Allelix Corp 101 College St 8th fl
Domicilio Toronto Ontario M5G 1L8 (Canadá)

Nombre KERS Annika
Dirección AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property
Domicilio S 151 85 Sodertalje (Suecia)

Nombre STAAF Kann
Dirección Astra AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property
Domicilio S-151 85 Sodertalje (Suecia)

Nombre SLASSI Abdelmalik
Dirección NPS Allelix Corp 101 College St 8th fl
Domicilio Toronto Ontario M5G 1L8 (Canadá)

Nombre STEFANAC Tomislav
Dirección NPS Allelix Corp 101 College St 8th fl
Domicilio Toronto Ontario M5G 1L8 (Canadá)

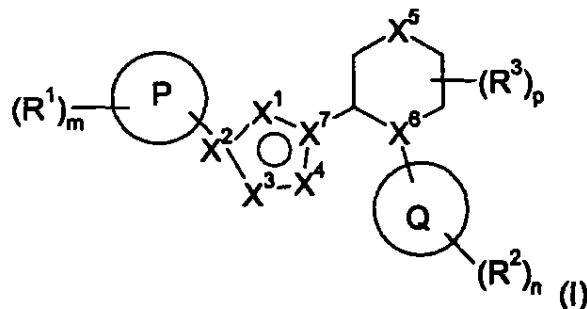
Nombre WENSBO, David
Dirección Astra AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property
Domicilio S-151 85 Sodertalje (Suecia)

Nombre XIN, Tao
Dirección NPS Allelix Corp 101 College St 8th fl
Domicilio Toronto Ontario M5G 1L8 (Canadá)

Nombre HOLM, Bjorn
Dirección AstraZeneca R&D Molndal
Domicilio D-431 83 Molndal (Suecia)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I



en donde

P se selecciona entre arilo y heteroarilo;

R¹ se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P y se selecciona entre el grupo formado por hidroxilo, halo, nitro, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, OC₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, OC₂₋₆alquinilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, OC₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, OC₀₋₆alquilarilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CNR⁵)OR⁵, C₁₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₀₋₆alquilCO₂R⁵, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, C₀₋₆alquilciano, OC₂₋₆alquilciano, C₀₋₆alquilNR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵, C₀₋₆alquilSO₂R⁵, OC₂₋₆alquilSO₂R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente

entre el grupo formado por C, N, O y S;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por: N, NR^4 y CR^4 ;

X^2 se selecciona entre el grupo formado por: C y N;

X^3 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 , N y O;

X^4 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 , N, NR^4 y O;

X^5 se selecciona entre el grupo formado por: un enlace, CR^4R^4 , NR^4 , O, S, SO y SO_2 ;

X^6 se selecciona entre el grupo formado por: CR^4 y N;

X^7 se selecciona entre el grupo formado por: C y N;

R^4 se selecciona en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, hidroxil, C_{1-8} alquilo, C_{0-8} alquilclano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵ y C_{0-4} alquilNR⁵R⁶;

Q se selecciona del grupo formado por heterocicloalquilo y heteroarilo;

R^2 y R^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por: hidroxil, C_{0-8} alquilclano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{1-8} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-8} alquilarilo, C_{0-8} alquilheteroarilo, C_{1-8} alquilcicloalquilo, C_{0-8} alquilheterocicloalquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{0-8} alquilarilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, (CO) OC_{1-4} alquilo, C_{0-4} alquil(S) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵, C_{0-4} alquilNR⁵R⁶ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre C, N, O y S, y dicho anillo opcionalmente puede

259

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS

REFERENCIA	Radicación No.	6 77645
	Solicitud internacional	US2005/005216
	Fecha inicio fase nacional	18/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11117

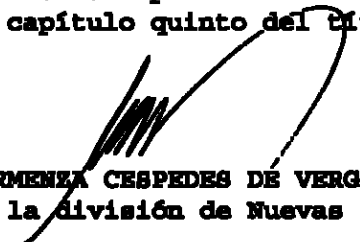
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene las copias de los documentos en que constan las cesiones de los derechos a la patente de los inventores a los solicitantes o a sus causantes. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene los poderes debidamente otorgados, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar los documentos que acreditan la existencia y representación legal de las sociedades solicitantes, cuando éstas fueren personas jurídicas.

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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29-SET. 2006
adpa1