SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No. 06-77652

54. TITULO: **COMPUESTOS DE TETRAZOL Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTROPICO**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB y NPS PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: 1. SE-151 85 Södertälje, Suecia

2. 383 Colorow Drive, Salt Lake City, UT 84108

Estados Unidos de América.

74. APODERADO: LUIS PATIÑO LEYVA

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.: 8 DE AGOSTO DE 206

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-077652- -00000-0000
Fec: 2006-09-06 16:52:13 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTES Y II
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 337

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 18-09-06

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capitulo I. ☐ Capitulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **ASTRAZENECA AB y NPS PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 1. SE – 151 85 Södertälje, Suecia 2. 383 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108 Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: SE– 15185 Södertälje, Suecia y Utah 84108 Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Suecia y Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11a No. 94-78 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.930.616 TP 2698
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: JOHANSSON Martin Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquartes, Global Intellectual Property Nacionalidad o Domicilio: SE – 151 85 Södertälje, Suecia Ver folio 2	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/005217 Fecha Febrero 17 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/080356 A1 Fecha Septiembre 1 de 2005

⑥ **Titulo (54)** **COMPUESTOS DE TETRAZOL Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 257/04

⑧ **PRIORIDAD:**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Febrero 18, 2004	60/545,291

⑨ **Comprobante de pago** **Fecha**

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

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso. Se adjunta la sustitución del poder.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] 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 deposito 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.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
MINIDIS Alexander	c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property	S-151 85 Södertälje, Suecia
STAAF Karin	c/o AstraZeneca R & Headquarters Global Intellectual Property	S-151 85 Södertälje, Suecia
WENSBO David	c/o AstraZeneca R & Headquarters Global Intellectual Property	S-151 85 Södertälje, Suecia
MCLEOD Donald	c/o NPS Pharmaceuticals, Inc. 383 Colorow Drive	Salt Lake City, UT 84108, USA
EDWARDS Louise	c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive, Mississauga	Ontario L4V 1V7, Canadá
ISAAC Methvin	c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive, Mississauga	Ontario L4V 1V7, Canadá
O'BRIEN Anne	c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga	Ontario L4V 1V7, Canadá
SLASSI Abdelmalik	c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga	Ontario L4V 1V7, Canadá
XIN Tao	10 Comoq Av., Woodbridge,	Ontario L4H 2B7, Canadá

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Formulario correspondiente a la solicitud internacional, con su traducción al castellano.

Copia formulario PCT/IB306 correspondientes a la notificación de un cambio.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad, con su traducción al castellano.

Copia formulario PCT/IB/311 correspondiente a la notificación o transmisión de una copia de la solicitud internacional para su nueva publicación.

Copia formulario PCT/IB/308 correspondiente a la segunda noticia suplementaria informando al solicitante de las oficinas designadas.

Copia formulario PCT/ISA/210 sobre informe de búsqueda internacional, con su traducción al castellano.

Copia formulario PCT/ISA/220 referente a la notificación de envío del informe de búsqueda internacional y del informe escrito del organismo de búsqueda internacional o de la declaración, con su traducción al castellano.

Copia formulario PCT/ISA/237 correspondiente a informe escrito del organismo de búsqueda internacional, con su traducción al castellano.

Copia formulario PCT/IB/301 correspondiente a la notificación de recepción de copia registrada.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080356 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 257/04, 401/14, 403/12, 401/12, 487/04, 403/06, A61K 31/41, 31/4439, 31/496, 31/497, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/US2005/005217

(22) International Filing Date: 17 February 2005 (17.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/545,291 18 February 2004 (18.02.2004) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). NPS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 383 Colorow Drive, Salt Lake City, UT 84108 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: JOHANSSON, Martin [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Sofertalje (SE). MINIDIS, Alexander [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, SE-151 85 Södertälje (SE). STAAF, Karin [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, SE-151 85 Södertälje (SE). WENSBO, David [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, SE-151 85 Södertälje (SE). MCLEOD, Donald [US/US]; c/o NPS Pharmaceuticals, INC, 383 Colorow Drive, Salt Lake City, UT 84108 (US). EDWARDS, Louise [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). ISAAC, Methvin [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). O'BRIEN, Anne [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Dr., Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). SLASSI, Abdelmalik [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Dr., Mississagua, Ontario L4V 1V7 (CA). XIN, Tao [CA/CA]; 10 Comoq Ave., Woodbridge, Ontario L4H 2B1 (CA).

(74) Agent: DUFF, Meikle, Andrew; Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP, 8110 Gatehouse Road, Suite 500 East, P.O. Box 747, Falls Church, VA 22040-0747 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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.

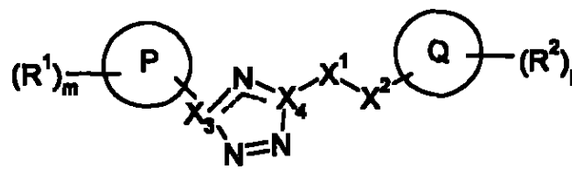
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, 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 2005/080356 A1

(54) Title: TETRAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONITS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula I, wherein P, Q, X^1, X^2, X^3, X^4, R^1, R^2, m and p, are as defined as in formula I, or salts, solvates or solvated salts 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.

TETRAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS

FIELD OF THE INVENTION

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

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

The metabotropic glutamate receptors (mGluRs) are G protein-coupled receptors that activate a variety of intracellular second messenger systems following the binding of glutamate. Activation of mGluRs in intact mammalian neurons elicits one or more of the following responses: activation of phospholipase C; increases in phosphoinositide (PI) hydrolysis; intracellular calcium release; activation of phospholipase D; activation or inhibition of adenyl 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 A_2; increases in arachidonic acid release; and increases or decreases in the activity of voltage- and ligand-gated ion channels. Schoepp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci. 14*:13 (1993), Schoepp, *Neurochem. Int. 24*:439 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology 34*:1 (1995), Bordi and Ugolini, *Prog. Neurobiol. 59*:55 (1999).

Eight distinct mGluR subtypes, termed mGluR1 through mGluR8, have been identified by molecular cloning. Nakanishi, *Neuron 13*:1031 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology 34*:1 (1995), Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem. 38*:1417 (1995). Further receptor diversity occurs via expression of alternatively spliced forms of certain mGluR subtypes. Pin *et al.*,

PNAS 89:10331 (1992), Minakami *et al.*, *BBRC 199*:1136 (1994), Joly *et al.*, *J. Neurosci. 15*:3970 (1995).

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).

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 (1994), Hollman *et al.*, *Ann. Rev. Neurosci. 17*:31 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology 34*:1 (1995), Knopfel *et al.*, *J. Med. Chem. 38*:1417 (1995), Spooren et al., *Trends Pharmacol. Sci. 22*:331 (2001), Gasparini et al. *Curr. Opin. Pharmacol. 2*:43 (2002), Neugebauer *Pain 98*:1 (2002). Much of the pathology in these conditions is thought to be due to excessive glutamate-induced excitation of CNS neurons. Because Group I mGluRs appear to increase glutamate-mediated neuronal excitation via postsynaptic mechanisms and enhanced presynaptic glutamate release, their activation probably contributes to the pathology. Accordingly, selective antagonists of 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 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 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 barrier is temporarily lost at such times, an event hereinafter referred to as "reflux".

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

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 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.*.

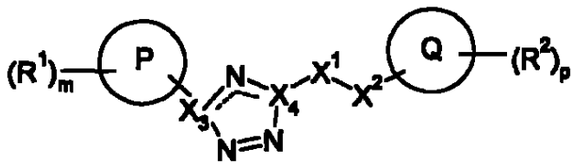
The wording "reflux" is herein defined as fluid from the stomach being able to pass into the esophagus, since the mechanical barrier is temporarily lost at such times.

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

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

SUMMARY OF THE INVENTION

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



wherein

X_3 and X_4 are selected from N and C, such that when X_3 is N, X_4 is C and when X_3 is C, X_4 is N;

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}alkylC_{3-6}cycloalkyl, OC_{0-6}alkylC_{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}alkylOR^5, OC_{2-6}alkylOR^3, C_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, OC_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, C_{0-6}alkylCO_2R^5, OC_{1-6}alkylCO_2R^5, C_{0-6}alkylcyano, OC_{2-6}alkylcyano, C_{0-6}alkylNR^5R^6, OC_{2-6}alkylNR^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}alkyl$NR^5(CO)NR^5R^6$, C_{0-6}alkylSR^5, OC_{2-6}alkylSR^5, C_{0-6}alkyl$(SO)R^5$, OC_{2-6}alkyl$(SO)R^5$, C_{0-6}alkylSO_2R^5, OC_{2-6}alkylSO_2R^5, C_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6, C_{0-6}alkyl$NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

X^1 is selected from the group consisting of C_{2-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, NR^3, O, S, CR^3R^4, SO, SO_2

X^2 is selected from the group consisting of a bond, CR^3R^4, O, S, NR^3, SO, SO_2

R^3 and R^4 are independently selected from a group consisting of hydrogen, hydroxy, C_{1-6}alyl, C_{0-6}alkylcyano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4}alkylhalo, halo, C_{1-4}alkylC_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl, $O(CO)C_{1-4}$alkyl, $(CO)C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl$(SO)C_{0-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl$(SO_2)C_{0-4}$alkyl, $(SO)C_{0-4}$alkyl, $(SO_2)C_{0-4}$alkyl, OC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkylOR^5 and C_{0-4}alkylNR^5R^6;

Q is a 4-, 5-, 6-, or 7-membered ring containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, which is optionally fused to a 5-, 6-, or 7-membered ring containing one or more heteroatoms selected from N, O and S;

R^2 is selected from the group consisting of hydroxy, C_{0-6}alkylcyano, $=NR^5$, =O, $=NOR^5$, C_{1-4}alkylhalo, halo, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl, C_{0-6}alkylcycloalkyl, C_{0-6}alkylheterocycloalkyl, OC_{1-4}alkyl, OC_{0-6}alkylaryl, $O(CO)C_{1-4}$alkyl, $(CO)OC_{1-4}$alkyl, C_{0-4}alkyl(S)C_{0-4}alkyl, C_{1-4}alkyl$(SO)C_{0-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl$(SO_2)C_{0-4}$alkyl, $(SO)C_{0-4}$alkyl, $(SO_2)C_{0-4}$alkyl, C_{1-4}alkylOR^5, C_{0-4}alkylNR^5R^6 and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from C, N, O and S, which ring may

optionally be fused with a 5- or 6-membered ring containing one or more 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; and

any C_{1-6}alkyl, aryl, or heteroaryl defined under R^1, R^2 and R^3 may be substituted by one or more A ; and

A is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, oxo, C_{0-6}alkylcyano, C_{0-4}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylhalo, OC_{1-6}alkylhalo, C_{2-6}alkenyl, C_{0-3}alkylaryl, C_{0-6}alkylOR^5, OC_{2-6}alkylOR^5, C_{1-6}alkylSR^5, OC_{2-6}alkylSR^5, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6}alkylcyano, OC_{1-6}alkylCO_2R^5, $O(CO)OR^5$, OC_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, C_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, NR^5OR^6, $C_{0-6}NR^5R^6$, OC_{2-6}alkylNR^5R^6, C_{0-6}alkyl$(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6}alkyl$(CO)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, C_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5, C_{1-6}alkyl$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alkyl$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alkyl$(SO)R^5$, OC_{2-6}alkyl$(SO)R^5$ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^5 and R^6 are independently selected from, H, C_{1-6}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl and aryl

and salts and hydrates thereof

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

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

or a salt or hydrate thereof.

with the proviso that the compound is not:

1-[hydroxyl-(2-phenyl-2H-tetrazol-5yl)-methyl]piperidine;

1-(2-phenyl-2H-tetrazol-5ylmethyl)-pyridine;

1-(2-phenyl-2H-tetrazol-5ylmethyl)-piperidine;

1-(2-benzothiazolyl)-4-[[5-(5-methyl-2-furanyl)-2H-tetrazol-2-yl]acetyl-piperazine;

1-(4-acetylphenyl)-4-[[5-(5-methyl-2-furanyl)-2H-tetrazol-2-yl]acetyl]-piperazine, or

5-(5-methyl-2-furanyl)-N-(2-phenyl-2H-benzotriazol-5-yl)-2H-tetrazole-2-acetamide.

In a further aspect of the invention there is provided pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of the 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 the compound of formula I for use in the treatment of mGluR 5 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 mGluR 5 receptor mediated disorders, and for the treatment of neurological disorders, psychiatric disorders, gastrointestinal disorders and pain disorders.

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

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.

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 mGluR 5 receptors.

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 'C_{1-6}' means a carbon group having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. Similarly 'C_{1-3}' 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.

In this specification unless otherwise stated the term "heteroatom" refers to an atom which is not carbon or hydrogen. Examples of heteroatoms include but are not limited to nitrogen, oxygen, and sulfur

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 C_{1-3}alkyl has 1 to 3 carbon atoms and may be methyl, ethyl, n-propyl or i-propyl.

In this specification, unless stated otherwise, the term "alkenyl" includes both straight and branched chain alkenyl groups. The term "C_{2-6}alkenyl" 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.

In this specification, unless stated otherwise, the term "alkynyl" includes both straight and branched chain alkynyl groups. The term C_{2-6}alkynyl 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.

In this specification, unless stated otherwise, the term "cycloalkyl" refers to an optionally substituted, saturated cyclic hydrocarbon ring system. The term "C_{3-7}cycloalkyl" may be cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

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, morpholine, thiomorpholine, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran.

In this specification, unless stated otherwise, the term "alkoxy" includes both straight or branched alkoxy groups. C_{1-3}alkoxy may be, but is not limited to methoxy, ethoxy, n-propoxy or i-propoxy.

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

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 "C_{1-6}alkylhalo" may include, but is not limited to fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoroethyl, difluoroethyl or bromopropyl.
The term "OC_{1-6}alkylhalo" may include, but is not limited to fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, fluoroethoxy or difluoroethoxy.

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.

In this specification, unless stated otherwise, the term "heteroaryl" refers to an optionally substituted monocyclic or bicyclic unsaturated, aromatic ring system containing at least one heteroatom selected independently from N, O or S. Examples of "heteroaryl" may be, but 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, pyridyl, imidazopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl and purinyl.

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

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 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, imidazolinyl, triazolyl, morpholinyl, piperazinyl, piperidyl, piperidonyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, phenyl, cyclohexyl, cyclopentyl and cyclohexenyl.

In this specification, unless stated otherwise, the term "4-, 5-, 6-, or 7-membered ring containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, which ring is optionally fused to a 5-, 6-, or 7-membered ring containing one or more heteroatoms selected from N, O and S" refers to a heterocyclic or heteroaromatic ring which may be a saturated, partially unsaturated, or aromatic a ring Examples of such rings include, but are not limited to morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, thiomorpholinyl furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyranyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, azetidinyl, oxytanyl, azepanyl, oxazepanyl, oxepanyl, diazepanyl, thiazepanyl, and azepine

and partially or fully unsaturated version thereof for example tetrahydropyranyl, dihydropyrazolyl and the like. This ring may be optionally fused to a second 5-, 6- or 7-membered ring which may be heterocyclic or heteroaromatic and which may be a saturated, partially unsaturated, or aromatic. The second or fused ring may be independently selected from examples such as morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, thiomorpholinyl furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyranyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, azetidinyl, oxytanyl, azepanyl, oxazepanyl, oxepanyl, diazepanyl, thiazepanyl, and azepine and unsaturated variations thereof, such as tetrahydropyranyl, dihydropyrazolyl and the like. Examples of fused rings systems that may be formed include but are not limited to isoquinoline, quinoline, quinazoline, quinoxaline, indole, indazole, indoline, benzoimidazole, benzooxazolyl, benzofuryl, imidazopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, imidazopyridazinyl, oxalopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, purinyl, tetrahydrotriazolopyridyl, tetrahydotriazolopyrimidinyl, dihyrotriazolothiazine, tetrahydotriazolopyrazine, tetrahydrotetraaza-azulene, dihydropyrollotriazol.

The term "fused" as used above refers to rings, which share two common atoms.

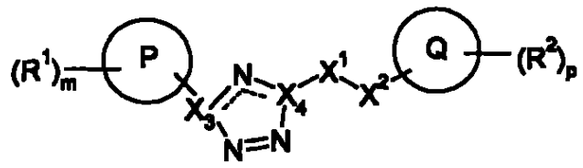
In this specification, unless stated otherwise, the term "bond" may be a saturated or unsaturated bond.

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 "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.

In one embodiment of the invention there are provided compounds of Formula I



Formula I

wherein

X_3 and X_4 are selected from N and C, such that when X_3 is N, X_4 is C and when X_3 is C, X_4 is N;

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}alkylC_{3-6}cycloalkyl, OC_{0-6}alkylC_{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}alkylOR^5, OC_{2-6}alkylOR^5, C_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, OC_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, C_{0-6}alkylCO_2R^5, OC_{1-6}alkylCO_2R^5, C_{0-6}alkylcyano, OC_{2-6}alkylcyano, C_{0-6}alkylNR^5R^6, OC_{2-6}alkylNR^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}alkyl$NR^5(CO)NR^5R^6$, C_{0-6}alkylSR^5, OC_{2-6}alkylSR^5, C_{0-6}alkyl$(SO)R^5$, OC_{2-6}alkyl$(SO)R^5$, C_{0-6}alkylSO_2R^5, OC_{2-6}alkylSO_2R^5, C_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$,C_{0-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6, C_{0-6}alkyl$NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

X^1 is selected from the group consisting of C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, NR^3, O, S, CR^3R^4, SO, SO_2

X^2 is selected from the group consisting of a bond, CR^3R^4, O, S, NR^3, SO, SO_2

R^3 and R^4 are independently selected from a group consisting of hydrogen, hydroxy, C_{1-6}alyl, C_{0-6}alkylcyano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4}alkylhalo, halo, C_{1-4}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl

$O(CO)C_{1-4}alkyl$, $(CO)C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl(SO)C_{0-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl(SO_2)C_{0-4}alkyl$, $(SO)C_{0-4}alkyl$, $(SO_2)C_{0-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylOR^5$ and $C_{0-4}alkylNR^5R^6$;

Q is a 4-, 5-, 6-, or 7-membered ring containing one or more heteroatoms selected from N, O and S, which ring is optionally fused to a 5-, 6-, or 7-membered ring containing one or more heteroatoms selected from N, O and S;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, $C_{0-6}alkylcyano$, $=NR^5$, $=O$, $=NOR^5$, $C_{1-4}alkylhalo$, halo, $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}cycloalkyl$, $C_{0-6}alkylaryl$, $C_{0-6}alkylheteroaryl$, $C_{0-6}alkylcycloalkyl$, $C_{0-6}alkylheterocycloalkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, $OC_{0-6}alkylaryl$, $O(CO)C_{1-4}alkyl$, $(CO)OC_{1-4}alkyl$, $C_{0-4}alkyl(S)C_{0-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl(SO)C_{0-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl(SO_2)C_{0-4}alkyl$, $(SO)C_{0-4}alkyl$, $(SO_2)C_{0-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylOR^5$, $C_{0-4}alkylNR^5R^6$ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from C, N, O and S, which ring may optionally be fused with a 5- or 6-membered ring containing one or more 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; and
any $C_{1-6}alkyl$, aryl, or heteroaryl defined under R^1, R^2 and R^3 may be substituted by one or more A; and
A is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, oxo, $C_{0-6}alkylcyano$, $C_{0-4}alkylC_{3-6}cycloalkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylhalo$, $OC_{1-6}alkylhalo$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{0-3}alkylaryl$, $C_{0-6}alkylOR^5$, $OC_{2-6}alkylOR^5$, $C_{1-6}alkylSR^5$, $OC_{2-6}alkylSR^5$, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $OC_{2-6}alkylcyano$, $OC_{1-6}alkylCO_2R^5$, $O(CO)OR^5$, $OC_{1-6}alkyl(CO)R^5$, $C_{1-6}alkyl(CO)R^5$, NR^5OR^6, $C_{0-6}NR^5R^6$, $OC_{2-6}alkylNR^5R^6$, $C_{0-6}alkyl(CO)NR^5R^6$, $OC_{1-6}alkyl(CO)NR^5R^6$, $OC_{2-6}alkylNR^5(CO)R^6$, $C_{0-6}alkylNR^5(CO)R^6$, $C_{0-6}alkylNR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, $C_{0-6}alkyl(SO_2)NR^5R^6$, $OC_{2-6}alkyl(SO_2)NR^5R^6$, $C_{0-6}alkylNR^5(SO_2)R^6$, $OC_{2-6}alkylNR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5, $C_{1-6}alkylNR^5(SO_2)NR^5R^6$, $OC_{2-6}alkyl(SO_2)R^5$, $C_{0-6}alkyl(SO_2)R^5$, $C_{0-6}alkyl(SO)R^5$, $OC_{2-6}alkyl(SO)R^5$ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^5 and R^6 are independently selected from, H, $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-7}cycloalkyl$ and aryl
and salts and hydrates thereof
m is selected from 0, 1, 2, 3 or 4
p is selected from 0, 1, 2, 3 or 4
or a salt or hydrate thereof.

with the proviso that the compound is not:
1-[hydroxyl-(2-phenyl-2H-tetrazol-5yl)-methyl]piperidine;
1-(2-phenyl-2H-tetrazol-5ylmethyl)-pyridine; and
1-(2-phenyl-2H-tetrazol-5ylmethyl)-piperidine.

This invention relates to tetrazole compounds defined in formula 1. Compounds of formula 1 include those where P is an aryl or heteroaryl group. Particular embodiments of the invention include those wherein P is phenyl or pyridyl. P can be substituted with 0-4 substituents R^1. Preferably there are one or two R^1 substituents on P. In particular if there is one substituent R^1 it is preferable to have the substituent at the meta-position of the ring P relative to the attachment point of P at X^3, and if there are two substituents, at the 2-, and 5-positions of the ring P. Embodiments of the invention include those where R^1 is as defined in formula 1. In particular embodiments R^1 is selected from halo, C_{1-6}alkyl, -OC_{1-6}alkyl and C_{0-6}alkylcyano. More particularly R^1 is selected from Cl, F, cyano and methyl.

Formula 1 describes compounds having a 5-membered ring containing 4 nitrogen atoms and one carbon (tetrazole). Wherein the carbon can be either in the X^3 position or the X^4 position. Particular embodiments of the invention include compounds where the carbon is in the X^4 position.

Formula 1 describes variables X^1 and X^2, which form a linker between the 5-membered tetrazole ring and the ring Q. In embodiments of the invention X^1 is CR^3R^4. In preferred embodiments R^3 and R^4 are independently selected from H and C_{1-6}alkyl, and more particularly from H or methyl. In one embodiment of the invention X^2 is a bond. In another embodiment of the invention X^2 is selected from CR^3R^4, O, S and NR^3. When X^2 is CR^3R^4 or NR^3, R^3 and R^4 are as described above.

Q is defined as a ring having 4-, 5-, 6- or 7-members, wherein one or more of the ring members is a heteroatom selected from N, O and S. Furthermore the ring can be fused to a second ring having 5- or 6-memebers containing one or more heteroatoms to form a fused bicyclic group.

In one embodiment of the invention Q is a 5- or 6-member ring and is not fused to a second ring. In a more particular embodiment Q is a 5- or 6-membered heterocycloalkyl

ring. Even more particularly Q is a 6-membered ring and more particularly a piperazine ring.

In another embodiment of the invention Q is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring. In a more particular embodiment, Q is a 5-membered heteroaromatic ring, even more particularly Q is a triazole ring.

In yet another embodiment of the invention Q is 5-, 6- or 7-membered ring and is fused to a 5- or 6-membered ring. In a particular embodiment Q is a 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring and is fused to a 5- or 6- membered heteroaryl ring. In a preferred embodiment Q is a 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring fused to a triazole ring. In particular embodiments of the invention the fused bicyclic ring system formed is selected from tetrahydrotriazolopyridyl, tetrahydotriazolopyrimidinyl, dihyrotriazolothiazine, tetrahydotriazolopyrazine, tetrahydrotetraaza-azulene, dihydropyrollotriazol.

In a further embodiment of the invention when Q is a fused to a second ring as described above, X^2 is a bond and X^1 is CR^3R^4.

In still another embodiment when Q is a triazole that is not fused X^1 is CR^3R^4 and X^2 is CR^3R^4, O, S and NR^3, and when Q is piperazine, X^1 is CR^3R^4 and X^2 and is a bond.

In another aspect of the invention the ring Q (either or both of the 4, 5, 6, or 7-membered ring and the fused 5, 6, or 7-memebered ring) may be further substituted with 0 to 4 substituents R^2.

In one embodiment R^2 is selected from C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylhalo, C_{3-7}cylcoalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl, $(CO)OC_{1-4}$alkyl.

In a particular embodiment when Q is piperazine R^2 is $(CO)OC_{1-4}$alkyl. In another particular embodiment when Q is triazole R^2 is C_{1-6}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl. In a further embodiment there may be two substituents R^2 wherein one is selected from C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl and the second is selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-7}cylcoalkyl. More particularly one substituent may be selected from phenyl and pyridyl and the second may be selected from methyl or cyclopropyl.

In still another particular embodiment, when Q has a fused second ring, the second ring is substituted with R^2 selected from C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl. More specifically when the fused ring is triazole the triazole ring is substituted with phenyl or pyridyl.

In another embodiment of the invention when R^2 is a 5- or 6-membered ring, R^2 may be substituted with one or more substituents A. Furthermore, any C_{1-6}alkyl, aryl or heteroaryl defined under R^1, R^2 and R^3 can be further substituted with one or more groups A.
In a particular embodiment of the invention A is selected from halo, C_{1-6}alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl and C_{0-6}alkylcyano.

The invention is also related to the following compounds;

Ethyl 4-{[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate

4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

4-(2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

4-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

4-[2-(3-Cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

4-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

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

4-[5-({1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine

Ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate

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

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

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

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

4-{1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

4-[4-Cyclopropyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine

4-{4-Cyclopropyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

4-{4-Methyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

3-[5-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

3-{5-[1-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

3-{5-[1-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-amine

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-amine

[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

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

[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-amine

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-amine

[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

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

[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

8-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

8-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

3-Pyridin-4-yl-8-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

3-Pyridin-4-yl-8-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

8-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

8-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

8-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

8-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

8-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

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

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

4-[4-Methyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethoxy)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine

4-{4-Methyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

4-{5-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

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

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

4-[4-Cyclopropyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethoxy)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine

4-{4-Cyclopropyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

4-{5-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

4-(5-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

3-[5-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxymethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

3-{5-[1-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

3-[5-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxymethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

3-{5-[1-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

3-(5-{[Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amino]-methyl}-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

3-(5-{1-[Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amino]-ethyl}-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

3-[5-(3-Pyridin-4-yl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8-ylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

3-{5-[1-(3-Pyridin-4-yl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8-yl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

3-[5-(3-Pyridin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-ylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

3-{5-[1-(3-Pyridin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-yl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

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

2-(3-chloro-phenyl)-5-[(triphenyl- λ^5-phosphanyl)-methyl]-2H-tetrazole hydrobromide

4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethanol

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethanol

4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

3-[4-Methyl-5-({[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]benzonitrile,

5-({[5-(3,5-Difluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}methyl)-2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazole,

3-[4-Methyl-5-({1-[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]benzonitrile,

5-(1-{[5-(3,5-Difluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}ethyl)-2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazole,

6-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile,

3-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile,
2-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile,
1-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-4-(3-nitropyridin-2-yl)piperazine,
8-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(3,5-difluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,
8-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,
3-(2-Chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-8-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-5,6,7,8-Tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,
8-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,
8-{[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,
3-(5-{[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine-8(5H)-yl]methyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile,
3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-8-{1-[2-(3-iodophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,
3-(5-{1-[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8(5H)-yl]ethyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile,
3-(5-{[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-9*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepin-9-yl]methyl}-2*H*-tetrazol-2-yl)benzonitrile,
3-(5-{[3-(2,6-Dimethoxypyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-8(5*H*)-yl]methyl}-2*H*-tetrazol-2-yl)benzonitrile,
(R) 3-(5-{1-[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8(5H)-yl]ethyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile,
(S) 3-(5-{1-[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8(5H)-yl]ethyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile,
(R) Ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,
(S) Ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,
(R) Ethyl 4-{1-[2-(5-chloro-2-fluorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,
(S) Ethyl 4-{1-[2-(5-chloro-2-fluorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,
(R) 6-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile,

(S) 6-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile,
(R) 3-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile,
(S) 3-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile,
4-(5-{(S)-1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,
2-(3-Chloro-phenyl)-5-{(R)-1-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy]-ethyl}-2H-tetrazole,
3-(5-{(R)-1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,
4-(5-{2-[5-(3-Chlorophenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl]propyl}-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine,
4-(5-{(*R*)-1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

2-(3-chlorophenyl)-5-[1-methyl-2-phenylvinyl]-2H-tetrazole, and

2-({1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-imidazo[4,5-b]pyridine;

Embodiments of the invention include salt forms of compounds of formula 1. 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 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 also relates to any and all solvate and hydrate forms of compounds of formula 1.

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.
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.

Medical use

It has been found that the compounds according to the present invention, or salts, solvates or solvated salts thereof, 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 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 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.

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.

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, amylotropic 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 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 aspect of the invention is the use of a compound according to formula I for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of functional gastrointestinal disorders, such as functional dyspepsia (FD). Yet another aspect of the invention is the use 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.

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.

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.

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

In the context of the present specification, the term "therapy" and "treatment" includes prevention 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 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.

Non- Medical use

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

Methods of Preparation

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

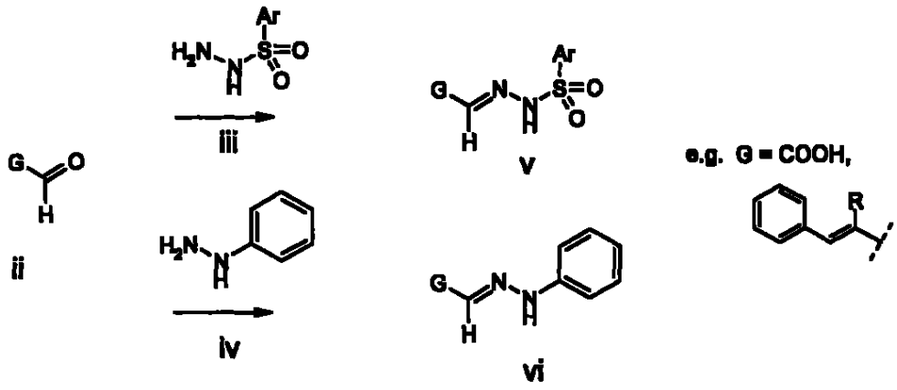
Throughout the following description of such processes it is to be understood that, where appropriate, suitable protecting groups will be added to, and subsequently removed from, the various reactants and intermediates in a manner that will be readily understood by one skilled in the art of organic synthesis.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

transformations are exemplified. References and descriptions on other suitable transformations are given in "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). References and descriptions of other suitable reactions are described in textbooks of organic chemistry, for example, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) or, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Techniques for purification of intermediates and final products include for example, straight and reversed phase chromatography on column or rotating plate, recrystallisation, distillation and liquid-liquid or solid-liquid extraction, which will be readily understood by the one skilled in the art. The definitions of substituents and groups are as in formula I except where defined differently. The term "room temperature" and "ambient temperature" shall mean, unless otherwise specified, a temperature between 16 and 25 °C.
The term "reflux" shall mean, unless otherwise stated, in reference to an employed solvent using a temperature at or above the boiling point of named solvent.

Methods of Preparation of Compounds of Formula I

The non-limiting synthetic paths given below, are useful for further preparation of intermediates and of compounds of formula I. Other starting materials used in the preparation of compounds of Formula I are either commercially available or can be prepared via methods described in the literature.

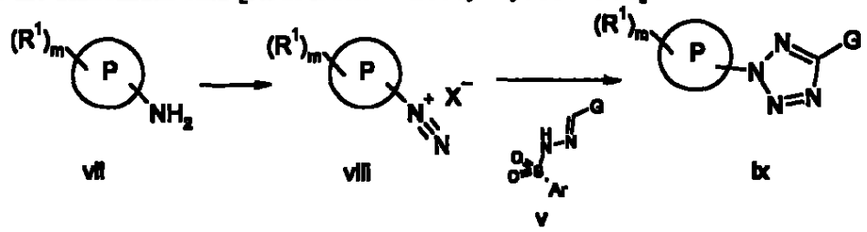
Compounds of formula v are prepared through condensation between aldehydes of formula ii, for example cinnamaldehyde or glyoxalic acid, with arylsulphonylhydrazines iii, such as 4-toluensulfonylhydrazine, in a suitable solvent, for example methanol, ethanol, DMF or dialkylethers, at a temperature between 0 to 100 °C, alternatively without solvent under microwave irradiation. Similarly, arylhydrazones of formula vi may be formed from the reaction of arylhydrazine iv, with aldehydes of formula ii. [J. Med. Chem.1980, 23, 631-634; Monatshefte fuer Chemie 2001, 403-406; J.Med.Chem. 2000, 43, 953 – 970; J. Med Chem. 1978, 21, 1254-60]



Scheme 1

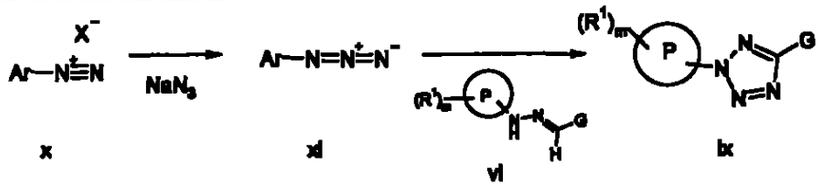
Diazonium salts of formula viii are available from a suitably substituted aryl or heteroaryl amine of formula vii using well known methods, via diazotization using a nitrite source such as sodium nitrite or isoamyl nitrite in the presence of a suitable acid source such as hydrochloric acid or tetrafluoroboric acid in a solvent such as water at a temperature between –10 to 0 °C. In the case where a less soluble counter ion X^- is employed, such as tetrafluoroborate, the diazonium salt thus formed may be collected by precipitation and used in subsequent reactions under non-aqueous conditions. Soluble diazonium salts formed using other acid sources may be precipitated by the addition of a suitable reagent such as tetrafluoroboric acid or sodium tetrafluoroborate [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 897-900].

Tetrazoles of formula ix wherein G is an electron withdrawing group, such as an olefin, carbonyl or aryl group, may be prepared by 1,3-dipolar cycloaddition of a diazonium salt onto an aryl sulfonyl hydrazone followed by elimination of the arylsulfinic acid to generate the tetrazole ring, in protic solvents such as water and alcohol or mixtures thereof, in basic aprotic solvents such as pyridine, or mixtures of these solvents with protic solvents used to generate the diazonium salt. [J.Med.Chem. 2000, 43, 953 – 970]



Scheme 2

Tetrazoles of formula ix may also be prepared from the reaction of an arylhydrazone of formula vi with an aryl azide of formula xi, in a suitable solvent such as ethanol or pyridine. [J. Med Chem. 1978, 21, 1254-60] Aryl azides of formula xi may be formed using sodium azide with an aryl diazonium salt of formula x, which may in turn be prepared as described above from an aryl amine, for example aniline or 2,4,6-tribromoaniline. The aryl azide may be considered as a nitrogen transfer reagent since cycloaddition onto the hydrazone is followed by elimination to regenerate the aryl amine precursor to diazonium salt x.

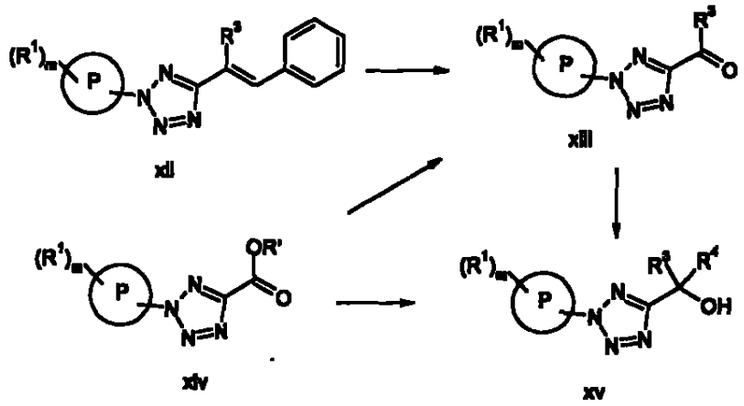


Scheme 3

Typically, G is a group which may be employed as a precursor to the X^1-X^2-$Q(R^2)_p$ moiety in compounds of formula I, such as an olefin or carboxylic acid or acid derivative. When G is an aryl olefinic compound of formula xii, derived for example from cinnamaldehyde where R^3 is H, the olefin group can be cleaved to provide an aldehyde of formula xiii directly in a one-pot process using a reagent such as ozone or via the diol using a dihydroxylation reagent such as osmium tetroxide followed by subsequent cleavage using a reagent such as lead (IV) acetate. When a substituted cinnamaldehyde is employed the reaction to produce compounds of formula xii, such as α-methylcinnamaldehyde wherein R^3 is methyl, a ketone would result from the cleavage of the olefin. [J.Med.Chem. 2000, 43, 953 – 970; Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 421-433; "Oxidations in Organic Chemistry", M. Hudlicky, ACS Monograph 186, (1990)]

Aldehydes of formula xiii wherein R^3 is H may be reduced to primary alcohols of formula xv wherein R^3 and R^4 are H, using well known reducing agents such as sodium or lithium borohydride, in a solvent such as methanol, THF or DMF at temperatures between 0 – 80 °C. Secondary alcohols wherein R^4 is not H may also be formed from aldehydes of

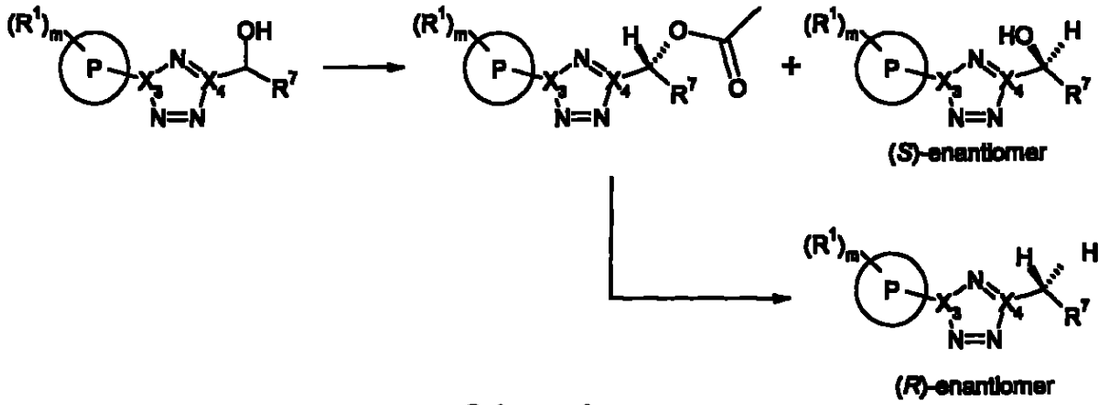
formula xiii via addition reactions of an organometallic reagent, for example Grignard reagents R^4MgX, in a solvent such as THF at temperatures between –78 °C to 80 °C, and are typically performed between 0 °C and room temperature. Similarly, ketones of formula xiii, wherein R^3 is not H, may be employed to form secondary or tertiary alcohols of formula xv by reduction or addition of an organometallic reagent. Primary alcohols of formula xv, wherein R^3 and R^4 are H, are also available from compounds of formula xiv, by reduction of acid or ester derivative using reducing agents such as lithium borohydride in a suitable solvent such as THF or DMF at temperatures in the range of 20 – 80 °C. Ketones of formula xiii are obtained by treatment of carboxylic acid esters with the appropriate carbon nucleophile, such as Grignard reagents R^3MgX according to standard protocols. [J. Med Chem. 1978, 21, 1254-60; J.Med.Chem. 1993, 36, 2676-2688; Can. J. Chem. 1995, 73, 885-895]



Scheme 4

Enantiomerically pure or enriched products, as depicted in scheme 4a (R^7 is Me or Et; X^3 and X^4 as defined in formula I) are obtained by kinetic resolution of racemic or scalemic secondary alcohols using enzyme-catalyzed acetylation with for example polymer bound *Candida Antarctica Lipase* (Novozyme 435®), or other esterases, for example *Candida rugosa* or *Pseudomonas fluorescens*, in organic solvents such as toluene, tert-butyl methyl ether, tert-butanol or DCM at temperatures from 0 to 90 °C, using acetylating reagents such as vinyl acetate, other substituted alkyl acetates, pentafluorophenyl acetate or nitro- or halophenyl acetates, which yields the enriched (*R*)-acetate and the enriched (*S*)-alcohol.

The (*R*)-acetate may be hydrolyzed to the corresponding alcohol by e.g. lithium hydroxide in mixtures of THF and water or by any other methods as described herein below, to yield the opposite enantiomerically enriched or pure alcohol.



Scheme 4a

Alcohols of formula xv may be converted by standard methods to compounds of formula xvi wherein LG is a leaving group. Compounds of formula xvi wherein LG is a halide are formed by the use of reagents such as triphenylphosphine in combination with a halide source such as iodine, N-bromosuccinimide or N-chlorosuccinimide, or alternatively by treatment with tribromophosphine or thionyl chloride. The alcohol moiety in compounds of formula xv may also be transformed to leaving groups LG such as mesylates or tosylates by employing the appropriate sulfonyl halide or sulfonyl anhydride in the presence of a non-nucleophilic base to obtain the corresponding sulfonates. Chlorides or sulfonates can be converted to the corresponding bromides or iodides by treatment with bromide salts, for example LiBr, or iodide salts, such as LiI.

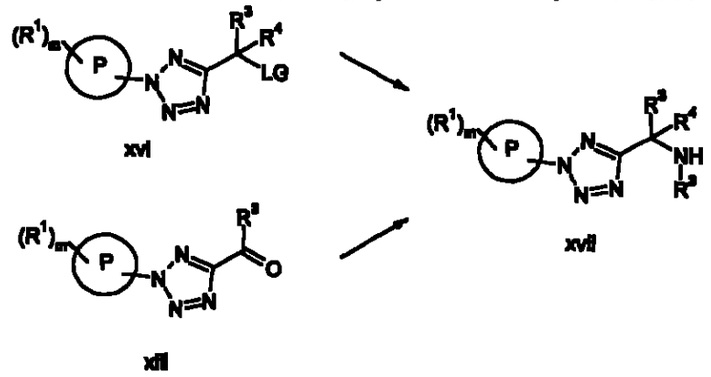


xv xvi

Scheme 5

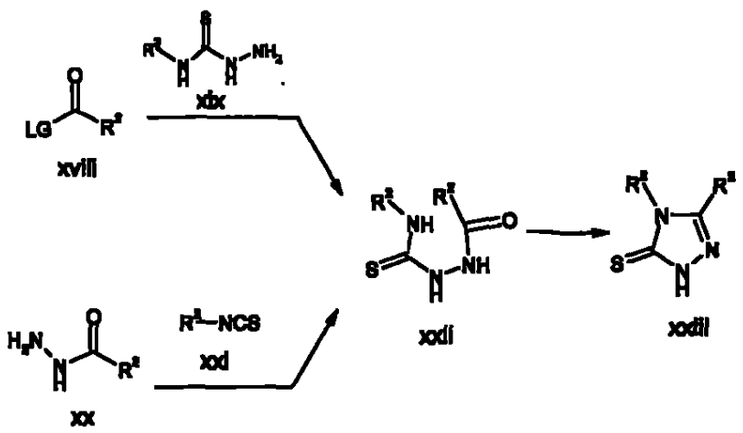
Amine intermediates of formula xvii may be formed using compounds of formula xvi wherein LG represents a leaving group, by displacement of said leaving group using a primary amine, NH_2R^3 or source of ammonia when R^3 is H, or may be formed using the corresponding carbonyl compounds of formula xiii via reductive amination using an

amine, NH_2R^3, in the presence of a suitably mild reducing agent such as $NaBH_3CN$ or $NaBH(OAc)_3$ in a suitable solvent such as THF, methanol or 1,2-dichloroethane.



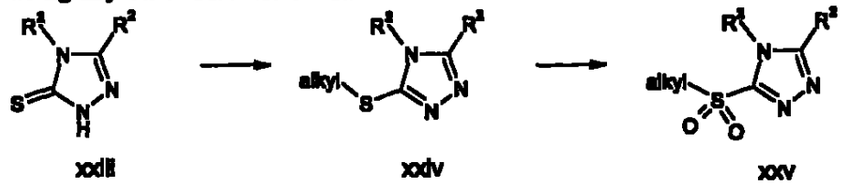
Scheme 6

Compounds of formula xxiii containing the dihydro[1,2,4]triazole-3-thione ring may be prepared by initial N-acylation of a 4-alkylthiosemicarbazide of formula xix, using any suitable acylating agent of formula xviii in a suitable solvent, for example pyridine DMF, DCM, THF, or acetonitrile at a temperature from –20 to 100 °C. A pre-formed acylating agent such as an acid halide may be employed, or an acid may be activated *in situ* by the treatment with standard activating reagents such as DCC, DIC, EDCI or HBTU, with or without the presence of co-reagents such as HOBt or DMAP. Formation of the acyclic intermediate xxii is followed by alkaline ring closure either spontaneously under the conditions of the acylation, or by heating at 50 to 150 °C in pyridine or in aqueous solvents in the presence of a base, such as NaOH, $NaHCO_3$ or Na_2CO_3, with or without co-solvents such as dioxane, THF, MeOH, EtOH or DMF. The acyclic intermediate of formula xxii can also be formed by treatment of an acyl hydrazide of formula xx with a suitable isothiocyanate of formula xxi in a suitable solvent, for example 2-propanol, DCM, THF or the like at temperatures in the range of –20 to 120 °C.



Scheme 7

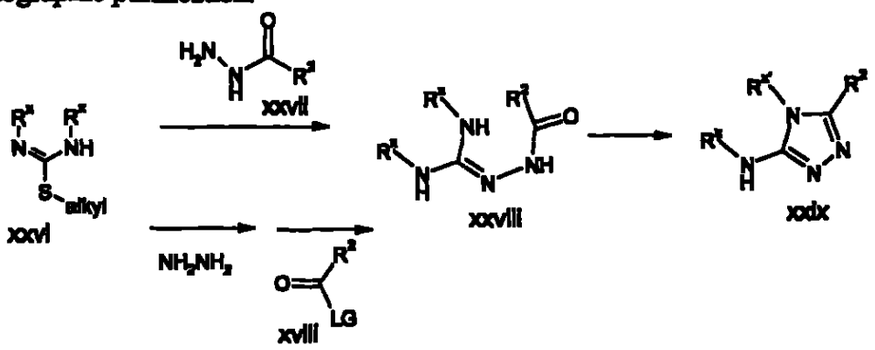
Compounds of formula xxiii may be converted to compounds of formula xxv by initial alkylation of the sulphur atom to form intermediates of formula xxiv using primary alkyl halides such as MeI and EtI (alkyl is Me and Et respectively) in MeOH, EtOH, THF, acetone or the like at –30 to 100 °C, followed by oxidation of intermediates xxiv using for example $KMnO_4$ in mixtures of water and acetic acid, or MCPBA in DCM, at –20 to 120 °C, or by using any other suitable oxidant.



Scheme 8

3-Amino[1,2,4]triazole compounds of formula xxix, wherein the $R^{x'}$ and R^{x} groups are equivalent to R^2 and R^3 in compounds of formula I wherein Q is a monocyclic triazole ring or may together form a ring leading to compounds of formula I wherein the Q group is a bicyclic system containing a fused triazolo ring, may be obtained by treating isothioureas of formula xxvi with either an acyl hydrazide of formula xxvii or in a stepwise manner by treatment with hydrazine followed by an acylating agent of formula xviii. The intermediates of formula xxviii may form a triazole ring by heating at 50 to 200 °C in a suitable solvent such as pyridine or DMF. Due to the possibility for cyclization of both

NHR^x groups in compounds of formula xxviii, this reaction works best when symmetrical thioureas are used to avoid a mixture of isomers that may occur when the R^x groups are not identical. When unsymmetrical thioureas are used, the isomers may be separated by chromatographic purification.

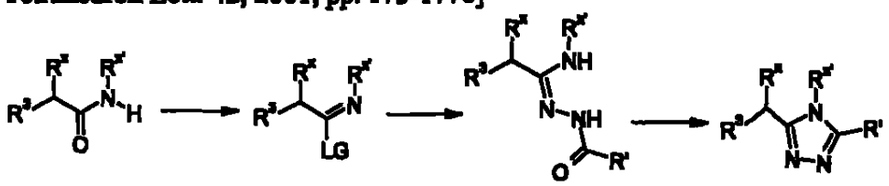


Scheme 9

The reaction of isothioureas of formula xxvi, in which the S-alkyl (for example S-Me or S-Et) moiety acts as a leaving group upon treatment with hydrazine or acyl hydrazide nucleophile, may be carried out in solvents such as pyridine, methanol, ethanol, 2-propanol, THF or the like at temperatures between –20 to 180 °C. In the two-step process, the acylation may be carried out in suitable solvent such as THF, pyridine or DMF at -20 to 100 °C. As described above, the leaving group LG in acylating agent xviii may include chloro or any other suitable leaving group such as that generated by *in situ* treatment of the corresponding acid with standard activating reagents. Isothioureas of formula xxvi may be obtained by S-alkylation of the corresponding thioureas with an alkyl halide, for example MeI or EtI, in a suitable solvent such as acetone, EtOH, THF, DCM or the like at temperatures between –100 to 100 °C.

Carbon-substituted triazoles of formula xxxiii may be prepared in a similar manner by employing an amide of formula xxx. The amide group may be activated using a reagent such as $POCl_3$ or Me_3OBF_4 to generate compounds of formula xxxi such as chloroimidates (LG=Cl) or methoxyimidates (LG=OMe). Similar to isothioureas of formula xxvi above, compounds of formula xxxi may react with an acyl hydrazide or hydrazine followed by an acylating agent to generate intermediate xxxii, which may be closed to the triazole spontaneously or by heating. Fused [1,2,4]triazoles wherein the R^x and $R^{x'}$ groups together

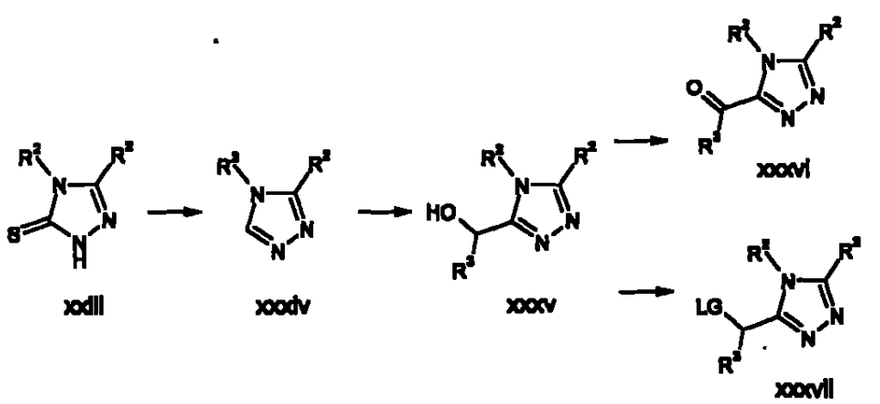
form a 5-7 membered ring may be obtained by employing a suitable cyclic lactam instead of an acyclic amide. Such lactam imidates are available from their corresponding lactams by treatment with Me_3OBF_4 or dimethylsulfate. [Org.Prep.Proced.Int;24, 1992, pp. 147-158 or Tetrahedron Lett. 42, 2001, pp. 173-1776]



xxxc xxxd xxxiii xxxiii

Scheme 10

Compounds of formula xxiii may be converted to compounds of formula xxxiv by reduction of the thione moiety using a suitable reducing agent such as Raney Nickel, in a suitable solvent such as ethanol at a temperature between 50 to 100 °C, and are typically carried out at 65 °C. Compounds of formula xxxv are available from compounds of formula xxxiv by treatment with an aldehyde, for example formaldehyde, in a suitable solvent such as water at a temperature between room temperature to 100 °C, and are typically carried out at 37 °C when aqueous formalin is used as the source of formaldehyde. The resulting alcohols of formula xxxv may be oxidized to provide aldehydes or ketones of formula xxxvi using oxidation procedures well known to the one skilled in the art, such as the employment of MnO_2 as oxidant, or by Swern oxidation. Alternatively, compounds of formula xxxvii wherein leaving group such as a halide may be prepared from compounds of formula xxxv as described above for alcohols of formula xv.

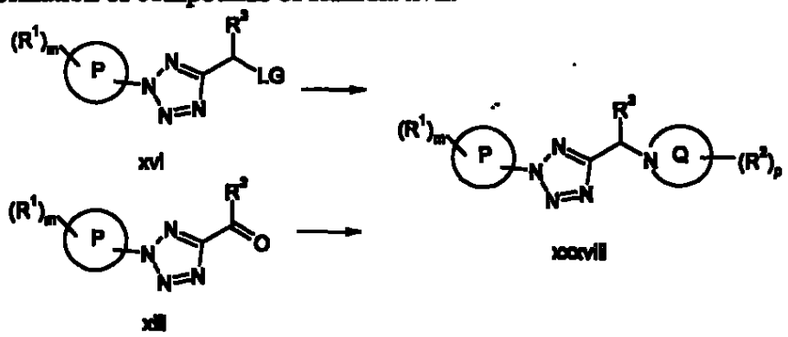


xxxiii xxxiv xxxv xxxvi

xxxvii

Scheme 11

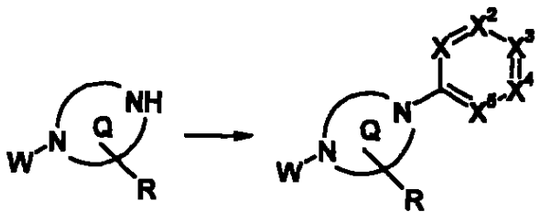
Examples of compounds of formula I wherein Q is comprised of a monocyclic group include bis amines such as piperazine and homopiperazine, that are connected to X^1 or X^2 by one N atom in the ring Q. Bis amines such as N-mono-substituted piperazines or piperazines which contain the R^2 moiety may be commercially available or may be prepared using methods known to one skilled in the art. Such compounds that are not available commercially may be prepared from amino acids via intermediates such as diketopiperazines, which may be reduced to amines such as piperazines. In certain reactions known to one skilled in the art, protection of the bis amine of Q is not required and the free amino compound may be used directly, for example in the displacement of the leaving group in compounds of formula xvi. In such cases, or in cases when the protecting group is removed, the free amine may be used to introduce the R^2 substituent in compounds of formula xxxviii, since such amines may be employed as nucleophiles in reactions with many types of electrophiles, such as alkyl halides, acid chlorides or anhydrides, chloroformates, carbamoyl chlorides, sulfonyl chlorides, isocyanates, isothiocyanates and the like. Compounds of formula xxxviii may also be obtained from carbonyl compounds of formula xiii using reductive amination conditions as described above for formation of compounds of formula xvii.



Scheme 12

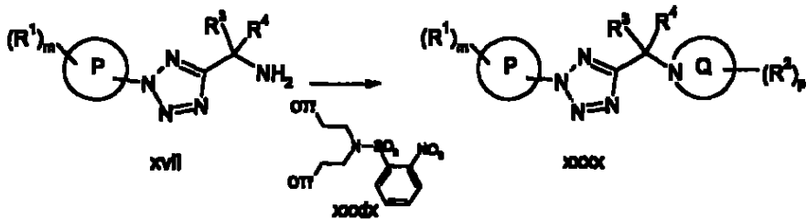
When Q in formula I is a cyclic diamine such as piperazine and R3 is aryl or heteroaryl, the required nucleophilic reagents (W=H or protecting group) may be prepared by coupling to an aryl halide with the cyclic diamine nucleophile, as shown in Scheme 12a. When the aryl group contains an activating group such as the presence of an adjacent N such as in 2-

pyridine (X=N, other=CR), 2-pyrimidine ($X=X^5=N$ or $X=X^3=N$) or 2-pyrazine ($X=X^4=N$), the reaction is facilitated and may occur under heating without additional catalyst. In the presence of additional activating electron withdrawing groups such as ortho or para NO_2 or CN, the reaction may occur at a lower temperature. Aromatic nucleophilic displacement with less reactive phenyl halides may be accomplished by addition of a suitable catalyst / ligand system {Urgaonkar, S.; Xu, J.-H.; Verkade, J.G. J. Org. Chem. 2003, 68, 8416; Urgaonkar, S.; Nagarajan, N.; Verkade, J.G. Org. Lett. 2003, 5, 815).



Scheme 12a

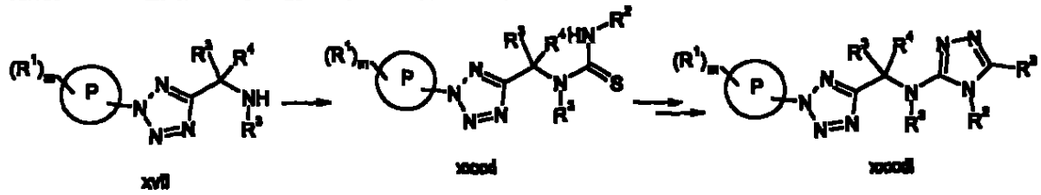
The Q ring may be constructed from compounds of formula xvii containing a primary amine moiety via any compatible method. One such method wherein the Q ring is a monocyclic bis amine such as piperazine involves ring construction by displacement of two leaving groups from a compound such as that shown in formula xxxix [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12,791 - 794; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3195 - 3198; Synthesis 1990, 10, 925-930; J. Org. Chem. 1990, 55, 1684-1687].



Scheme 13

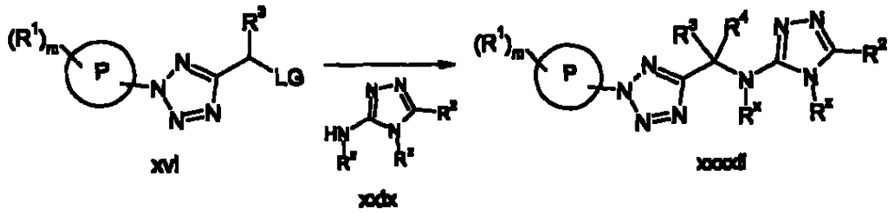
Compounds of formula xvii containing a secondary amine are ideally suited for construction of 3-amino-[1,2,4]triazoles asymmetrically substituted on the 3-amino substituent and the 4-N of the triazole ring. Amines of formula xvii may be converted to a wide variety of thioureas of formula xxxxi by reaction with a suitable isothiocyanate in a suitable 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. Thioureas of formula xxxxi may be converted to compounds of formula xxxxii by conversion to an isothiourea, followed by reaction with an acyl hydrazine and cyclization to the amino triazole as was described above for xxix. In this case since the required $(R^1)_m$-P-CR^3R^4 group from formula I is already contained in the amine and the amine is secondary, the triazole cyclization has only one option to react through the NHR^2 moiety forming compounds of formula xxxxii and not the isomeric triazole.



Scheme 14

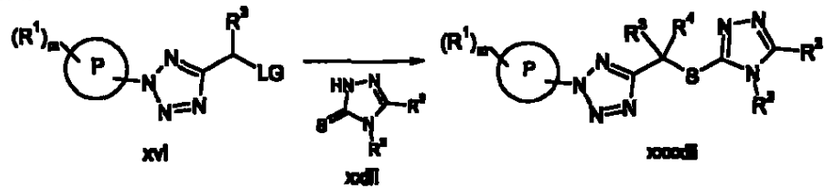
Compounds of formula xxxxii (wherein X^2 as drawn in formula I is NR^3) may also be prepared by displacement of the leaving group from compounds of formula xvi using a suitable 3-amino[1,2,4]triazole of formula xxix, including those monocyclic triazoles wherein R^x groups become R^3 and R^2 and those fused triazoles wherein both R^x groups together form a ring, with a strong base such as sodium hydride, in a solvent such as DMF at temperatures between room temperature to 100 °C, and are typically performed between 60 – 80 °C.



Scheme 15

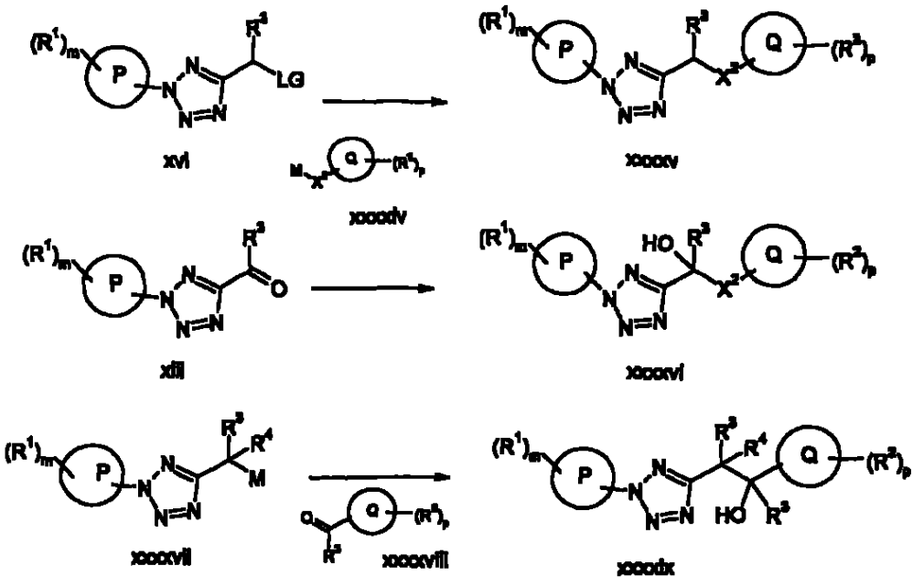
Similarly, compounds of formula xxxxiii (wherein X^2 as drawn in formula I is S) may also be prepared by displacement of the leaving group in compounds of formula xvi using a suitable nucleophile such as the dihydro-[1,2,4]triazole-3-thiones which react through their tautomeric [1,2,4]triazole-3-thiol form in the presence of a base such as potassium

carbonate or triethylamine, in a suitable solvent such as acetonitrile or DMF, at temperatures between room temperature to 100 °C, and are typically performed at room temperature.



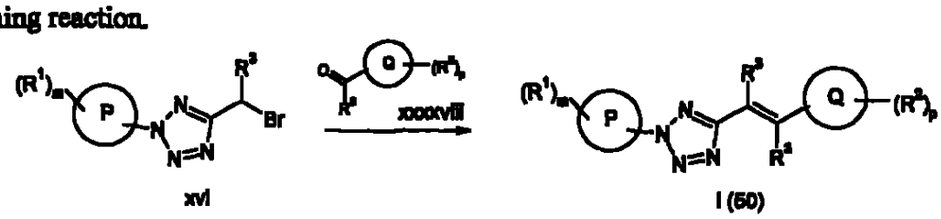
Scheme 16

Compounds of formulae xxxxv and xxxxvi (wherein X^2 as drawn in formula I is CR^3R^4) may also be prepared by displacement of the leaving group in compounds of formula xvi or addition to the carbonyl moiety in compounds of formula xiii using a suitable carbon nucleophile such as contained in a compound of formula xxxxiv, $M\text{-}CR^3R^4\text{-}Q\text{-}(R_2)_p$ wherein M is a metal containing species such as Li or MgBr. Such a carbanion may be generated by deprotonation when Q is able to stabilize said carbanion, such as when Q is an aromatic heterocycle such as triazole, using a stronger base, such as n-butyllithium or tert-butyllithium, or from a insertion of a metal into a carbon-halogen bond such as occurs when a Grignard reagent is created from a compound of formula xvi (LG=Br). Carbanions may be generated and used in ethereal solvents such as THF and diethyl ether alone or as mixtures with alkanes such as pentane or hexane, at temperatures ranging from –78 °C to 80 °C, and are typically initiated at –78 °C and gradually allowed to warm to room temperature after addition of the compound of formula xvi. The reaction of a carbanion with a benzylic mesylate or halide leaving group may be facilitated by addition of a copper salt to generate an organocuprate, whereas a Grignard reagent favors 1,2-addition to a carbonyl even when other options are possible. Similarly alcohols of formula xxxxix may be prepared by the addition of a Grignard reagent of formula xxxxvii, available from compounds of formula xvi (LG=Br), to a carbonyl compound of formula xxxxviii, which for example is equivalent to compounds of formula xxxvi when Q is a triazole.



Scheme 17

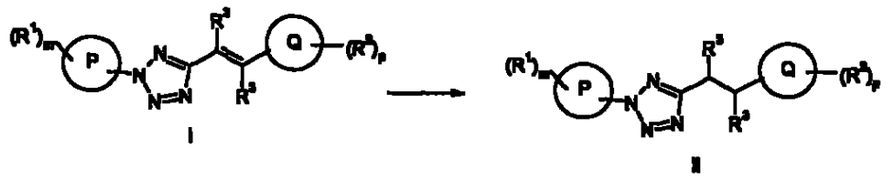
Compounds of formula I wherein X^1 is a C_2-alkenyl and X^2 is a bond, may be prepared from Wittig reagents generated by treatment of compounds of formula xvi (LG=Br) with a phosphorus reagent such as PPh_3, in a solvent such as toluene at a temperature between 50 to 100 °C, typically at 80 °C, followed by treatment of the resulting phosphonium bromide salt with a carbonyl compound of formula xxxxviii, for example when Q is triazole a compound of formula xxxvi, in the presence of a base such as DBU, in a solvent such as DMF at a temperature between 50 to 100 °C, typically at 80 °C. similarly to the above reactions of Grignard and aldehyde to produce xxxxvi and xxxxix, the partners may be reversed, resulting in this case the same compound I due to the symmetry of the bond forming reaction.



Scheme 18

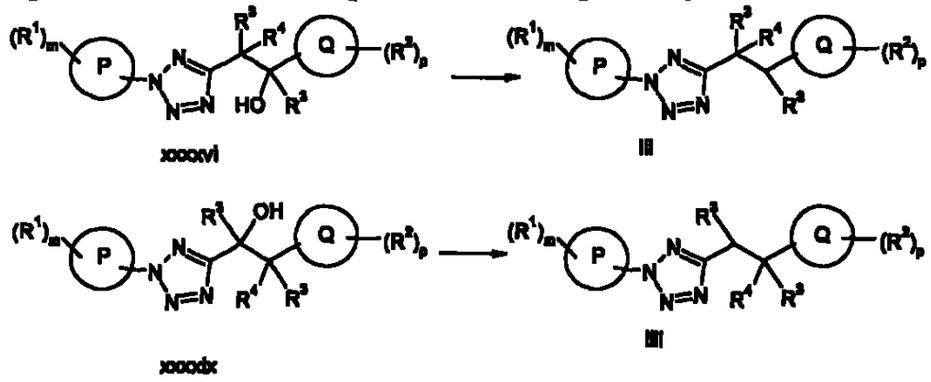
Olefinic compounds of formula I may be reduced by employing hydrogen in the presence of a metal catalyst such as palladium on carbon in a suitable solvent such as ethyl acetate

or ethanol. Alternatively, such olefinic compounds may be reduced by the addition of a suitable reagent, such as dialkylboranes R_2BH or trialkylsilylane R_3SiH, to the olefin, followed by reductive cleavage of the newly formed bonds. Such intermediates may also be employed in other reactions such as oxidation to generate alcohols of formula xxxxvi or xxxxix.



Scheme 19

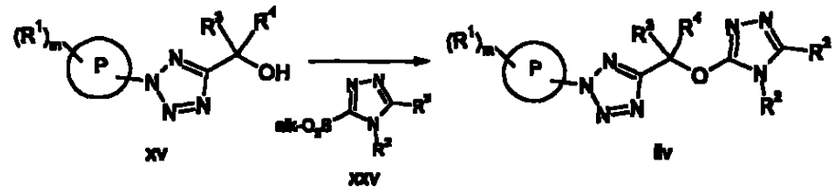
Analogous compounds of formula lii and liii may also be available by reduction of the alcohol moiety in compounds of formula xxxxvi and xxxxix using a suitable reducing agent, for example a trialkyl- or triaryl-silane in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, either neat or in a suitable solvent such as dichloromethane or benzene at a temperature between room temperature and 80 °C, preferably at 40 °C.



Scheme 20

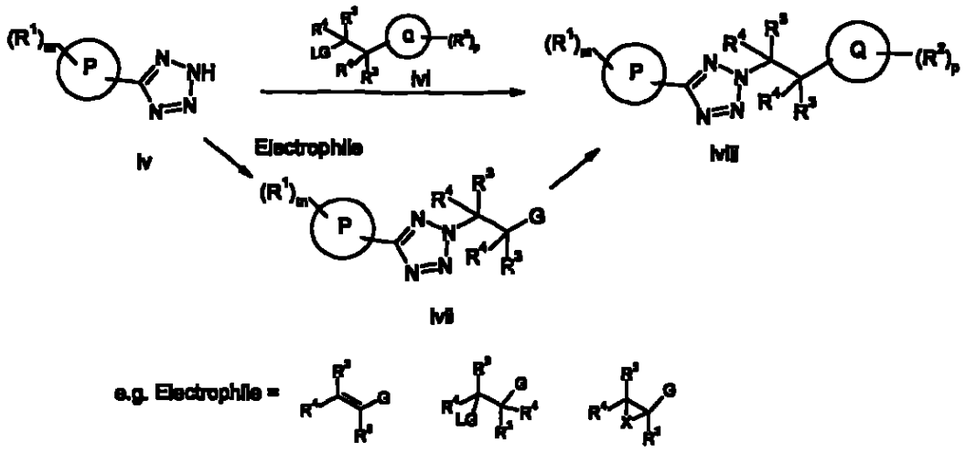
Compounds of formula liv (wherein X^2 is O as drawn in formula I and R3=Me or Et and R4=H) may be prepared by bond formation through nucleophilic replacement of a leaving group such as alk-SO_2 from compounds of formula xxv wherein Q is triazole, by an alcohol or alkoxide nucleophile under basic conditions. The base used may include strong hydridic bases, for example, NaH or milder bases, such as Cs_2CO_3, at temperatures from 0 to 80 °C in polar aprotic solvents such as DMF or acetonitrile, whereas for enantiomerically enriched or pure compound xv (R4=H) the preferred base is Cs_2CO_3 in

order to obtain enantiomerically pure products liv directly. Other suitable leaving groups may include halogens, such as chloro or bromo.



Scheme 21

Compounds of formula lviii wherein the tetrazole ring is reversed compared to all previous compounds described and X^1 and X^2 are both CR^3R^4, may be prepared by nucleophilic reactions of a suitably substituted aryl tetrazole of formula lv with a suitable electrophilic reagent of formula lvi. When such an intermediate is available, it may be employed directly in the reaction with the aryl tetrazole of formula lv, producing compounds of formula lvii directly. [J.Med.Chem. 1967, 10, 400-402, Pharm.Chem.J. (English Translation) 1993, 27, 204-209]. When such an intermediate is not available, other electrophilic reagents wherein G is a group which may later be converted to the $Q-(R^2)_p$ moiety may be employed leading to intermediates of formula lvi. [J.Med.Chem. 1995, 38, 4786-4792; J.Med.Chem. 1992, 35, 1191-1200; J.Med.Chem. 1992; 35, 1200-1209] For example, an aryl tetrazole of formula lv may add in the 1,4- or Michael sense to an olefinic compound conjugated to an electron withdrawing G group for example, nitrile, aldehyde, ester and the like, yielding a compound of formula lvii, wherein some of the R^3 and R^4 substituents may be H due to the valency requirements of the olefin or the reactivity of said electrophilic olefinic. Several non-limiting examples of electrophiles are listed in the scheme below containing a true leaving group LG such as a mesylate or halide. In such cases, G may also be a $-CH_2OPG$ group (or an equivalent thereof). Alternatively, an internal leaving group X such as an epoxide or activated aziridine wherein the X group is retained in the compound of formula lvii may be employed. When Q contains a triazole ring, methods that have been described for preceding examples may be employed.



Scheme 22

It is to be understood by one skilled in the art that when incompatible functional groups are present, such groups may be suitably protected to allow the reaction to proceed. It is also to be understood that products of formula I can also be converted to other products of formula I when suitable functional groups are present. Several non-limiting examples are listed here. When X2 is S, the sulfide of formula I may be oxidized to the sulfoxide and sulfone. When an aryl halide such as iodide or bromide is present, transition metal catalysts such as palladium (0) tetrakis triphenylphosphine may effect transformation of such aryl iodides and bromides to groups such as cyano, alkenyl and aryl or heteroaryl in the presence of suitable coupling agents. When a suitable alcohol or secondary or primary amine is present in formula I, such groups may be alkylated or acylated.

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

Cinnamaldehyde tosyl hydrazone

2-(3-Chloro-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

5-Styryl-2-m-tolyl-2H-tetrazole

2-(3-Iodo-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

3-(5-Styryl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

1-Phenyl-2-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethane-1,2-diol

1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

3-[5-(1,2-Dihydroxy-2-phenyl-ethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

2-m-Tolyl-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

3-(5-Formyl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

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

[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol

(2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-methanol

[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol

3-(5-Hydroxymethyl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol

1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol

1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol

1-(2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanol

1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol

3-[5-(1-Hydroxy-ethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol

5-Bromomethyl-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole

Methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

Methanesulfonic acid 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

Methanesulfonic acid 1-[2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

Methanesulfonic acid 2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

Methanesulfonic acid 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester

Methanesulfonic acid 2-(3-cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

Methanesulfonic acid 1-[2-(3-cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

Methanesulfonic acid 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

Methanesulfonic acid 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

Methanesulfonic acid 2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

Methanesulfonic acid 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

4-Methyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione

4-Ethyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione

4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione

4-(4-Methyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

4-(4-Cyclopropyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

4-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

4-(4-Cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

2-(methylthio)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepine

1,3-diazepan-2-onehydrazonehydroiodide

3-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepine

4-(4-Ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

(4-Ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol

4-Ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde

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 ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded either on a Brucker 400 or a Varian 400 at 400 MHz and 100 MHz, respectively. The mass spectra were recorded utilising electrospray (LC-MS; LC: Waters 2790, column XTerra MS C_8 2.5 μm 2.1X30 mm, buffer gradient H_2O+0.1%TFA:CH_3CN+0.04%TFA, MS: micromass ZMD) ionisation techniques.

Example 1

a) Cinnamaldehyde tosyl hydrazone

Cinnamaldehyde (8.80g, 66.59mmol) was added to p-toluene sulfonamide (12.44g, 66.79mmol) in ethanol (70mL). The reaction immediately turned solid and ethanol (20mL) was again added. The reaction was allowed to stir at room temperature for one hour and was then filtered. The solid was washed with methanol and dried by reduced pressure to yield the title compound as a white solid (17.5g, 87%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (m, 6H), 6.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

b) α-Methyl-cinnamaldehyde tosyl hydrazone

The title compound (32.2g, 61%, white solid) was prepared by adding α-methylcinnamaldehyde (15g, 102.6mmol) to p-toluene sulfonamide (19.2g, 102.9mmol) in ethanol (100mL), followed by removal of the solvent *in vacuo* to aid precipitation, and collection of the solid by filtration and the solid obtained was dried under reduced pressure. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (m, 7H), 6.65 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Example 2

a) 2-(3-Chloro-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

An aqueous (5mL) solution of sodium nitrite (540.9mg, 7.839mmol) was added to a solution of 3-chloroaniline in water (7mL), concentrated hydrochloric acid (3mL) and ethanol (7mL) via dropping funnel. The reaction was allowed to stir at 0°C for ten minutes. This solution was poured into a dropping funnel and ice was added. This was

added dropwise to a solution of cinnamaldehyde tosyl hydrazone (2.3g, 7.682mmol) in pyridine (20mL). This was allowed to stir overnight. An aqueous workup was done extracting with dichloromethane three times. The combined layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (20% EtOAc/hexanes) to yield the title compound as a light purple solid (433.6mg, 19%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.21 (m, 1H), 8.09 (d of t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 5H), 7.24 (d, 1H).

Examples 2b to 2g were prepared as described for example 2a.

b) 2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

The title compound (200 mg, 16%, dark brown solid) was obtained by adding the diazonium salt prepared from 5-chloro-2-fluoro-aniline (0.46 mL, 4.07 mmol) with aqueous sodium nitrite (286 mg, 4.1 mmol in 3 mL water), hydrochloric acid (5.5 mL, 17.8 mmol) in ethanol (4 mL) to a solution of cinnamaldehyde tosyl hydrazone (1.202 g, 4.0 mmol) in pyridine (30 mL). The crude product was partially purified by column chromatography (5% EtOAc/hexanes) and used in the next step without additional purification.

c) 5-Styryl-2-m-tolyl-2H-tetrazole

The title compound (320 mg, 30%, dark yellow solid) was obtained by adding the diazonium salt prepared from m-tolylamine (0.44 mL, 4.1 mmol) with aqueous sodium nitrite (286 mg, 4.1 mmol in 3 mL water), hydrochloric acid (5.5 mL, 17.8 mmol) in ethanol (4 mL), to a solution of cinnamaldehyde tosyl hydrazone (1.207 g, 4.1 mmol) in pyridine (30 mL). The crude product was purified by column chromatography (3-6% EtOAc/hexanes). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 2.55 (s, 3H).

d) 2-(3-Iodo-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

The title compound is obtained by adding the diazonium salt prepared from 3-iodo-phenylamine (1 mmol) with aqueous sodium nitrite (1 mmol in 0.75 mL water),

hydrochloric acid (4.3 mmol in 1.3 mL water) in ethanol (1 mL), to a solution of cinnamaldehyde tosyl hydrazone (1 mmol) in pyridine (7.5 mL).

e) 3-(5-Styryl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

The title compound is obtained by adding the diazonium salt prepared from 3-aminobenzonitrile (1 mmol) with aqueous sodium nitrite (1 mmol in 0.75 mL water), hydrochloric acid (4.3 mmol in 1.3 mL water) in ethanol (1 mL), to a solution of cinnamaldehyde tosyl hydrazone (1 mmol) in pyridine (7.5 mL).

f) 2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

The title compound is obtained by adding the diazonium salt prepared from 2-fluoro-5-methyl-phenylamine (1 mmol) with aqueous sodium nitrite (1 mmol in 0.75 mL water), hydrochloric acid (4.3 mmol in 1.3 mL water) in ethanol (1 mL), to a solution of cinnamaldehyde tosyl hydrazone (1 mmol) in pyridine (7.5 mL).

g) 2-(3-chlorophenyl)-5-[1-methyl-2-phenylvinyl]-2H-tetrazole

The title compound (3.82 g, 37%, orange solid) was obtained by adding the diazonium salt prepared from 3-chloro-aniline (4.15 mL, 39.2 mmol) with aqueous sodium nitrite (2.7 g, 39.2 mmol in 25 mL water), hydrochloric acid (45 mL, 180 mmol) in ethanol (35 mL) to a solution of cinnamaldehyde tosyl hydrazone (10.77 g, 34.25 mmol) in pyridine (50 mL). The crude product was partially purified by column chromatography (15% EtOAc/hexanes) and used in the next step without additional purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.22 (m, 1H), 8.11 (dt, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.31 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

Example 3

a) 1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

2-(3-Chloro-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole (127.0mg, 0.446mmol) was weighed into a vial and citric acid (171.35mg, 0.892mmol) was added followed by a 1:1 mixture of *t*-butanol and water (3mL). Potassium osmate oxide hydrate (0.3mg) was added followed by 4-

methyl morpholine N-oxide (in 1.5mL of water) and the reaction was allowed to stir overnight. The reaction was filtered and washed with water and 1M hydrochloric acid to yield the title compound as a beige solid (95.4mg, 68%). ^{1}H NMR (MeOD) δ (ppm): 8.086 (s, 1H); 8.012 (d of t, 1 H); 7.584 (m, 2H); 7.252 (m, 5H); 5.148 (s, 2H).

Examples 3b to 3f were prepared as described for example 3a.

b) 1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

The title compound (used crude, yield determined after next step) was obtained from 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole (637 mg, 2.1 mmol) using citric acid (796 mg, 4.1 mmol), potassium osmate oxide hydrate (small scoop), 4-methyl morpholine N-oxide (275 mg, 2.3 mmol) in 1:1 mixture of *t*-butanol and water (20 mL). The crude product from extraction was not further purified.

c) 1-Phenyl-2-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethane-1,2-diol

The title compound (2.26g g, used crude, yield determined after next step) was obtained from 5-styryl-2-m-tolyl-2H-tetrazole (1.44 g, 5.5 mmol) using citric acid (2.1 g, 10.9 mmol), potassium osmate oxide hydrate (small scoop), 4-methyl morpholine N-oxide (710 mg, 6.1 mmol) in 1:1 mixture of *t*-butanol and water (52 mL). The crude product from extraction was not further purified.

d) 1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

The title compound is obtained from 2-(3-iodo-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole (1 mmol) using citric acid (2 mmol), potassium osmate oxide hydrate (small scoop), 4-methyl morpholine N-oxide (1.1 mmol) in 1:1 mixture of *t*-butanol and water (10 mL). The crude product from extraction is not further purified.

e) 3-[5-(1,2-Dihydroxy-2-phenyl-ethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

The title compound is obtained from 3-(5-styryl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile (1 mmol) using citric acid (2 mmol), potassium osmate oxide hydrate (small scoop), 4-methyl morpholine

N-oxide (1.1 mmol) in 1:1 mixture of *t*-butanol and water (10 mL). The crude product from extraction is not further purified.

f) 1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

The title compound is obtained from 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole (1 mmol) using citric acid (2 mmol), potassium osmate oxide hydrate (small scoop), 4-methyl morpholine N-oxide (1.1 mmol) in 1:1 mixture of *t*-butanol and water (10 mL). The crude product from extraction is not further purified.

Example 4

a) 2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol (50.0mg, 0.158mmol) was weighed into a vial and toluene (3ml) was added. Potassium carbonate (47.0mg, 0.340mmol) and lead (IV) acetate (70.0mg, 0.158mmol) were added with stirring. The reaction was allowed to stir for 2.5 hours. The reaction was filtered and ethyl acetate was added to the filtrate and an aqueous workup was done. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (40% EtOAc/Hexanes) to yield the pure product as a white solid (22.3mg, 68%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 10.34 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.14 (m, 1H); 7.575 (d, 2H).

Examples 4b to 4f were prepared as described for example 4a.

b) 2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

The title compound (286 mg, 60% over 2 steps) was obtained 1-[2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol (crude from 2.1 mmol reaction above) using potassium carbonate (1.0 g, 7 mmol) and lead (IV) acetate (980 mg, 2.2 mmol) in toluene (14 mL). The crude product was purified by column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes).

c) 2-m-Tolyl-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

The title compound (870 mg, 84% over 2 steps) was obtained from 1-phenyl-2-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethane-1,2-diol (crude from 5.5 mmol reaction above) using potassium carbonate (2.02 g, 14.6 mmol) and lead (IV) acetate (2.52 g, 5.7 mmol) in toluene (35 mL) and dichloromethane (20 mL). The crude product was purified by column chromatography (10% EtOAc/hexanes). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 10.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 2.50 (s, 3H).

d) 2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde

The title compound is obtained from 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol (1 mmol) using potassium carbonate (~3 mmol) and lead (IV) acetate (1.05 mmol) in toluene (7 mL).

e) 3-(5-Formyl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

The title compound is obtained from 3-[5-(1,2-dihydroxy-2-phenyl-ethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile (1 mmol) using potassium carbonate (~3 mmol) and lead (IV) acetate (1.05 mmol) in toluene (7 mL).

***f)* 2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde**

The title compound is obtained from 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol (1 mmol) using potassium carbonate (~3 mmol) and lead (IV) acetate (1.05 mmol) in toluene (7 mL).

Example 5

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

2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (70.8 mg, 0.339 mmol) was dissolved in THF (5mL) and lithium borohydride (25.9 mg, 1.187 mmol) was added. The reaction was allowed to reflux under argon for three hours and was then allowed to stir overnight at room temperature. The reaction was quenched with 1M hydrochloric acid and an aqueous workup was done extracting with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield the

title compound as a white solid (75.8 mg, 106%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.190 (s, 1H), 8.070 (m, 1H), 7.507 (m, 2H), 5.082 (s, 2H).

Examples 5b to 5f were prepared as described for example 5a.

b) [2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol

The title compound (59.8 mg, 75%) was obtained from 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (78.9 mg, 0.35 mmol) using lithium borohydride (1.0 mL, 2 mmol) in THF (5 mL). The crude product was purified by column chromatography (25-30% EtOAc/hexanes). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.92 (dd, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.33 (t, 1H), 5.11 (d, 2H), 2.41 (t, 1H).

c) (2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-methanol

The title compound (221 mg, 96%, beige solid) was obtained from 2-m-tolyl-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (229 mg, 1.22 mmol) using lithium borohydride (3.5 mL, 7 mmol) in THF (10 mL). The crude product was purified by column chromatography (20-30% EtOAc/hexanes). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (t, 1H).

d) [2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol

The title compound is obtained from 2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (1 mmol) using lithium borohydride (3 - 6 mmol) in THF (8 –10 mL).

e) 3-(5-Hydroxymethyl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

The title compound is obtained from 3-(5-formyl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile (1 mmol) using lithium borohydride (3 - 6 mmol) in THF (8 - 10 mL).

f) [2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol

The title compound is obtained from 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (1 mmol) using lithium borohydride (3 - 6 mmol) in THF (8 - 10 mL).

Example 6

a) 1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol

2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (75.6mg, 0.362mmol) was dissolved in THF (2mL) under argon and the flask was immersed in ice. Methyl magnesium bromide (1M solution/butyl ether 0.51mL, 0.507mmol) was added dropwise while the reaction was cooled in ice. After fifteen minutes at 0°C, the ice bath was removed and the reaction was allowed to stir at room temperature for two hours. 1M Hydrochloric acid was added to quench the reaction and an aqueous workup was done extracting with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (3% MeOH/CH_2Cl_2) to yield the title compound as a clear oil (62.4mg, 77%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 2.69 (d, 1H), 1.76 (d, 3H).

Examples 6b to 6f were prepared as described for example 6a.

b) 1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol

The title compound (143.7 mg, 77%, estimated ~90% pure as carried to next steps) was obtained from 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (174 mg, 0.77 mmol) using methyl magnesium bromide (2.0 mL, 2 mmol) in THF (5 mL). The crude product was purified by column chromatography (25-30% EtOAc/hexanes). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.33 (t, 1H), 5.34 (q, 1H), 1.87 (t, 1H), 1.77 (d, 3H).

c) 1-(2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanol

The title compound (221 mg, 96%, beige solid) was obtained from 2-m-tolyl-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (229 mg, 1.22 mmol) using methyl magnesium bromide (3.5 mL, 7 mmol) in THF (10 mL). The crude product was purified by column chromatography (20-30% EtOAc/hexanes). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.77 (d, 3H).

d) 1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol

The title compound is obtained from 2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (1 mmol) using methyl magnesium bromide (1.4 mmol) in THF (5 mL).

e) 3-[5-(1-Hydroxy-ethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

The title compound is obtained from 3-(5-formyl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile (1 mmol) using methyl magnesium bromide (1 mmol) in THF (5 mL).

f) 1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol

The title compound is obtained from 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (1 mmol) using methyl magnesium bromide (1.4 mmol) in THF (5 mL).

Example 7

a) 5-Bromomethyl-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole

Dichloromethane (5mL) was added to 2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (49.5mg, 0.235mmol) followed by triphenylphosphine (92.6mg, 0.353mmol). The reaction was immersed in a –40°C bath and NBS (62.8mg, 0.353mmol) was added in dichloromethane (2mL). The reaction was allowed to stir under Argon for two hours. Saturated sodium bicarbonate was added and the cold bath was removed. An aqueous workup was done extracting the product with dichloromethane three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (2%MeOH/CH_2Cl_2) to yield the title compound as a white solid (45.9 mg, 71%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.179 (s, 1H), 8.050 (m, 1H), 7.518 (m, 2H), 4.730 (s, 2H).

b) 5-(1-Bromo-ethyl)-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole

The title compound is prepared according to the procedure for 5-bromomethyl-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole (example 7a) using 1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol as starting material.

Example 8

a) Methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol (55.3mg, 0.246mmol) was dissolved in dichloromethane under Argon and triethylamine (41.1uL, 0.295mmol) was added followed by methyl sulfonyl chloride (22.8uL, 0.295mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature overnight.

Sodium bicarbonate (sat.) was added and an aqueous workup was done extracting with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by an SPE tube (5% MeOH/CH_2Cl_2) to yield the title compound as a yellow oil (27.7mg, 37%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.533 (m, 2H), 6.15 (q, 1H), 3.157 (s, 3H), 1.99 (d, 3H).

Examples 8b to 8k were prepared as described for example 8a.

b) Methanesulfonic acid 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

The title compound was obtained from [2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (39 mg, 0.17 mmol) using methane sulfonyl chloride (0.02 mL, 0.26 mmol) and triethyl amine (0.05 mL, 0.36 mmol) in dichloromethane (5 mL). The crude extraction product was divided into two samples and carried forward to the next reaction without further purification.

c) Methanesulfonic acid 1-[2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

The title compound was obtained from 1-[2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol (103 mg, 65% pure, 0.28 mmol) using methane sulfonyl chloride (0.05 mL, 0.65 mmol) and triethyl amine (0.15 mL, 1.1 mmol) in dichloromethane (5 mL). The crude extraction product was divided into three samples and carried forward to the next reaction without further purification.

d) Methanesulfonic acid 2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

The title compound is obtained from (2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-methanol (1 mmol) using methane sulfonyl chloride (1.5 mmol) and triethyl amine (2 mmol) in dichloromethane (15 mL).

e) Methanesulfonic acid 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester

The title compound was obtained from 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanol (1 mmol) using methane sulfonyl chloride (1.5 mmol) and triethyl amine (2 mmol) in dichloromethane (15 mL).

f) Methanesulfonic acid 2-(3-cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

The title compound is obtained from 3-(5-hydroxymethyl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile (1 mmol) using methane sulfonyl chloride (1.5 mmol) and triethyl amine (2 mmol) in dichloromethane (5 mL).

g) Methanesulfonic acid 1-[2-(3-cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

The title compound is obtained from 3-[5-(1-hydroxy-ethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile (1 mmol) using methane sulfonyl chloride (1.5 mmol) and triethyl amine (2 mmol) in dichloromethane (15 mL).

h) Methanesulfonic acid 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

The title compound is obtained from [2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (1 mmol) using methane sulfonyl chloride (1.5 mmol) and triethyl amine (2 mmol) in dichloromethane (5 mL).

i) Methanesulfonic acid 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

The title compound is obtained from 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol (1 mmol) using methane sulfonyl chloride (1.5 mmol) and triethyl amine (2 mmol) in dichloromethane (5 mL).

j) Methanesulfonic acid 2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester

The title compound is obtained from [2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (1 mmol) using methane sulfonyl chloride (1.5 mmol) and triethyl amine (2 mmol) in dichloromethane (15 mL).

k) Methanesulfonic acid 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester

The title compound was obtained from 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol (1 mmol) using methane sulfonyl chloride (1.5 mmol) and triethyl amine (2 mmol) in dichloromethane (15 mL).

Example 9

a) 4-Methyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione

Isonicotinoyl chloride hydrochloride (27.5 g, 154.5 mmol) and 4-methyl-3-thiosemicarbazide (16.4 g, 155.9 mmol) were mixed in pyridine (200 ml) and stirred under argon at ambient temperature overnight. After evaporation to dryness, aqueous sodium hydroxide (250 mL, 2M, 500 mmol) was added and the resulting solution was heated at 60°C for 16 h. After cooling to room temperature, the solution was neutralized with 6N hydrochloric acid. The precipitate that formed was collected by filtration to give the title compound (pale yellow solid, 16.4 g, 55%). ^{1}H NMR (DMSO-d6), δ (ppm): 8.78 (dd, 2H), 7.75 (dd, 2H), 3.59 (s, 3H).

Example 10

Made in an analogous manner to above:

a) 4-Ethyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione

The title compound (pale yellow solid, 16.7 g, 58%) was prepared from isonicotinoyl chloride hydrochloride (25.1g, 140.8 mmol) and 4-ethyl-3- thiosemicarbazide (16.87 g, 141.5 mmol) in pyridine (185 ml) with sodium hydroxide (220 mL, 2M, 440 mmol) added to the intermediate formed to effect cyclization. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ (ppm): 8.80 (dd, 2H), 7.72 (dd, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.59 (t, 3H).

Example 11

4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione

A solution of isonicotinoyl hydrazide (2.62 g, 19.1 mmol) and cyclopropyl isothiocyanate (1.55 mL, 16.7 mmol) in methanol (15 mL) was heated at 60°C for 1 h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed. Aqueous sodium hydroxide (9 mL, 2M, 18 mmol) was added and the resulting solution was heated at 60°C for 20 h. After cooling to room temperature, the solution was neutralized with 3N hydrochloric acid. The precipitate that formed was collected by filtration to give the title compound (pale yellow solid, 3.58 g, 98%). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ (ppm): 8.76 (dd, 2H), 7.80 (dd, 2H), 1.00 (m, 2H), 0.61 (m, 2H) (note one cyclopropyl-N signal blocked solvent signal at 3.32ppm).

Example 12

4-(4-Methyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

To a solution of 4-Methyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1000 mg, 5.20 mmol) in 1M sodium hydroxide (10 mL), added a solution of iodomethane (0.52 mL, 8.32 mmol) in ethanol (3 mL). Stirred at RT overnight. Extracted into 200 mL dichloromethane and washed with brine (50 mL). Dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to yield title compound (1.00 g, 94% yield). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.81 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).

Example 13

4-(4-Cyclopropyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

A solution of iodomethane (0.457 mL, 7.33 mmol) in ethanol (3 mL) was added to a solution of 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-thiol (1 g, 4.58 mmol) in 1M sodium hydroxide (10 mL) at room temperature. After stirring overnight, the reaction mixture was extracted with dichloromethane and then the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to afford the titled compound (729.1 mg, 69%, beige solid). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.77 (d, 2H), 7.75 (m , 2H), 3.23 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).

Example 14

a) 4-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

To a solution of 4-(4-Methyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1000 mg, 4.85 mmol) in acetic acid, added a solution of $KMnO_4$ (1.15 g, 7.28 mmol) in H_20 (50 mL) drop-wise. Stirred at RT for 3 hours. Added sodium hydrogen sulfite until purple colour was discharged. Extracted into chloroform (3 x 100 mL). Washed organic layer with saturated sodium bicarbonate (50 mL). Dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to yield title compound (1.01 g, 87% yield). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.89 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

b) 3-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound was prepared analogously to the sequence described in example 9, 12, and 14 using nicotinoyl chloride hydrochloride as starting material. 1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.59 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 7.52 (m, 1H) 8.02 (dt, 1H) 8.83 (dd, 1H) 8.91 (m, 1H).

c) 3-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole

The title compound was prepared analogously to the sequence described in example 9, 12, and 14 using 3,5-difluoro-benzoyl chloride as starting material. 1H NMR (DMSO-D6) δ (ppm): 3.60 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 7.56 (s, 3 H).

Example 15

4-(4-Cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

A solution of potassium permanganate (525 mg, 3.3 mmol) in water (22.0 mL) was added to a solution of 4-(4-cyclopropyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (514 mg, 2.2 mmol) in acetic acid (11 mL) drop-wise at room temperature. After stirring for 3 hours, sodium hydrogen sulfite was added until the purple color was discharged. The reaction mixture was extracted with chloroform and then the organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to afford the titled compound (546.7 mg, 94%, white solid). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.86 (d, 2H), 7.77 (d , 2H), 3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.01 (m, 2H).

Example 16

a) Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

A mixture of 1000 mg (4.35 mmol) N-amino-N',N''-dimethyl-guanidine hydriodide (Henry; Smith; J.Amer.Chem.Soc.; 73; 1951; 1858) and 774 mg (4.35 mmol) isonicotinoyl chloride hydrochloride in 3ml of pyridine was heated with microwaves for 5 min at 160°C. K_2CO_3(sat) was added and the mixture was extracted 4 times with $CHCl_3$. The organic phase was dried and concentrated. Recrystallization from ethanol, water and EtOAc gave 216 mg (26%) of a yellow white solid. 1H NMR (DMSO), d (ppm): 2.85 (d, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.25 (d, 1 H) 7.65 (m, 2 H) 8.67 (m, 2 H).

b) [5-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-methyl-amine

The title compound was prepared according to the procedure for methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (example 16a) from 3,5-difluoro-benzoyl chloride. 1H NMR (DMSO-D6) d (ppm): 2.83 (d, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 6.20 (d, 1 H) 7.35 (m, 3 H),

c) Methyl-(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is prepared according to the procedure for methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (example 16a) from nicotinoyl chloride hydrochloride.

Example 17

a) 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

A solution of 750 mg (3.1 mmol) (1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)-hydrazine hydroiodide (ref. Krezel, Izabella; Pharmazie; EN; 49; 1; 1994; 27-31) and 552 mg (3.1 mmol) isonicotinoyl chloride hydrochloride in 3 ml pyridine was heated at 120 °C over night. The reaction mixture was cooled and diluted with K_2CO_3 (sat) and extracted with 3x10 ml chloroform. The combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 10:1) afforded 83 mg (18%) of a white solid. 1H NMR ($CDCl_3$) d (ppm): 1.91 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 4.13 (m, 2 H) 7.67 (m, 2 H) 8.65 (m, 2 H).

b) 3-Pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

The title compound is prepared according to the procedure for 3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (example 17a) from nicotinoyl chloride hydrochloride.

c) 3-(3,5-Difluoro-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

The title compound is prepared according to the procedure for 3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (example 17a) from 3,5-difluoro-benzoyl chloride.

Example 18

2-(methylthio)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepine

Methyl iodide (0.55 ml, 1.15 mmol) was added to a solution of 1,3-diazepane-2-thione (1.00 g, 7.68 mmol) in acetone (8 ml). The reaction mixture was refluxed for 15 min. EtOH was added to the hot solution to dissolve the solids. After cooling to r.t. hex. was added and the precipitate was collected by filtration, washed with hex. and dried to give 1.79 g (86%) crude title compound which was used directly in the next step.

Example 19

1,3-diazepan-2-one hydrazone hydroiodide

Hydrazine hydrate (0.44 ml, 7.23 mmol) was added to a solution of 2-(methylthio)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-1,3-diazepine hydroiodide (1.79 d, 6.58 mmol) in EtOH (12 ml). The reaction mixture was refluxed for 5 h and cooled to r.t. Et_2O was added and the product was collected by filtration, washed with Et_2O and dried under vacuum to give 1.46 g (100%) crude title compound which was used directly in the next step.

Example 20

a) 3-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepine

A mixture of 1,3-diazepan-2-one hydrazone hydroiodide(1.00 g, 3.9 mmol) and isonicotinoyl chloride hydrochloride(695 mg, 3.9 mmol) was heated in a microwave reactor at 160 °C for 10 min. The reaction mixture was poured into Na_2CO_3 solution, sat., and extracted with DCM. The organic phase was dried and concentrated. Flash

chromatography (DCM/MeOH 20:1) gave 1.74 g crude title compound which was used directly in the next step. ^{1}H NMR: 1.89 (s, 4 H) 3.15 (m, 2 H) 3.86 (m, 2 H) 7.44 (d, 2 H) 8.66 (d, 2 H).

b) 3-Pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene
The title compound is obtained from nicotinoyl chloride hydrochloride according to the procedure described for 3-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepine (example 20a).

c) 3-(3,5-Difluoro-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene
The title compound is obtained from 3,5-difluoro-benzoyl chloride according to the procedure described for 3-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepine (example 20a).

Example 21

4-(4-Ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine
4-Ethyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (4.2 g, 20.4 mmol) was slowly added to Raney nickel (~40g, washed three times with 25 mL portions of ethanol) in ethanol (50 mL). The resulting mixture was stirred at 65°C for approximately 28 hours. The solution mixture was carefully filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (2.88 g, 81.3%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.81 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.18 (q, 2H), 1.51 (t, 3H).

Example 22

(4-Ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol
A solution of 4-(4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (2.55 g, 14.6 mmol) in 37% formaldehyde (~12 mL) was stirred at 37°C for 16 hours. Flash chromatography (10% methanolic ammonia in dichloromethane) yielded title product (2.55 g, 85%, used without further purification to remove remaining para-formaldehyde). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.81 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 5.74 (t, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

Example 23

a) 4-Ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde
Dichloromethane (4 mL) was added to a vial containing (4-ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol (56.7 mg, 0.279 mmol) and manganese dioxide (364.3 mg, 4.19 mmol) was added. The vial was sealed and the reaction was allowed to stir for two hours. The reaction was filtered through celite and concentrated to yield the title compound. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 10.21 (s, 1H), 8.88 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 4.45 (q, 2H), 1.48 (t, 3H).

b) 4-Methyl-5-pyridin-3-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde
The title compound is prepared analogously to the sequence described for 4-(4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (example 21), (4-ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol (example 22), and 4-ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde (example 23a) by using 4-methyl-5-pyridin-3-yl-2,4-dihydro -[1,2,4]triazole-3-thione as starting material.

c) 5-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde
The title compound is prepared analogously to the sequence described for 4-(4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (example 21), (4-ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol (example 22), and 4-ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde (example 23a) by using 5-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-methyl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione as starting material.

Example 24

a) Ethyl 4-{[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate
2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (22.3mg, 0.107mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane under argon and ethyl-1-piperazine carboxylate (16.4uL, 0.112mmol) was added followed by sodium triacetoxy borohydride (31.8mg, 0.150mmol). The reaction was allowed to stir overnight. Ethyl acetate was added and the solution was washed with sodium bicarbonate (sat.), brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography using 45% EtOAc/Hexanes and 100% EtOAc to yield the title compound as a white solid (17.4mg,

46%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.190 (s, 1H); 8.070 (m, 1H); 7.469 (m, 2H); 4.139 (q, 2H); 3.983 (s, 2H); 3.541 (m, 4H); 2.604 (m, 4H); 1.263 (t, 3H).

Examples 24b to 24f were prepared as described for example 24a.

b) 4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

The title compound (28 mg, 79%, yellow oil) was obtained from 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (21.8 mg, 0.1 mmol) using ethyl-1-piperazine carboxylate (0.03 uL, 0.2 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (50 mg, 0.24 mmol) in 1,2-dichloroethane (1.3 mL). The crude product was purified by column chromatography (35-40% EtOAc/hexanes). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.93 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.34 (t, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 1.27 (t, 3H).

c) 4-(2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

The title compound (36 mg, 57%, yellow oil) was obtained from 2-m-tolyl-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (36.1 mg, 0.19 mmol) using ethyl-1-piperazine carboxylate (0.04 uL, 0.27 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (75 mg, 0.35 mmol) in 1,2-dichloroethane (2.5 mL). The crude product was purified by column chromatography (20-35% EtOAc/hexanes). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

d) 4-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

The title compound is obtained from 2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (1 mmol) using ethyl-1-piperazine carboxylate (1.1-2 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (1.5-2 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 – 15 mL).

e) 4-[2-(3-Cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

The title compound is obtained from 3-(5-formyl-tetrazol-2-yl)-benzonitrile (1 mmol) using ethyl-1-piperazine carboxylate (1.1-2 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (1.5-2 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 – 15 mL).

f) 4-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

The title compound is obtained from from 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (1 mmol) using ethyl-1-piperazine carboxylate (1.1-2 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (1.5-2 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 – 15 mL).

Example 25

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

5-Bromomethyl-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole (18.7mg, 0.068mmol) was weighed into a vial and potassium carbonate (10.4mg, 0.075mmol) 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (14.8mg, 0.068mmol) and acetonitrile (3mL) were added. The vial was sealed and the reaction was allowed to stir at room temperature overnight. The reaction mixture was put through an SPE tube (10% methanol in dichloromethane) to yield the title compound as a white solid (18.3mg, 66%). ^{1}H NMR δ (ppm): 8.78 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.49 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 1.19 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).

Examples 25b to 25y may be prepared as described for example 25a.

b) 4-[5-({1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine

The title compound (25.2 mg, 68%, white solid) was prepared from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (26.4 mg, 0.087 mmol) using potassium carbonate (13.3 mg, 0.096 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (19.0 mg, 0.087 mmol) in acetonitrile (3 mL) at room

temperature overnight. The reaction mixture was purified by chromatography using a silica SPE tube (2% methanol in dichloromethane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.78 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.49 (m, 2H), 5.67 (q, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.08 (d, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

c) Ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate

The title compound (12.3 mg, 37%, yellow oil) was prepared from methyl sulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (27.7 mg, 0.091 mmol) using potassium carbonate (13.8 mg, 0.100 mmol) and 1-ethoxycarbonyl piperazine (13.3 uL, 0.091 mmol) in acetonitrile (4 mL) at 80°C overnight. The product was purified was by chromatography using a silica SPE tube (10% MeOH/CH_2Cl_2) followed by a second chromatography using a silica SPE tube (5% MeOH/CH_2Cl_2). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.17 (s, 1H), 8.07 (dt, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.29 (q, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 1.64 (d, 3H), 1.24 (t, 3H).

d) 4-{5-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound (32.1 mg, 94%, white solid) was obtained from methanesulfonic acid 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (~26 mg, 0.085 mmol) using potassium carbonate (38 mg, 0.27 mmol) and 4-methyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (20 mg, 0.10 mmol) in acetonitrile (1.5 mL) at room temperature overnight. The reaction mixture was purified by chromatography using a silica SPE tube (2 - 3% methanol in dichloromethane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.80 (br.s, 2H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

e) 4-{5-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl]-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound (30.7 mg, 84%, white filmy solid) was obtained from methanesulfonic acid 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (~26 mg, 0.085 mmol) using potassium carbonate (38 mg, 0.27 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (22 mg, 0.10 mmol) in acetonitrile (1.5 mL) at room

temperature overnight. The reaction mixture was purified by chromatography using a silica SPE tube (2 - 3% methanol in dichloromethane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.76 (br.s, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.30 (septet, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

f) 4-(5-{1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound (12.3 mg, 32%, white foam) was obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (~29.5 mg, 0.09 mmol) using potassium carbonate (38 mg, 0.27 mmol) and 4-methyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (22 mg, 0.11 mmol) in acetonitrile (1.5 mL) at room temperature overnight. The reaction mixture was purified by chromatography using a silica SPE tube (2 – 3% methanol in dichloromethane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.80 (br.s, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.30 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.05 (d, 3H).

g) 4-(5-{1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound (34.1 mg, 84%, white foam) was obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (~29.5 mg, 0.09 mmol) using potassium carbonate (38 mg, 0.27 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (23 mg, 0.10 mmol) in acetonitrile (1.5 mL) at room temperature overnight. The reaction mixture was purified by chromatography using a silica SPE tube (2 – 2.5% methanol in dichloromethane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.78 (d, 2H), 7.90 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.67 (q, 1H), 3.26 (septet, 1H), 2.07 (d, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).

h) 4-{1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

The title compound (25.2 mg, 72%, yellow oil, ~90% pure) was prepared from methanesulfonic acid 1-[2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (~29.5 mg, 0.09 mmol) using potassium carbonate (38 mg, 0.27 mmol) and 1-ethoxycarbonyl

piperazine (20 uL, 0.14 mmol) in acetonitrile (1.5 mL) at 80°C overnight. The product was purified by chromatography using a silica SPE tube (25 - 35% ethyl acetate in hexane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.91 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.33 (t, 1H), 4.32 (q, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.65 (d, 3H), 1.24 (t, 3H).

l) 4-[4-Cyclopropyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine

The title compound (29%, off-white solid) was obtained from methanesulfonic acid 2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.77 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).

j) 4-{4-Cyclopropyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound (31%, off-white solid) was obtained from methanesulfonic acid 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight. ^{1}H NMR in CDCl3: 8.76 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.65 (q, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (d, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).

k) 4-{4-Methyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight.

l) 3-[5-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-(3-cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight.

m) 3-{5-[1-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

The title compound is obtained methanesulfonic acid 1-[2-(3-cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight.

n) 3-{5-[1-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}benzonitrile

The title compound is obtained methanesulfonic acid 1-[2-(3-cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight.

o) 4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight.

p) 4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight.

q) 4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using potassium carbonate (3 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (1 mmol) in acetonitrile (15 mL) at room temperature overnight.

In a similar manner, the following compounds were prepared :

r) 3-[4-methyl-5-({[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]benzonitrile; yield 7.1 mg, 23%, clear oil; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 7.93 (m, 4H), 7.82 (d of t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

s) 5-({[5-(3,5-difluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}methyl)-2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazole; yield 23.7 mg, 77%, clear oil; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 7.89 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (d of d, 2H), 6.99 (t of t, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.33 (t, 3H).

t) 3-[4-methyl-5-({1-[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]benzonitrile; yield 39.1 mg, 81%, clear oil; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 7.89 (m, 4H), 7.79 (d of t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.24 (q, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (d, 3H).

u) 5-(1-{[5-(3,5-difluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}ethyl)-2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazole; yield 34.6 mg, 66%, sticky white solid; ^{1}HNMR $CDCl_3$:

7.89 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.97 (t of t, 1H), 5.36 (q, 1H), 3.95 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (d, 3H), 1.27 (t, 3H).

v) 6-(4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile; yield 36.9 mg, 71%, yellow solid; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.38 (m, 1H); 8.16 (m, 1H); 8.06 (m, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.50 (m, 1H); 6.56 (m, 1H); 4.34 (q, 1H); 3.71 (m, 4H); 2.69 (m, 4H); 1.69 (d, 3H).

w) 3-(4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile; yield 15.4 mg, 47%, yellow oil; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.23 (m, 1H); 8.18 (m, 1H); 8.07 (m, 1H); 7.99 (m, 1H); 7.50 (m, 2H); 4.34 (q, 1H); 3.87 (m, 4H); 2.75 (m, 4H); 1.68 (d, 3H).

x) 2-(4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile; yield 22 mg, 42%, clear oil; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.33 (m, 1H); 8.19 (m, 1H); 8.08 (m, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.51 (m, 2H); 6.73 (m, 1H); 4.33 (q, 1H); 3.77 (m, 4H); 2.75 (m, 4H); 1.68 (d, 3H).

y) 1-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-4-(3-nitropyridin-2-yl)piperazine; yield 30.3 mg, 55%, yellow oil; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.29 (m, 1H); 8.18 (m, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.50 (m, 2H); 6.73 (m, 1H); 4.33 (q, 1H); 3.47 (m, 4H); 2.71 (m, 4H); 1.67 (d, 3H).

z) 2-({1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-imidazo[4,5-b]pyridine; yield 53 mg, 49%, yellow solid; ^{1}HNMR $CDCl_3$:8.33 (m, 1H), 8.10 (br.s., 1H), 8.00 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 5.45 (q, 1H), 2.05 (d, 3H).

Example 26

a) Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-amine

The title compound (53%, yellow oil) was obtained from methanesulfonic acid 2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at 60°C

overnight. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8.78 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.66 (d of d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

Examples 26b to 26an may be prepared as described for example26a.

b) Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-amine

The title compound (50%, yellow oil) was obtained from methanesulfonic acid 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at 60°C overnight. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8.77 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.67 (d of d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.08 (q, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.85 (d, 3H).

c) [2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at 60°C overnight.

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

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at 60°C overnight.

e) [2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at 60°C overnight.

f) {1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at 60°C overnight.

g) [2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at 60°C overnight.

h) {1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid methanesulfonic acid 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at 60°C overnight.

I) Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-amine

The title compound (74%, yellow solid) was obtained from methanesulfonic acid 2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8.72 (s br, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, 1H),

7.63 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (m, 2H).

j) Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-amine

The title compound (89%, yellow-brown solid) was obtained from methanesulfonic acid 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8.71 (d of d, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.62 (d of d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.18 (q, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.84 (d, 3H).

k) [2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

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

The title compound (42.1mg, 63%, yellow solid) was obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8.72 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.5 (t, 2H), 6.16 (q, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.84 (d, 3H)

m) [2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

n) {1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

o) 8-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

p) 8-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

q) 3-Pyridin-4-yl-8-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

r) 3-Pyridin-4-yl-8-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

s) 8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound (39.6mg, 53%; orange solid) was obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8.76 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.51 (d, 4H), 5.08 (br, 2H), 4.07 (br, 2H), 3.4 (br, 2H), 1.96 (br, 2H)

t) 8-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

u) 8-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

v) 8-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

w) 8-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

x) 8-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-Pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

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

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and methyl-(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

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

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and [5-(3,5-difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-methyl-amine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

aa) 8-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

ab) 8-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-(3,5-difluoro-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

The title compound is obtained from methanesulfonic acid 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl ester (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-(3,5-Difluoro-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

ac) 8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from 5-bromomethyl-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4 H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

ad) 8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene

The title compound is obtained from 5-bromomethyl-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole (1 mmol) using sodium hydride (2 mmol) and 3-(3,5-Difluoro-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1.8 mmol) in DMF (5 mL) at room temperature overnight.

In a similar manner, the following compounds were prepared :

ae) 8-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(3,5-difluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine; yield 40.4 mg, 55%, light yellow solid; ^{1}H

NMR $CDCl_3$: 8.15 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.16 (q, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.83 (d, 3H)

af) 8-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine; yield 40.2 mg, 56%, yellow oil; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.15 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.16 (q, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (d, 3H)

ag) 3-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-8-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine; yield 47.5 mg, 61%, yellow oil; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.15 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.17 (q, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.85 (d, 3H)

ah) 8-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine; yield 167.3mg, 77%, yellow solid; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.25 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.16 (q, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.82 (d, 3H)

ai) 8-{[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine; yield 108.2mg, 59%, orange solid; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.26 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 2.25 (m, 2H)

aj) 3-(5-{[3-(2-methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine-8(5H)-yl]methyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile; yield 115.6mg, 64%, yellow foam; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 2.24 (m, 2H)

ak) 3-(2-methoxypyridin-4-yl)-8-{1-[2-(3-iodophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine; yield 220 mg, 51%, yellow foam; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.42 (br, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.93 (d, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.15 (br, 2H), 1.79 (d, 3H)

al) 3-(5-{1-[3-(2-methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8(5H)-yl]ethyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile; yield 87.8 mg, 58%, off white solid; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.18 (q, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.85 (d, 3H)

am) 3-(5-{[3-(2-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-9*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepin-9-yl]methyl}-2*H*-tetrazol-2-yl)benzonitrile ; yield 32%; ^{1}HNMR $CDCl_3$: 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 1.93 (m, 2H).

an) 3-(5-{[3-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-8(5*H*)-yl]methyl}-2*H*-tetrazol-2-yl)benzonitrile; yield 67% ^{1}HNMR (dmso-d_6): 8.50 (br s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.10 (m, 2H).

Example 27

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

Sodium hydride (7.5 mg, 0.187 mmol) was added to a vial containing [2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (32.9 mg, 0.156 mmol) and dimethylformamide (3 mL). The reaction was allowed to stir for forty-five minutes. The vial was then capped and heated at 80°C overnight. After cooling, water was added and an aqueous workup was done extracting with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (5% methanol in dichloromethane) to yield the title compound as a white solid (21.6 mg, 38%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.79 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 3.64(s, 3H).

Examples 27b to 27r may be prepared as described for example 27a.

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

The title compound (44.0 mg, 48%, clear oil) was prepared from 1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol (54.3 mg, 0.242 mmol), sodium hydride (12.0 mg, 0.29 mmol) and 4-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (69.1 mg, 0.29 mmol). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.75 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 6.59 (q, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.04 (d, 3H).

c) 4-[4-Methyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethoxy)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine

The title compound (23.6 mg, 52%, white solid) was prepared from (2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-methanol (24.8 mg, 0.13 mmol), sodium hydride (8 mg, 0.2 mmol) and 4-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (38 mg, 0.16 mmol). The product was purified by chromatography using a silica SPE tube (2.5 - 5% methanol in dichloromethane, desired product was second product eluting). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.78 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

d) 4-{4-Methyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound (70 mg, 79%, off-white solid) was prepared from 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanol (50.3 mg, 0.24 mmol), sodium hydride (16 mg, 0.4 mmol) and 4-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (70.2 mg, 0.30 mmol). The product was purified by chromatography using a silica SPE tube (2.5 - 4% methanol in dichloromethane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.76 (br.d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.61 (q, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (d, 3H).

e) 4-{5-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound is prepared from [2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

f) 4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

. The title compound is prepared from 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

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

. The title compound is prepared from [2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(4-cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

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

. The title compound is prepared from 1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) 4-(4-cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

i) 4-[4-Cyclopropyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethoxy)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine

. The title compound (4.6mg, 11%, yellow solid) was prepared from (2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-methanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(4-cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.77 (s br, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.12 (m, 2H), 0.86 (m, 2H).

j) 4-{4-Cyclopropyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

. The title compound (7.8mg, 19%, clear oil) was prepared from 1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(4-cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

8.73 (d, 2H), 7.93 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.62 (q, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (d, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.00 (m, 2H).

k) 4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound is prepared from [2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(4-cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

l) 4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound is prepared from 1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(4-cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

m) 4-{5-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound is prepared from [2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

n) 4-(5-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound is prepared from 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) 4-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

o) 4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

The title compound is prepared from [2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) and 4-(4-cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

p) 4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound is prepared from 1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol) 4-(4-cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

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

The title compound is prepared from 1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol), and 3-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1.25 mmol).

r) 2-(3-Chloro-phenyl)-5-{1-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy]-ethyl}-2H-tetrazole

The title compound is prepared from 1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol (1 mmol), sodium hydride (1.5 mmol), and 3-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole (1.25 mmol).

Example 28

a) 3-[5-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxymethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

The title compound is prepared from 4-{5-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight. The solvent is removed *in vacuo*, and the product is purified by flash chromatography.

Examples 28b to 28j were prepared as described for example 28a.

b) 3-{5-[1-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

The title compound is prepared from 4-(5-{1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

c) 3-[5-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxymethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

The title compound is prepared from 4-{4-cyclopropyl-5-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

d) 3-{5-[1-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

The title compound is prepared from 4-(4-cyclopropyl-5-{1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

e) 3-(5-{[Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amino]-methyl}-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

The title compound is prepared from [2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

f) 3-(5-{1-[Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amino]-ethyl}-tetrazol-2-yl)-benzonitrile

The title compound is prepared from {1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (1 mmol), zinc cyanide (1.1

mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

g) 3-[5-(3-Pyridin-4-yl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8-ylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

The title compound is prepared from 8-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

h) 3-{5-[1-(3-Pyridin-4-yl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8-yl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

The title compound is prepared from 8-{1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

i) 3-[5-(3-Pyridin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-ylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

The title compound is prepared from 8-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

j) 3-{5-[1-(3-Pyridin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-yl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

The title compound is prepared from 8-{1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene (1 mmol), zinc cyanide (1.1 mmol), palladium (0) tetrakis-triphenylphosphine (0.05 mmol) in DMF (5 mL) at 80°C overnight.

Example 29

a1) & a2) (R) & (S)-4-(5-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

The racemic mixture of 4-(5-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine was separated with a chiralpak AD column (4.6x250) using 50% isopropanol and 50% ethanol and a flow rate of 2.0mL/minute. The first enantiomer (15.6 mg) had a retention time of 6.10 minutes and the second enantiomer (9.5 mg) had a retention time of 11.97 minutes.

In a similar manner, the following compounds were prepared :

b1) & b2) (R) and (S) 3-(5-{1-[3-(2-methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8(5H)-yl]ethyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile

HPLC conditions: Chiralpak AD; 39°C; iPrOH; 4.6 X 250 mm; 1 mL/min; Rt = 6.93 min (b1), 11.93 min (b2); semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min.; yield 19.3 mg b1 and 18.5 mg b2

c1) & c2) (R) and (S) ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate

HPLC conditions : Chiralpak AD; semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min with 50:50 iPrOH/hexane; Rt = 22 min (E1), 42.5 min (E2); 16 mg E1 and 14 mg E2

d1) & d2) (R) and (S) ethyl 4-{1-[2-(5-chloro-2-fluorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate

HPLC conditions : Chiralpak AD; EtOH; 4.6 X 250 mm; 1 mL/min; Rt = 6.1 min (E1), 6.7 min (E2); semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min with 70:30 EtOH/hexane -> 5 mg E1 and 6 mg E2

e1) & e2) (R) and (S) 6-(4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile

HPLC conditions : Chiralpak AD; 39°C; MeOH; 4.6 X 250 mm; 2 mL/min; Rt = 14.3 min (e1), 34.8 min (e2); semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min.; yield e1: 37.8 mg white solid; e2: 37mg white solid

f1) & f2) (R) and (S) 3-(4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile Chiralpak AD; 39°C; MeOH; 4.6 X 250 mm; 2 mL/min; Rt = 10.9 min (f1), 17.4 min (f2); semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min.; yield f1: 29.2 mg viscous yellow oil; f2: 28.7 mg viscous yellow oil

Example 30

a) 2-(3-chloro-phenyl)-5-[(triphenyl-λ^5-phosphanyl)-methyl]-2H-tetrazole hydrobromide

Triphenylphosphine (89.4mg, 0.341mmol) was added to 5-bromomethyl-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole (93.2mg, 0.341mmol) in toluene (5mL). The reaction was heated at 80°C under Argon for 4.5 hours. The reaction was cooled and concentrated to yield the title compound as a white solid (165.1mg, 90%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ (ppm): 7.96 (m, 6H), 7.80 (m, 4H), 7.70 (m, 6H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.17 (d, 2H).

b) 4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

4-Ethyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde (56.4mg, 0.279mmol) was dissolved in dimethylformamide (2mL) and added to a vial containing 2-(3-chloro-phenyl)-5-[(triphenyl-λ^5-phosphanyl)-methyl]-2H-tetrazole hydrobromide (165.1mg, 0.307mmol) dissolved in dimethylformamide (2mL). After addition of DBU (84.9mg, 0.558mmol), the vial was capped and the reaction was allowed to stir at room temperature for two hours. It was then heated at 80°C for 1.5 hours. After cooling, water was added and an aqueous workup was done extracting with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with water twice, brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by an SPE tube (5%MeOH/CH_2Cl_2) to yield the title compound as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.84 (d, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.10 (d of t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.51 (t, 3H).

e) 4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound is obtained from 4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (1 mmol) by reduction of the olefin.

d) 1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethanol

The title compound is obtained from 2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde (1 mmol) by addition of the Grignard reagent formed from magnesium and 4-(5-bromomethyl-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine.

e) 2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethanol

The title compound is obtained from 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde (1 mmol) by addition of the Grignard reagent formed from magnesium and 5-bromomethyl-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole.

f) 4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

The title compound is obtained from 1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethanol (1 mmol) or 2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethanol (1 mmol) using triethylsilane (mmol) and trifluoroacetic acid (mL) in dichloromethane (mL).

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

The title compound is obtained analogously to the sequence used for 2-(3-chloro-phenyl)-5-[(triphenyl-λ^5-phosphanyl)-methyl]-2H-tetrazole hydrobromide (example 30a), 4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (example 30b), and 4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-

[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (example 30c), by starting from 5-(1-bromo-ethyl)-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole as a precursor to the phosphonium salt and 4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde as the aldehyde this is reacted with.

h) 2-(3-Chloro-phenyl)-5-{2-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-1-methyl-ethyl}-2H-tetrazole
The title compound is obtained analogously to the sequence used for 2-(3-chloro-phenyl)-5-[(triphenyl- λ^5-phosphanyl)-methyl]-2H-tetrazole hydrobromide (example 30a), 4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (example 30b), and 4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (example 30c), by starting from 5-(1-bromo-ethyl)-2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazole as a precursor to the phosphoniumsalt and 5-(3,5-Difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole-3-carbaldehyde as the aldehyde this is reacted with.

Example 31
GENERAL PROCEDURE for Tetrahydro-triazolo-pyrimidine synthesis:
Pyridine (~0.5mL / mmol) was added to acid chloride. The aryl hydrazide (1 equivalent) was then added and the reaction mixture was heated at 130 °C over night. The solution was basified using potassium carbonate and the product was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. An SPE or Flash column was run using a 10-20% MeOH:EtOAc solvent system. The eluting fractions were collected and concentrated. The following aminotriazoles were formed in this way:

a) 3-(3,5-difluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine; yield 418 mg (42.8%); white solid; ^{1}HNMR $CDCl_3$ δ : 7.26 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.13 (m, 2H).

b) 3-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine; yield 76.4 mg (8.0%); white solid; ^{1}HNMR $CDCl_3$ δ : 7.60 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.6 (br, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.10 (m, 2H).

c) 3-(2-chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a] pyrimidine; yield 400 mg (36.5%); white solid; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ : 7.34 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.60(br, 1H), 4.112(t, 2H), 3.98(s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.15 (m, 2H).

Example 32

a) 3-(2-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine

3-(2-Chloro-6-methoxy-pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine (200 mg) and palladium on carbon (10%, 100 mg) were combined and EtOH (3.2 mL) and triethylamine (0.6 mL) were added. The reaction mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen at room temperature overnight, and then filtered through celite. Chromatography (silica, 10% 1M NH_3 MeOH in DCM) yielded the product (white solid, 163 mg, 75%). 1H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.27 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.05 (br, 1H), 4.14 (t, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.6 (t, 2H), 2.1 (m, 2H)

b) 3-(2-methoxypyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepine

The title compound was synthesized in quantitative yield in a similar fashion. 1H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.33 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.58 (q, 2H), 2.02 (m, 4H).

Example 33

3-[5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl]-*N*-methylbutanamide

a) 2-(3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-methylpropyl)-5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazole

To triphenylphosphine (2.6 g, 10 mmol) in THF (50 mL) at 0 °C under argon, DEAD (1.6 mL, 10 mmol) added during 5 minutes. After stirring for 40 minutes at 0 °C 5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazole (0.90g, 5mmol) followed by a solution of 4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}butan-2-ol (1.53g, 7.5 mmol) (Tett. **2003**, 59, 4739 – 4748) in THF (5 mL) was added. Stirring at 0 °C for 10 minutes was followed by 21 h at r.t. The mixture was concentrated and purified by flash column chromatography (SiO_2, Heptane-EtOAc 7:1) to give 1.8 g (98%) of the title compound.

1H NMR: -0.01 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 1.67 (d, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 8.04 (m, 1 H), 8.15 (m, 1 H)

b) 3-[5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl]butan-1-ol

TBAF was added to a solution of 2-(3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-methylpropyl)-5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazole in THF (25 mL). The mixture was concentrated after 4 h and the crude was purified by flash column chromatography (SiO_2, Heptane-EtOAc 1:1) to give 0.90 g (91%) of the title compound.

^{1}H NMR: 1.72 (d, 3 H), 1.97 (t, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 5.29 (m, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 8.04 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H)

c) 3-[5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl]butanoic acid

A mixture of CrO_3 (0.46 g, 4.63 mmol), H_2O (2.5 mL) and concentrated H_2SO_4 (0.46 mL) was added to a solution of 3-[5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl]butan-1-ol (0.9 g, 3.6 mmol) in acetone (30 mL) at 0 °C. The reaction was stirred at r.t. for 1.5 h. 2-Propanol was added and the mixture was concentrated. Sat. NaCl (25 mL) and EtOAc (50 mL) were added to the residue and the mixture was extracted. The water phase was re-extracted with EtOAc (50 mL) and the combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and concentrated to give 0.95 g (100%) of the title compound.

^{1}H NMR (MeOH): 1.60 (d, 3 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.16 (dd, 1 H), 5.34 (m, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.91 (m, 1 H), 7.97 (m, 1 H);

d) 3-[5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl]-*N*-methylbutanamide

Oxalylchloride (2 mL, 3.9 mmol) was added during 5 minutes to 3-[5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl]butanoic acid in DCM (40 mL) and DMF (5 drops)under argon. The mixture was stirred at r.t. for 3 h and then was $MeNH_2$ (2M in THF, 3.6 mL, 7.2 mmol) added and the resulting mixture was stirred o.n. Saturated $NaHCO_3$ (75 mL) was added and the mixture was extracted with $CHCl_3$ (3 x 100 mL). The combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and concentrated. The crude was purified by flash column chromatography (SiO_2, Heptane-EtOAc 1:2) to give 0.74 g (74%) of the title compound.

^{1}H NMR: 1.71 (d, 3 H), 2.78 (d, 3 H), 2.82 (dd, 1 H), 5.53 (q, 1 H), 5.87 (br. s., 1 H), 7.42 (m, 2 H), 8.01 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H);

Example 34

3-[4-methyl-5-(methylsulfonyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine

a) 4-methyl-5-pyridin-3-yl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

Nicotinohydrazide (10 g, 73 mmol) and methyl isothiocyanate (5.6 g, 76 mmol) were mixed in 2-propanol (150 ml) and heated to 70 °C o.n. The reaction was cooled to r.t. and evaporated to dryness. H_2O (180 mL) and $NaHCO_3$ (12.8 g, 152 mmol) were added to the residue and the mixture was refluxed o.n. The reaction mixture was cooled to r.t., acidified with concentrated HCl and the title compound, 13.1 g (93%), was collected by filtration. LC-MS (M^++1): 193

b) 3-[4-methyl-5-(methylthio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine

MeI (2 mL, 32 mmol) in EtOH (10 mL) was added to a mixture of 4-methyl-5-pyridin-3-yl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione in 1 M NaOH (70 mL, 70 mmol). After 1 h stirring at r.t., DCM was added and the layers were separated. The water phase was washed with DCM and the combined organic phases were dried and concentrated to give 6.5g (98 %) of the title compound. ^{1}H NMR: 2.76 (s, 3H) 3.59 (s, 3H) 7.43 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 8.71 (m, 1H) 8.86 (m, 1H)

c) 3-[4-methyl-5-(methylsulfonyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine

$KMnO_4$ (5g, 32 mmol) was added to a solution of 3-[4-methyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine (6.0 g, 29 mmol) in H_2O (40 mL) and acetic acid (100 mL). After 1 h stirring at r.t. the reaction was basified with 4M NaOH. $CHCl_3$ was added and the mixture was filtrated through celite. The layers were separated and the water phase was washed with $CHCl_3$. The combined organic phase was dried and concentrated to give 3.67 g (53 %) of the title compound. ^{1}H NMR: 3.59 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 7.52 (m, 1H) 8.02 (dt, 1H) 8.83 (dd, 1H) 8.91 (m, 1H)

Example 35

3-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-5-(methylsulfonyl)-4*H*-1,2,4-triazole

a) 5-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione

3,5-difluorobenzohydrazide (5 g, 29 mol) and methyl isothiocyanate (2.1 g, 29 mmol) were mixed in 2-propanol (100 ml) and heated to 70 °C o.n. The reaction was cooled to r.t. and the formed precipitate was filtered off. H_2O (100 mL) and $NaHCO_3$ (4 g, 48 mmol) were added to the solid and the mixture was heated to 70 °C for 2h. The reaction mixture was cooled to r.t., acidified with concentrated HCl and the title compound, 6.4 g (97%), was collected by filtration. LC-MS (M^++1): 228

b) 3-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-5-(methylthio)-4*H*-1,2,4-triazole

MeI (1.4 mL, 22.4 mmol) was added to a mixture of 5-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione (5g, 22mmol) in acetone (80 mL). NaOH (0.9 g, 22 mmol) in H_2O (20 mL) was added and the reaction was stirred for 3h at r.t. The formed precipitate was filtered off and the solution is evaporated to half volume and the formed precipitate was filtered off and combined with the first filtrate to give 4.92g (93%) of the title compound.

^{1}H NMR: 2.75 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.80 (m, 1 H), 7.58 (m, 2 H)

c) 3-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-5-(methylsulfonyl)-4*H*-1,2,4-triazole

m-CPBA (10g, 33-50 mmol, 57-86% pure) was added to a solution of 3-(3,5-difluorophenyl)-4-methyl-5-(methylthio)-4*H*-1,2,4-triazole (4.9g, 20.3 mmol) in DCM (60 mL) and the reaction was stirred o.n. 2M NaOH (50 mL) was added and the mixture was extracted. The water phase was re-extracted with EtOAc (2x) and the combined organic phases were dried (MgSO4) and evaporated to give 5.4g (98%) of the title compound.

^{1}H NMR: 3.48 (s, 3 H), 4.23 (s, 3 H), 6.87 (m, 1 H), 7.59 (m, 2 H)

Example 36

(1*R*)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl acetate

2.22 g (9.93 mmol) racemic 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethanol and 0.40 g Novozyme 435® are taken up under Ar in toluene (120 mL). After addition of 109 µL (1.18 mmol) vinyl acetate the reaction was run at r.t. o.n., followed by addition of 0.12 g Novozyme 435® and 218 µL (2.36 mmol) vinylacetate and increasing the temperature to 30°C o.n. Further addition of 2 g Novozyme 435® and 150 µL (1.63 mmol) vinylacetate gave after 7 h ca 41% conversion of starting material. To enhance yield, the reaction was filtered over celite washed with DCM, evaporated to dryness, then taken up in toluene (250 mL). After addition of 0.3 g Novozyme 435® and 200 µL (2.17 mmol) vinylacetate under Ar, 48% conversion after 4 h at r.t. were achieved. Filtration over celite and washing with DCM gave crude which was purified over silica using DCM neat, followed by EA/Hep = 1/2, yielding 1.26 g (48%) of the title compound. ^{1}H NMR: 8.15 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 6.27 (q, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.77 (d, 3 H).

Example 37

(1*R*)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethanol

1.25 g (4.68 mmol) (1*R*)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl acetate and 0.48 g (11.4 mmol) lithium hydroxide monohydrate were mixed with 3:1 THF/Water (28 mL) and stirred for 20 h. After acidification with aq. HCl, followed by reducing the volume of the mixture *in vacuo*, followed by dilution with brine and extraction with DCM. 5.8 g (97%) of the title compound was obtained after evaporation & coevaporation with toluene, followed by drying. ^{1}H NMR: 8.15 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 6.27 (q, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.77 (d, 3 H).

Example 38

(1*S*)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethanol

The title compound was isolated from the reaction as described for the synthesis of (1*R*)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl acetate. Isolation took place during heptane/ethyl acetate elution of the column chromatography, yielding 1.09 g (49%) of the title compound. ^{1}H NMR: 8.16 (m, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 5.28 (q, 1 H), 1.74 (d, 3 H), 1.54 (s, 1 H)

Example 39

GENERAL PROCEDURE: NUCLEOPHILIC DISPLACEMENT WITH 2-CHLORO-3-NITRO-PYRIDINE

Piperazine (2-5 mmol) and 2-chloro-3-nitro-pyridine (1 mmol) were dissolved in DMF or acetonitrile (2-3 mL) and stirred for 5 min at room temperature. A slight exothermic was observed shortly after addition of the solvent. When TLC analysis showed that the reaction was complete, the mixture was diluted with dichloromethane, and washed with water. The organic layer was dried, filtered and concentrated, then chromatographed in 10% methanol in dichloromethane to yield the desired product.

In this manner the following compounds were synthesized:

a) **(3S)-3-methyl-1-(3-nitropyridin-2-yl)piperazine**; yield 92%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H); 2.74 (dd, J = 12.8, 10.4 Hz, 1H); 2.99 (m, 4H); 3.72 (m, 2H); 6.74 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H); 8.14 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H); 8.34 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H).

b) **(3R)-3-methyl-1-(3-nitropyridin-2-yl)piperazine**; yield 100%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H); 2.74 (dd, J = 12.8, 10.4 Hz, 1H); 2.99 (m, 4H); 3.72

(m, 2H); 6.74 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H); 8.14 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H); 8.34 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H).

c) **1-(3-nitropyridin-2-yl)piperazine**; yield 63%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.00 (m, 4H); 3.45 (m, 4H); 6.75 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H); 8.14 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H); 8.34 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H).

Example 40

GENERAL PROCEDURE: NUCLEOPHILIC DISPLACEMENT WITH 2-CHLORO-3-CYANO-PYRAZINE

Piperazine (1.5 mmol) and 2-chloro-3-nitro-pyridine (1 mmol) were dissolved in acetonitrile (3 mL) and stirred for 30 min at 85 °C. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water. The organic layer was isolated, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The product was purified (SPE column chromatography, silica gel, 0-10% methanol in ethyl acetate).

In this manner the following compounds were synthesized:

a) **3-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]pyrazine-2-carbonitrile**; yield 127.1 mg, 35%, orange oil; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.26 (m, 1H); 8.00 (m, 1H); 4.40 (m, 2H); 3.05 (m, 4H); 2.77 (m, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.16 (d, 3H).

b) **3-[(3R)-3-methylpiperazin-1-yl]pyrazine-2-carbonitrile**; yield 195.3 mg, 54%, orange oil; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.26 (m, 1H); 8.00 (m, 1H); 4.40 (m, 2H); 3.05 (m, 4H); 2.77 (m, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.16 (d, 3H).

Example 41

GENERAL PROCEDURE: PALLADIUM CATALYZED COUPLING TO HETEROARYL CHLORIDE

2-Chloro-nicotinonitrile (1.0 mmol), (S)-2-methyl piperazine (1.5 mmol), sodium *tert*-butoxide (1.5 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (0.04 mmol) were added to a screw cap vial. 2,8,9-Triisobutyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phospha-bicyclo[3.3.3] undecane (0.08 mmol) was dissolved in toluene (5 mL) and this solution was added to the other reagents. The reaction mixture was stirred at 100 °C overnight. The solution was diluted with dichloromethane and washed with water. The organic phase was dried,

filtered and concentrated, then purified by flash chromatography in 10% (2M ammonia in methanol) in dichloromethane to yield the desired product.

In this manner the following compounds were synthesized:

a) **2-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]nicotinonitrile**; yield 64%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H); 1.73 (s, broad, 1H); 2.59 (dd, J = 12.9, 10.2 Hz, 1H); 2.94 (m, 4H); 4.16 (m, 2H); 6.64 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H); 8.23 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H).

b) **2-[(3R)-3-methylpiperazin-1-yl]nicotinonitrile**; yield 46%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ :1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H); 1.73 (s, broad, 1H); 2.59 (dd, J = 12.9, 10.2 Hz, 1H); 2.94 (m, 4H); 4.16 (m, 2H); 6.64 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H); 8.23 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H).

Example 42

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

Oxalylchloride (2M in DCM, 0.28 mL, 0.55 mmol) was dropwise added during 5 minutes to a solution of 3-[5-(3-chlorophenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl]-*N*-methylbutanamide (140 mg, 0.5 mmol) and 2,6-lutidine (0.12 mL, 1 mmol) in DCM (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1h and isonicotinic acid hydrazide (103 mg, 0.75 mmol) was added. DCM was evaporated after 4 h stirring at r.t. Sat. aq. $NaHCO_3$ (10 mL) was added to the residue and the mixture was refluxed for 16 h. The reaction was allowed to attain r.t., followed by extracted with $CHCl_3$ (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried ($MgSO_4$), concentrated and purified by prep HPLC to yield the title compound (3 mg, 2%).
^{1}H NMR: 1.91 (d, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 3.65 (m, 4 H), 5.74 (q, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.62 (d, 2 H), 8.01 (dt, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.78 (br. s., 2 H)
MS (ESI) m/z 381 (M+1).

Example 43

4-(5-{(*R*)-1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

(1*R*)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethanol (0.31 g, 1.38 mmol), 4-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (0.32 g, 1.34 mmol), cesium

carbonate (0.58 g, 1.78 mmol) and DMF (4 mL) are mixed and stirred at 60°C o.n. under Argon. Partitioning between water and DCM and reextraction of aq. layer with DCM, combining the organic layers, gave after evaporation in vacuo, followed by flash chromatography (heptane/ethyl acetate/methanol = 10/10/1 to 5/5/1) & drying the title compound (490 mg, 96%). ^{1}H-NMR: 8.66 (m, 2 H), 8.07 (t, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 6.51 (q, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 1.95 (d, 3 H) .

In a similar manner, the following compounds were prepared :

b) 4-(5-{(S)-1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine; yield 1.55 g, 91%; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ: 8.66 (m, 2 H), 8.07 (t, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 6.51 (q, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 1.95 (d, 3 H)

c) 2-(3-Chloro-phenyl)-5-{(R)-1-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy]-ethyl}-2H-tetrazole; yield 77mg, 77%; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ: 8.16 (m, 1 H), 8.04 (dt, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 6.57 (q, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.01 (d, 3 H)

d) 3-(5-{(R)-1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine; yield 72 mg, 55%; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ: 8.88 (m, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 8.03 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 6.58 (q, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 2.02 (d, 3 H)

Example 44

1-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl-ethanol

Ozone was bubbled through a solution of 2-(3-chlorophenyl)-5-[1-methyl-2-phenylvinyl]-2H-tetrazole (2.73g, 9.2mmol) in methanol (75mL) and dichloromethane (75mL) at –78 °C. When the color lightened and the starting material had disappeared by TLC, oxygen was bubbled through the mixture for approximately 2-3 minutes. Sodium borohydride (635mg, 16.8 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature, stirred for 30 minutes and quenched with water (5mL) and saturated ammonium chloride (5 mL). After removal of the solvent *in vacuo*, the product was partitioned between dichloromethane and water, dried over sodium sulfate, and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography (15-35% ethyl acetate in hexane) yielded the title compound

as a yellow solid (1.795g, 87%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8.19 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 5.3 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.78 (d, 3H).

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, $[Ca^{2+}]_i$ 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 $[Ca^{2+}]_i$ 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 µl 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. Responses were measured as the peak height of the response within the sample period. EC_{50} and IC_{50} 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 wells on the same plate.

We have validated a secondary functional assay for mGluR5d as described in WO97/05252 based on Inositol Phosphate (IP_3) turnover. IP_3 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 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 (80μM) or DHPG (30 μM) for 30 min. Reactions were terminated by the addition of perchloric acid (5%). Samples were collected and neutralized, and inositol phosphates were separated using Gravity-Fed Ion-Exchange Columns.

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

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 $[Ca^{2+}]_i$ mobilization was performed 24 h following seeding. Cell cultures in the 96-well plates were loaded with a 4 μM solution of acetoxymethyl ester form of the fluorescent calcium indicator fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) in 0.01% pluronic. All assays were performed in a buffer containing 127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 0.7 mM NaH_2PO_4, 2 mM $CaCl_2$, 0.422 mg/ml $NaHCO_3$, 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.

EC_{50}/IC_{50} 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 10^4 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 $MgCl_2$, 0.1% glucose, 20 mM HEPES, pH 7.4) supplemented with 1 unit/ml glutamate pyruvate transaminase and 2 mM pyruvate. Cells were washed once in HEPES buffered saline and pre-incubated for 10 min in HEPES buffered saline containing 10 mM LiCl. Compounds (agonists) were added and incubated at 37°C for 30 min. Antagonist activity was determined by pre-incubating test compounds for 15 min, then incubating in the presence of glutamate (80 μM) or DHPG (30 μM) for 30 min. The reaction was terminated by the addition of 0.5 ml perchloric acid (5%) on ice, with incubation at 4°C for at least 30 min. Samples were collected in 15 ml Falcon tubes and inositol phosphates were separated using Dowex columns, as described below.

Assay For Inositol Phosphates Using Gravity-Fed Ion-Exchange Columns

Preparation of Ion- Exchange Columns

Ion-exchange resin (Dowex AG1-X8 formate form, 200-400 mesh, BIORAD) was washed 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 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 glycero phosphatidyl inositols with 8 ml 30 mM ammonium formate.
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 mGluR 5, comprising treating a cell containing said receptor with an effective amount of the 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 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 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.

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 the nutrient meal is followed by air infusion at a rate of 500 ml/min until an intragastric pressure of 10±1 mmHg is obtained. The pressure is then maintained at this level throughout the experiment using the infusion pump for further air infusion or for venting air from the stomach. The experimental time from start of nutrient infusion to end of air insufflation is 45 min. The procedure has been validated as a reliable means of triggering TLESRs.

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

Abbreviations

atm atmosphere

Aq	aqueous
BOC	*tert*-butoxycarbonyl
BSA	Bovine Serum Albumin
*n*Bu	normal butyl
CCD	Charge Coupled Device
MCPBA	*meta*-chloroperoxybenzoic acid
CRC	Concentration Response Curve
DCM	dichloromethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DHPG	3,5-dihydroxyphenylglycine
DMAP	4(*N,N*-dimethylamino)pyridine
DMF	*N,N*-dimethylformamide
EA	ethyl acetate
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
FLIPR	Fluorometric Imaging Plate reader
GHEK	GLAST-containing Human Embryonic Kidney
GLAST	glutamate/aspartate transporter
h.	hour
HBTU	*O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (buffer)
hep	heptane
hex	hexane(s)
IP_3	inositol triphosphate
LAH	lithium aluminumhydride
Novozyme 435®	Polymer supported *Candida Antartica Lipase* (Novozymes, Bagsvaerd, Denmark)
o.n.	overnight
PCC	Pyridinium chlorochromate
PPTS	pyridinium *p*-toluenesulfonate
prep	preparative

r.t.	room temperature
sat.	saturated
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
THF	tetrahydrofuran
pTsOH	*p*-toluenesulfonic acid

Results

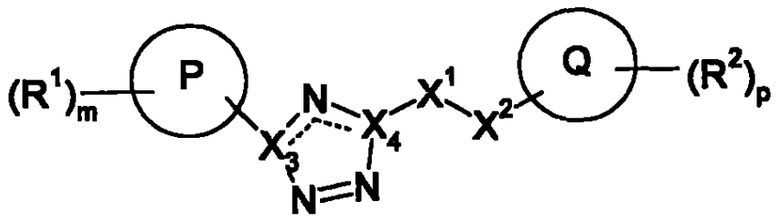
Typical IC_{50} values as measured in the assays described above are 10 μM or less. In one aspect of the invention the IC_{50} is below 2 μM. In another aspect of the invention the IC_{50} is below 0.2 μM. In a further aspect of the invention the IC_{50} is below 0.05 μM.

Examples of IC_{50} values for individual compounds is given below:

Compound	FLIPR IC_{50}
4-[5-({1-[2-(5-chloro-2-fluorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine	55 nM
Ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate	132 nM

CLAIMS

1. A compound according to formula I



wherein
X_3 and X_4 are selected from N and C, such that when X_3 is N, X_4 is C and when X_3 is C, X_4 is N;

P is selected from aryl and heteroaryl;

if m = 1 then R^1 is attached to P via a carbon atom on ring P at the meta-position of the ring P relative to the attachment point of P at X^3, and if m = 2 then R^1 is attached to P via carbon atoms on ring P at the 2-, and 5-positions of the ring P;

R^1 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}alkylC_{3-6}cycloalkyl, OC_{0-6}alkylC_{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}alkylOR^5, OC_{2-6}alkylOR^5, C_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, OC_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, C_{0-6}alkylCO_2R^5, OC_{1-6}alkylCO_2R^5, C_{0-6}alkylcyano, OC_{2-6}alkylcyano, C_{0-6}alkylNR^5R^6, OC_{2-6}alkylNR^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}alkyl$NR^5(CO)NR^5R^6$, C_{0-6}alkylSR^5, OC_{2-6}alkylSR^5, C_{0-6}alkyl$(SO)R^5$, OC_{2-6}alkyl$(SO)R^5$, C_{0-6}alkylSO_2R^5, OC_{2-6}alkylSO_2R^5, C_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6, C_{0-6}alkyl$NR^5(CO)OR^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

X^1 is selected from the group consisting of C_{2-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, NR^3, O, S, CR^3R^4, SO, SO_2

X^2 is selected from the group consisting of a bond, CR^3R^4, O, S, NR^3, SO, SO_2

R^3 and R^4 are independently selected from a group consisting of hydrogen, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{0-6}alkylcyano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4}alkylhalo, halo, C_{1-4}alkylC_{3-7}cycloalkyl, C_{3-7}cycloalkyl , $O(CO)C_{1-4}$alkyl, $(CO)C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl$(SO)C_{0-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl$(SO_2)C_{0-4}$alkyl, $(SO)C_{0-4}$alkyl, $(SO_2)C_{0-4}$alkyl, OC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkylOR^5 and C_{0-4}alkylNR^5R^6;

Q is either selected from triazole, piperazine, and imidazole, or else Q is any other 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O and S and is fused to a triazole ring;

R^2 is selected from the group consisting of hydroxy, C_{0-6}alkylcyano, $=NR^5$, $=O$, $=NOR^5$, C_{1-4}alkylhalo, halo, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl, C_{0-6}alkylcycloalkyl, C_{0-6}alkylheterocycloalkyl, OC_{1-4}alkyl, OC_{0-6}alkylaryl, $O(CO)C_{1-4}$alkyl, $(CO)OC_{1-4}$alkyl, C_{0-4}alkyl(S)C_{0-4}alkyl, C_{1-4}alkyl(SO)C_{0-4}alkyl, C_{1-4}alkyl$(SO_2)C_{0-4}$alkyl, $(SO)C_{0-4}$alkyl, $(SO_2)C_{0-4}$alkyl, C_{1-4}alkylOR^5, C_{0-4}alkylNR^5R^6 and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from C, N, O and S, which ring may optionally be fused with a 5- or 6-membered ring containing one or more 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; and
any C_{1-6}alkyl, aryl, or heteroaryl defined under R^1, R^2 and R^3 may be substituted by one or more A ; and

A is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, oxo, C_{0-6}alkylcyano, C_{0-4}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkylhalo, OC_{1-6}alkylhalo, C_{2-6}alkenyl, C_{0-3}alkylaryl, C_{0-6}alkylOR^5, OC_{2-6}alkylOR^5, C_{1-6}alkylSR^5, OC_{2-6}alkylSR^5, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6}alkylcyano, OC_{1-6}alkylCO_2R^5, $O(CO)OR^5$, OC_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, C_{1-6}alkyl$(CO)R^5$, NR^5OR^6, $C_{0-6}NR^5R^6$, OC_{2-6}alkylNR^5R^6, C_{0-6}alkyl$(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6}alkyl$(CO)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, C_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6}alkyl$NR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5, C_{1-6}alkyl$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alkyl$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alkyl$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alkyl$(SO)R^5$, OC_{2-6}alkyl$(SO)R^5$ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^5 and R^6 are independently selected from, H, C_{1-6}alkyl, C_{3-7}cycloalkyl and aryl
and salts and hydrates thereof
m is selected from 1 or 2
p is selected from 0, 1, 2, 3 or 4
or a salt or hydrate thereof;

provided that the compound is not

1-(2-benzothiazolyl)-4-[[5-(5-methyl-2-furanyl)-2H-tetrazol-2-yl]acetyl-piperazine,

1-(4-acetylphenyl)-4-[[5-(5-methyl-2-furanyl)-2H-tetrazol-2-yl]acetyl]-piperazine, or

5-(5-methyl-2-furanyl)-N-(2-phenyl-2H-benzotriazol-5-yl)-2H-tetrazole-2-acetamide.

2. A compound according to claim 1 wherein X_3 is N and X_4 is C.

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

4. A compound according to claim 3 wherein P is phenyl.

5. A compound according to claim 1 wherein R^1 is selected from halo, C_{1-6}alkyl, $-OC_{1-6}$alkyl, C_{0-6}alkylcyano.

6. A compound according to claim 5 wherein, R^1 is selected from Cl, F, cyano and methyl.

7. A compound according to claim 1 wherein X^1 is CR^3R^4.

8. A compound according to claim 7 wherein X^2 is selected from CR^3R^4, O, S and NR^3.

9. A compound according to claim 1 wherein Q is either selected from triazole and piperazine, or else Q is any other 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O and S and is fused to a triazole ring.

10. A compound according to claim 1 wherein Q is triazole.

11. A compound according to claim 1 wherein X^2 is a bond.

12. A compound according to claim 1 wherein Q is piperazine.

13. A compound according to claim 1 wherein Q is a 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic ring, other than triazole or piperazine, and is fused to a triazole ring.

14. A compound according to claim 1 wherein R^2 is selected from the group consisting of C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylhalo, C_{3-7}cylcoalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl, $O(CO)C_{1-4}$alkyl.

15. A compound according to claim 1 wherein R^2 is a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from C, N, O and S, which ring may optionally be fused with a 5- or 6-membered ring containing one or more 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.

16. A compound according to claim 1 wherein A is selected from the group consisting of halo, $-OC_{1-6}$alkyl, $C_{0-6}NR^5R^6$, C_{1-6}alkylhalo.

17. A compound according to claim 1 selected from:

Ethyl 4-{[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}piperazine-1-carboxylate,

4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester,

4-(2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester,

4-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester,

4-[2-(3-Cyano-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester,

4-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester,

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

4-[5-({1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine,

Ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,

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

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

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

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

4-{1-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester,

4-[4-Cyclopropyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine,

4-{4-Cyclopropyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

4-{4-Methyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

3-[5-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile,

3-{5-[1-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile

3-{5-[1-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethylsulfanyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl-methyl)-amine,

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-amine,

[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine,

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

[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine,

{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine,

[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine,

{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine,

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl-methyl)-amine,

Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-amine,

[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine,

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

[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine,

{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine,

8-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,

8-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,

3-Pyridin-4-yl-8-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene,

3-Pyridin-4-yl-8-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene,

8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene,

8-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene,

8-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene,

8-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene,

8-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl]-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene,

8-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-3-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azulene,

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

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

4-[4-Methyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethoxy)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine,

4-{4-Methyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

4-{5-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

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

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

4-[4-Cyclopropyl-5-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-ylmethoxy)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-pyridine,

4-{4-Cyclopropyl-5-[1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

4-{5-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

4-(5-{1-[2-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

4-{4-Cyclopropyl-5-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-ylmethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine,

4-(4-Cyclopropyl-5-{1-[2-(3-iodo-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

3-[5-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxymethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile

3-{5-[1-(4-Methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile,

3-[5-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxymethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile,

3-{5-[1-(4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile,

3-(5-{[Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amino]-methyl}-tetrazol-2-yl)-benzonitrile,

3-(5-{1-[Methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amino]-ethyl}-tetrazol-2-yl)-benzonitrile,

3-[5-(3-Pyridin-4-yl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8-ylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile,

3-{5-[1-(3-Pyridin-4-yl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8-yl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile,

3-[5-(3-Pyridin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-ylmethyl)-tetrazol-2-yl]-benzonitrile,

3-{5-[1-(3-Pyridin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-yl)-ethyl]-tetrazol-2-yl}-benzonitrile,

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

2-(3-chloro-phenyl)-5-[(triphenyl- λ^5-phosphanyl)-methyl]-2H-tetrazole hydrobromide,

4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethanol,

2-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1-(4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-ethanol,

4-(5-{2-[2-(3-chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-vinyl}-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

3-[4-Methyl-5-({[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]benzonitrile,

5-({[5-(3,5-Difluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}methyl)-2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazole,

3-[4-Methyl-5-({1-[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl)thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]benzonitrile,

5-(1-{[5-(3,5-Difluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}ethyl)-2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazole,

6-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile,

3-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile,

2-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile,

1-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-4-(3-nitropyridin-2-yl)piperazine,

8-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(3,5-difluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,

8-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,

3-(2-Chloro-6-methoxypyridin-4-yl)-8-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-5,6,7,8-Tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,

8-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,

8-{[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]methyl}-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,

3-(5-{[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine-8(5H)-yl]methyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile,

3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-8-{1-[2-(3-iodophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine,

3-(5-{1-[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8(5H)-yl]ethyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile,

3-(5-{[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-9*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepin-9-yl]methyl}-2*H*-tetrazol-2-yl)benzonitrile,

3-(5-{[3-(2,6-Dimethoxypyrimidin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-8(5*H*)-yl]methyl}-2*H*-tetrazol-2-yl)benzonitrile,

(R) 3-(5-{1-[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8(5H)-yl]ethyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile,

(S) 3-(5-{1-[3-(2-Methoxypyridin-4-yl)-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-8(5H)-yl]ethyl}-2H-tetrazol-2-yl)benzonitrile,

(R) Ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,

(S) Ethyl 4-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,

(R) Ethyl 4-{1-[2-(5-chloro-2-fluorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,

(S) Ethyl 4-{1-[2-(5-chloro-2-fluorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazine-1-carboxylate,

(R) 6-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile,

(S) 6-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)nicotinonitrile,

(R) 3-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile,

(S) 3-(4-{1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}piperazin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile,

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

2-(3-Chloro-phenyl)-5-{(R)-1-[5-(3,5-difluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yloxy]-ethyl}-2H-tetrazole,

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

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

4-(5-{(*R*)-1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine,

2-(3-chlorophenyl)-5-[1-methyl-2-phenylvinyl]-2H-tetrazole, and

2-({1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl}thio)-imidazo[4,5-b]pyridine.

18. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 17, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients and/or inert carriers.

19. The pharmaceutical composition according to claim 18, for use in the treatment of mGluR 5 mediated disorders.

20. The compound according to any one of claims 1 to 17, for use in therapy.

21. The compound according to any one of claims 1 to 17, for use in treatment of mGluR 5 mediated disorders.

22. Use of the compound according to any one of claims 1 to 17, in the manufacture of a medicament for the treatment of mGluR 5 mediated disorders.

23. A method of treatment of mGluR 5 mediated disorders, compriaing 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 17.

24. The method according to claim 23, for use in treatment of neurological disorders.

25. The method according to claim 23, for use in treatment of psychiatric disorders.

26. The method according to claim 23, for use in treatment of chronic and acute pain disorders.

27. The method according to claim 23, for use in treatment of gastrointestinal disorders.

28. 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 1-17.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/005217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D257/04 C07D401/14 C07D403/12 C07D401/12 C07D487/04
C07D403/06 A61K31/41 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/497
A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/029210 A (MERCK & CO. INC.) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document, particularly claims 1, 10 and 18, and examples 48, 60, 67, 106 and 208	1-28
X	WO 03/077918 A (MERCK & CO. INC.) 25 September 2003 (2003-09-25) the whole document, particularly claims 1 and 12	1-28
X	US 4 663 332 A (CARSON M ET AL) 5 May 1987 (1987-05-05) column 4, lines 7-9 and 64-66, and example 15	1,3,4,8, 11, 14-16, 18-21

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 June 2005	13/06/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Allard, M

1

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

In[illegible] al Application No
PCT/US2005/005217

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/US2005/005217

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 23-28 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/005217

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 03077918	A	25-09-2003	AU	2003213783 A1	29-09-2003
			CA	2478799 A1	25-09-2003
			EP	1485093 A1	15-12-2004
			WO	03077918 A1	25-09-2003
US 4663332	A	05-05-1987	NONE		

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
085747-0474		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2005/005217	17/02/2005	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.

[X] 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. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).

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

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/005217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D257/04 C07D401/14 C07D403/12 C07D401/12 C07D487/04
C07D403/06 A61K31/41 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/497
A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/029210 A (MERCK & CO. INC.) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document, particularly claims 1, 10 and 18, and examples 48, 60, 67, 106 and 208	1-28
X	WO 03/077918 A (MERCK & CO. INC.) 25 September 2003 (2003-09-25) the whole document, particularly claims 1 and 12	1-28
X	US 4 663 332 A (CARSON M ET AL) 5 May 1987 (1987-05-05) column 4, lines 7-9 and 64-66, and example 15	1,3,4,8, 11, 14-16, 18-21

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 June 2005	13/06/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Allard, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/US2005/005217

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

1

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/005217

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 23–28 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 sentances 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/005217

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 03077918	A	25-09-2003	AU	2003213783 A1	29-09-2003
			CA	2478799 A1	25-09-2003
			EP	1485093 A1	15-12-2004
			WO	03077918 A1	25-09-2003
US 4663332	A	05-05-1987	NONE		

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	**PROCEDER** Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5 abajo	
085747-0474		
Referencia Internacional	Fecha de presentación internacional	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)
PCT/US 2005/005217	*17.02.2005*	*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 .

      ☐ sugerida 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 2005/005217

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 Nº:
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 Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescriptos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza 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 Nº:

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 Nº:

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 2005/005217

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPC 7 C07D257/04 C07D401/14 C07D403/12 C07D401/12 C07D487/04 C07D403/06 A61K31/41 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/497 A61P25/00

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 A61K A61P

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
x	*WO 03/029210 A (MERCK & CO. INC.) 10 de abril de 2003 (2003.04.10) todo el documento, en particular, reivindicaciones 1, 10 y 18, y ejemplos 48, 60, 67, 106 y 208*	*1 – 28*
x	*WO 03/077918 A (MERCK & CO. INC.) 25 de septiembre de 2003 (2003.09.25) todo el documento, en particular, las reivindicaciones 1 y 12*	*1 – 28*
x	*US 4 663 332 A (CARSON M ET AL) 5 de mayo de 1987 (1987.05.05) columna 4, renglones 7 – 9 y 64 – 66, ejemplo 15*	*1, 3, 4, 8, 11, 14 – 16 18 – 21*

☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

* Categorías particulares indicadas en publicaciones
"A" 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	*13.06.2005*
Nombre y Código Postal de ISA	**Funcionario Apoderado**
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	*Allard, M*

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/US 2005/005217

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/US 2005/005217

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 03077918 A	*25.09.2003*	*AU 2003213783 A1*	*29.09.2003*
		CA 2478799 A1	*25.09.2003*
		EP 1485093 A1	*15.12.2004*
		WO 03077918 A1	*25.09.2003*
US 4663332 A	*05.05.1987*	*NINGUNO*	

PATENT COOPERATION TREAT . 5999-0571PW01

Docketed 8/12/05 art 19 amds

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

(PCT Rule 44.1)

To:

BENT, Stephen A.
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
UNITED STATES OF AMERICA

Docketed 9/12/05 Rsp - Written opinion Demand

Applicant's or agent's file reference: 085747-0474	Date of mailing (day/month/year): 13/06/2005
	FOR FURTHER ACTION: See paragraphs 1 and 4 below
International application No.: PCT/US2005/005217	International filing date (day/month/year): 17/02/2005
Applicant: ASTRAZENECA AB	

1. [x] 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 90*bis*.1 and 90*bis*.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	Authorized officer
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	John De Bruijn

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 48.1).

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.

BNSDOCID: <XB____ISA220NOENPA_I_>

NOTES TO F RM 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 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

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 Offices, 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.

BNSDOCID: <XB____ISA220NOTENP4_I_>

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Rte: EL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

BENT, Stephen A.
Washington Harbour
3000 K Street, N.W., Suite 500
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 Nº 44.1)

	Fecha de envío (*día/mes/año*) *13.06.2005*
Referencia del Solicitante o Agente *085747-0474*	PROCEDER *Ver abajo, puntos 1 y 4*
Referencia Internacional *PCT/US 2005/005217*	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 Nº: (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 trascurso de 18 meses a partir de la fecha de prioridad 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*bis*.1 a 90*bis*.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 prioridad.
   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 prioridad.
   Cuando el solicitante desea postergar en hasta 30 meses (en algunos organismos hasta más) a partir de la fecha de prioridad 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 prioridad; 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 prioridad, las gestiones prescriptas 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 sitio 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 *John de Bruijn*

INSTRUCCIONES PARA EL FORMULARIO PCT/ISA/220

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 "parágrafo" 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 46.1).

¿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, Item 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 (Item 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 solicitaciones 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.

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 8 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 18 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.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2005/005217	17.02.2005	18.02.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D257/04, C07D401/14, C07D403/12, C07D401/12, C07D487/04, C07D403/06, A61K31/41, A61K31/4439,

Applicant
ASTRAZENECA AB

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

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:

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

Authorized Officer

Allard, M

Telephone No. +31 70 340-2002

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/005217

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ in written format

      ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in computer readable form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. *Additional comments:*

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/005217

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 23-28 (as to industrial applicability only)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 23-28 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/005217

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2, 5-7, 9, 10, 12, 13, 17, 22-28
	No:	Claims	1, 3, 4, 8, 11, 14-16, 18-21
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	-
	No:	Claims	1-28
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-22
	No:	Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

WRITTEN OPINION F THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2005/005217

Re Item III.

Claims 23-28 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

D1 : WO 03/029210 A (MERCK &; CO. INC.) 10 April 2003 (2003-04-10)
D2 : WO 03/077918 A (MERCK &; CO. INC.) 25 September 2003 (2003-09-25)
D3 : US 4 663 332 A (CARSON M ET AL) 5 May 1987 (1987-05-05)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of claims 1, 3, 4, 8, 11, 14-16 and 18-21 lacks novelty in the light of the disclosure of D3, see column 4, lines 7-9 and 64-66, and example 15.

The subject-matter of claims 2, 5-7, 9, 10, 12, 13, 17 and 22-28 is not disclosed in the available prior art and is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

The subject-matter of claims 1, 3, 4, 8, 11, 14-16 and 18-21 which lacks novelty does not offer a basis for acknowledging an inventive step.

The novel subject-matter of claims 1, 3, 4, 8, 11, 14-16 and 18-21, and the subject-matter of claims 2, 5-7, 9, 10, 12, 13, 17 and 22-28 does not involve an inventive step:

D1, which is considered to represent the closest prior art, describes substituted tetrazoles useful as modulators of the metabotropic glutamate receptor, particularly for the treatment of psychiatric disorders. Similar compounds with the same biological activity are disclosed

in D2.

In the light of the teachings of D1, the problem underlying the present application can be seen in the provision of further compounds for modulating the metabotropic glutamate receptor.

To solve this problem, the present application proposes a selection amongst the compounds already suggested, but not specifically disclosed, in D1. It is in particular noted that D1 already suggests the meta-substitution pattern of the P-ring according to the present application, and that the meanings imidazole and triazole for Q according to the present application are explicitly mentioned in D1, see claims 10 and 18, and examples 48, 60, 67, 106 and 208. Moreover, the possibility of one of A or B in the compounds of D1 being a bond, with the other being a linker, is also suggested in D1.

Such a selection cannot be considered to involve an inventive step in the absence of directly resulting, substantiated surprising effects. Such effects are not demonstrated in the present application.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds, compositions and method of claims 1-22 are applicable in the pharmaceutical industry.

For the assessment of the present claims 23-28 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States.

Re Item VIII.

The discrepancy between the definition of the invention in the claims and in the description has been noted. The search and the present opinion are strictly based on the invention as recited in the claims. However, the first compound recited at page 111 in claim 17, and the two last compounds recited in said claim were not included in the search or in the present opinion.

TRATAD DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A
ver formulario PCT/ISA/220

PCT

INFORME ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43*bis*.1)

	Fecha de envío (*día/mes/año*) *ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)*
Referencia del Solicitante o Agente *ver formulario PCT/ISA/220*	PROCEDER *Ver abajo, punto 2*

Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*)	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*)
PCT/US 2005/005217	*17.02.2005*	*18.02.2004*

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
C07D257/04, C07D401/14, C07D403/12, C07D401/12, C07D487/04, C07D403/06, A61K31/41, A61K31/4439

Solicitante
ASTRAZENECA AB

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo Nº I — Fundamento del informe
- ☐ Campo Nº II — Prioridad
- ☒ Campo Nº III — No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☐ Campo Nº IV — Falta de uniformidad de la invención
- ☒ Campo Nº V — Declaración fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo Nº VI — Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo Nº VII — Faltencias específicas de la solicitud internacional
- ☒ Campo Nº VIII — Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. **PROCEDER**

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1*bis*(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponda, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentelaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Holanda
Tel.: +31 70 340 2040– 0; Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 3016

Funcionario Apoderado
Allard, M
Tel: *+31 70 340 2002*

INFORME ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional PCT/US 2005/005217

Campo Nº I Fundamento del informe

1. Con respecto al idioma, el informe fue confeccionado, basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.

   ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).

2. Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base:

   a. Tipo de material

      ☐ listado de secuencias

      ☐ tablas del listado de secuencias

   b. Forma del material

      ☐ en forma escrita

      ☐ en forma legible por computadora

   c. Momento de la presentación

      ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada

      ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora

      ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda

3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.

4. Comentarios adicionales

INFORME ESCRIT DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional PCT/US 2005/005217

Campo Nº III **No establecimiento de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ reivindicaciones Nº 23 – *28 con respecto a la aplicabilidad industrial*

porque

☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones Nº 23 – *28* se refieren, con respecto a la aplicabilidad industrial, al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nº son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.

☐ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones Nº .

☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:

la forma escrita	☐	no fue suministrada
	☐	*no cumple con el estándar*
la forma legible por computadora	☐	no fue suministrada
	☐	no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está forma legible por computadora, no cumple con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

INFORME ESCRITO DEL ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/US 2004/023143

Campo Nº V **Resolución fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución**

1. Resolución

Novedad	Sí	Reivindicaciones:	2, 5 - 7, 9, 10, 12, 13, 17, 22 - 28
	No	Reivindicaciones:	1, 3, 4, 8, 11, 14 - 16, 18 - 21
Actividad inventiva	Sí	Reivindicaciones:	
	No	Reivindicaciones:	1 - 28
Aplicabilidad industrial	Sí	Reivindicaciones:	1 - 22
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones:

ver hoja adjunta

Campo nº VIII: **Observaciones definidas sobre la solicitud internacional**

Se manifiestan las siguientes observaciones acerca de las claridad de las reivindicaciones, la descripción, las ilustraciones o de la cuestión de las reivindicaciones están completamente respaldadas por la descripción:

Ver hoja adjunta

Con respecto al Item III

Las reivindicaciones 23 – 28 se refieren a objetos considerados por este Organismo como cubiertos por los preceptos de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se confecciona un informe escrito con respecto a la aplicabilidad industrial de los objetos de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(i)).

Con respecto al Item V

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 03 029210 (MERCK & CO. INC.) 10 de abril de 2003 (2003.04.10)
D2 WO 03 077918 (MERCK & CO. INC.) 25 de septiembre de 2003 (2003.09.25)
D3 US 4 663 332 (CARSON M ET AL.) 5 de mayo de 1987 (1987.05.05)

Novedad (artículo PCT 33(2))

Los objetos de las reivindicaciones 1, 3, 4, 8, 11, 14 – 16 y 18 – 21 carecen de novedad a la luz de la revelación de D3, ver columna 4, renglones 7 – 9 y 64 – 66, y ejemplo 15.

Los objetos de las reivindicaciones 2, 5 – 7, 9, 10, 12, 13, 17 y 22 – 28 no están revelados en el estado de la técnica disponible y, por ello, son novedosos.

Actividad inventiva (artículo PCT 33(3))

Los objetos de las reivindicaciones 1, 3, 4, 8, 11, 14 – 16 y 18 – 21, que carecen de novedad, no ofrecen una base de conocimientos de una actividad inventiva.

El objeto novedoso de las reivindicaciones 1, 3, 4, 8, 11, 14 – 16 y 18 – 21 y los objetos de las reivindicaciones 2, 5 – 7, 9, 10, 12, 13, 17 y 22 – 28 no involucran una actividad inventiva.

D1, que se considera como el representante más cercano del estado de la técnica, describe tetrazoles sustituidos útiles como moduladores del receptor de glutamato metatrópico, en particular, en el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Compuestos similares y con la misma actividad biológica sedan a conocer en D2.

A la luz de la búsqueda de D1, el problema subyacente en la presente solicitud puede ser visto como la provisión de otros compuestos destinados a la modulación del receptor de glutamato metatrópico.

Para resolver este problema, la presente solicitud propone una selección entre los compuestos ya sugeridos pero no revelados específicamente en D1. Se hace notar, en particular, que D1 ya sugiere el modelo de sustitución meta del anillo P acorde con la presente solicitud y que los significados de imidazol y triazol acordes con la presente solicitud están explícitamente mencionados en D1, ver reivindicaciones 10 y 18 y ejemplos 48, 60, 67, 106 y 208. Además, la posibilidad de que uno de A o B en los compuestos de D1 sea un enlace, siendo el otro un ligando, también está sugerida en D1.

Tal selección no puede ser considerada como que involucra una actividad inventiva ante la ausencia de sustancialmente sorprendentes efectos directos resultantes. Tales efectos no están demostrados en presente solicitud.

Aplicabilidad industrial (artículo PCT 33(3))

Los compuestos, composiciones y métodos de las reivindicaciones 1 – 22 son aplicables en la industria farmacéutica

En los países signatarios del PCT no existe un criterio unificado para la evaluación de las presentes reivindicaciones 23 – 28 acerca de la cuestión de si las mismas son industrialmente aplicables.

Con respecto al Item VIII

Se hace notar la discrepancia entre la definición de la invención en las reivindicaciones y en la descripción. La búsqueda y el presente informe están basados estrictamente en la invención, tal como está referida en las reivindicaciones. No obstante, el primer compuesto mencionado en la página 111, en la reivindicación 7, y los dos últimos compuestos mencionados en tal reivindicación no fueron incluidos en la búsqueda o en el presente informe.

(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 2005/080356 A1**

(51) **Clasificación internacional de patentes: C07D 257/04**, 401/14, 403/12, 401/12, 487/04, 403/06, A61K 31/41, 31/4439, 31/496, 31/497, A61P 25/00
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/US2005/005217
(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:**
60/545,291 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):* **JOHANSSON, Martin** [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). **MINIDIS, Alexander** [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). **STAAF, Karin** [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). **WENSBO, David** [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). **MCLEOD, Donald** [US/US]; c/o NPS Pharmaceuticals, Inc., 383 Colorow Drive, Salt Lake City, UT 84108 (US). **EDWARDS, Louise** [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). **ISAAC Methvin** [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). **O'BRIEN, Anne** [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). **SLASSI, Abdelmalik** [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). **XIN, Tao** [CA/CA]; 10 Comoq Avenue, Woodbridge, Ontario L4H 2B1 (CA).
(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 euroasiatica (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:

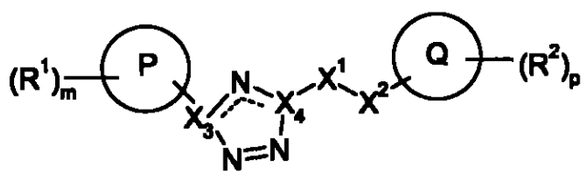
- con el informe de búsqueda internacional

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

---

(54) Título: COMPUESTOS DE TETRAZOL 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, X^1, X^2, X^3, X^4, R^1, R^2, m y p, tienen los valores definidos en la fórmula I, o sus sales, solvatos y sales solvatadas, procesos para su preparación y nuevos intermediarios usados en su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso terapéutico de los mismos.

COMPUESTOS DE TETRAZOL Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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 INVENCIÓN

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 A_2; 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 vestíbulo-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".

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 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.*

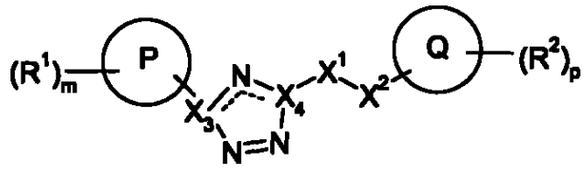
La expresión "reflujo" se define en el presente como el fluido proveniente del estómago que puede pasar al esófago debido a que, en esos momentos, se pierde temporariamente la barrera mecánica.

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 significado fisiológico y fisiopatológico, persiste la necesidad de 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 INVENCIÓN

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



en donde

X_3 y X_4 se seleccionan entre N y C, de modo que cuando X_3 es N, X_4 es C y cuando X_3 es C, X_4 es N;

P se selecciona entre arilo y heteroarilo

R^1 se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P y se selecciona entre el grupo formado por hidroxi, halo, nitro, C_{1-6}alquilhalo, OC_{1-6}alquilhalo, C_{1-6}alquilo, OC_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, OC_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, OC_{2-6}alquinilo, C_{0-6}alquilC_{3-6}cicloalquilo, OC_{0-6}alquilC_{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}alquilOR^5, OC_{2-6}alquilOR^5, C_{1-6}alquil$(CO)R^5$, OC_{1-6}alquil$(CO)R^5$, C_{0-6}alquilCO_2R^5, OC_{1-6}alquilCO_2R^5, C_{0-6}alquilciano, OC_{2-6}alquilciano, C_{0-6}alquilNR^5R^6, OC_{2-6}alquilNR^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}alquilSR^5, OC_{2-6}alquilSR^5, C_{0-6}alquil$(SO)R^5$, OC_{2-6}alquil$(SO)R^5$, C_{0-6}alquilSO_2R^5, OC_{2-6}alquilSO_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 uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por C_{2-3}alquilo, C_{2-3}alquenilo, NR^3, O, S, CR^3R^4, SO, SO_2

X^2 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, CR^3R^4, O, S, NR^3, SO, SO_2

R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado

por hidrógeno, hidroxi, C_{1-6}alilo, C_{0-6}alquilciano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4}alquilhalo, halo, C_{1-4}alquilC_{3-7}cicloalquilo, C_{3-7}cicloalquilo, $O(CO)C_{1-4}$alquilo, $(CO)C_{1-4}$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}alquilOR^5 y C_{0-4}alquilNR^5R^6;

Q es un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, que está opcionalmente fusionado a un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidroxi, C_{0-6}alquilciano, $=NR^5$, =O, $=NOR^5$, C_{1-4}alquilhalo, halo, C_{1-6}alquilo, C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-6}alquilarilo, C_{0-6}alquilheteroarilo, C_{0-6}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$(SO_2)C_{0-4}$alquilo, $(SO)C_{0-4}$alquilo, $(SO_2)C_{0-4}$alquilo, C_{1-4}alquilOR^5, C_{0-4}alquilNR^5R^6 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más 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 uno o más 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; y

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

A se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxi, halo, nitro, oxo, C_{0-6}alquilciano, C_{0-4}alquilC_{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}alquilOR^5, OC_{2-6}alquilOR^5, C_{1-6}alquilSR^5, OC_{2-6}alquilSR^5, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6}alquilciano, OC_{1-6}alquilCO_2R^5, $O(CO)OR^5$, OC_{1-6}alquil$(CO)R^5$, C_{1-6}alquil$(CO)R^5$, NR^5OR^6, $C_{0-6}NR^5R^6$, OC_{2-6}alquilNR^5R^6, C_{0-6}alquil$(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6}alquil$(CO)NR^5R^6$, OC_{2-6}alquil$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alquil$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alquil$NR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, 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$NR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5, C_{1-6}alquil$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alquil$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alquil$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alquil$(SO)R^5$, OC_{2-6}alquil$(SO)R^5$ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre, H, C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo y arilo

y sus sales e hidratos

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

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

o una sal o hidrato del mismo.

con la salvedad de que el compuesto no sea:

1-[hidroxil-(2-fenil-2H-tetrazol-5il)-metil]piperidina;

1-(2-fenil-2H-tetrazol-5ilmetil)-piridina;

1-(2-fenil-2H-tetrazol-5ilmetil)-piperidina;

1-(2-benzotiazolil)-4-[[5-(5-metil-2-furanil)-2H-tetrazol-2-il]acetil-piperazina;

1-(4-acetilfenil)-4-[[5-(5-metil-2-furanil)-2H-tetrazol-2-il]acetil]-piperazina,

o

5-(5-metil-2-furanil)-N-(2-fenil-2H-benzotriazol-5-il)-2H-tetrazol-2-acetamida.

En un aspecto adicional de la invención se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz en términos terapéuticos del 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 el 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.

En otro aspecto de la invención se provee un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I, y los intermediarios usados en su preparación.

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.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El objeto de la presente invención es proveer compuestos que presentan actividad en los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs), especialmente en los receptores mGluR 5 .

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 'C_{1-6}' significa un grupo carbono que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En forma similar 'C_{1-3}' 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.

En esta memoria descriptiva salvo que se indique de otro modo el término "heteroátomo" se refiere a un átomo que no es carbono ni hidrógeno. Ejemplos de heteroátomos incluyen sin carácter taxativo nitrógeno, oxígeno, y azufre

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 C_{1-3}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 "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada. El término "C_{2-6}alquenilo" 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 "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado cíclico saturado, opcionalmente sustituido. El término "C_{3-7}cicloalquilo" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

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, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "alcoxi" incluye grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada. C_{1-3}alcoxi 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 "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 "C_{1-6}alquilhalo" puede incluir, sin carácter taxativo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o bromopropilo.

El término "OC_{1-6}alquilhalo" puede incluir, sin carácter taxativo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi.

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 aromático 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, tetrahidrotriazolopiridilo, 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", "alquilcicloalquilo" y "alquilheterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente que está unido a través del grupo alquilo a un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

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, tetrahidropiranoilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclohexenilo.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y dicho anillo está opcionalmente fusionado a un

anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S" se refiere a un anillo heterocíclico o heteroaromático que puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático Ejemplos de tales anillos incluyen, sin carácter taxativo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tiomorfolinilo furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, azetidinilo, oxitanilo, azepanilo, oxazepanilo, oxepanilo, diazepanilo, tiazepanilo, y azepina y sus versiones parcial o totalmente insaturadas por ejemplo tetrahidropiranoilo, dihidropirazolilo y similares. Este anillo puede ser opcionalmente fusionado a un segundo anillo de5, 6 ó 7 miembros que puede ser heterocíclico o heteroaromático y que puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático. El segundo anillo o anillo fusionado se puede seleccionan en forma independiente entre ejemplos tales como morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tiomorfolinilo furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, azetidinilo, oxitanilo, azepanilo, oxazepanilo, oxepanilo, diazepanilo, tiazepanilo, y azepina y sus variaciones insaturadas, tal como tetrahidropiranoilo, dihidropirazolilo y similares. Ejemplos de sistemas de anillos fusionados que se pueden formar incluyen sin carácter taxativo isoquinolina, quinolina, quinazolina, quinoxalina, indol, indazol, indolina, benzoimidazol, benzooxazolilo, benzofurilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, imidazopiridazinilo, oxalopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, purinilo,

tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, dihidrotriazolotiazina, tetrahidrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno, dihidropirolotriazol.

El término "fusionado" como se lo ha utilizado precedentemente se refiere a anillos que comparten dos átomos en común.

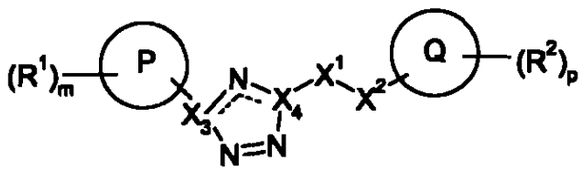
En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "enlace o ligadura" puede ser un enlace o ligadura saturada o insaturada.

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "=NR^5" y "=NOR^5" incluyen grupos imino y oximo que tienen un sustituyente R^5 sustituyente 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 "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.

En una realización de la invención se proveen compuestos de la fórmula I



Fórmula I

en donde

X_3 y X_4 se seleccionan entre N y C, de modo que cuando X_3 es N, X_4 es C y cuando X_3 es C, X_4 es N;

P se selecciona entre arilo y heteroarilo

R^1 se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P y se selecciona entre el grupo formado por hidroxi, halo, nitro, C_{1-6}alquilhalo, OC_{1-6}alquilhalo, C_{1-6}alquilo, OC_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, OC_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, OC_{2-6}alquinilo, C_{0-6}alquilC_{3-6}cicloalquilo, OC_{0-6}alquilC_{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}alquilOR^5, OC_{2-6}alquilOR^5, C_{1-6}alquil$(CO)R^5$, OC_{1-6}alquil$(CO)R^5$, C_{0-6}alquilCO_2R^5, OC_{1-6}alquilCO_2R^5, C_{0-6}alquilciano, OC_{2-6}alquilciano, C_{0-6}alquilNR^5R^6, OC_{2-6}alquilNR^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}alquilSR^5, OC_{2-6}alquilSR^5, C_{0-6}alquil$(SO)R^5$, OC_{2-6}alquil$(SO)R^5$, C_{0-6}alquilSO_2R^5, OC_{2-6}alquilSO_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 uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por C_{1-3}alquilo, C_{2-3}alquenilo, NR^3, O, S, CR^3R^4, SO, SO_2

X^2 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, CR^3R^4, O, S,

NR^3, SO, SO_2

R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, hidroxi, C_{1-6}alilo, C_{0-6}alquilciano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4}alquilhalo, halo, C_{1-4}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo $O(CO)C_{1-4}$alquilo, $(CO)C_{1-4}$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}alquilOR^5 y C_{0-4}alquilNR^5R^6;

Q es un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxi, C_{0-6}alquilciano, $=NR^5$, =O, $=NOR^5$, C_{1-4}alquilhalo, halo, C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, C_{0-6}alquilarilo, C_{0-6}alquilheteroarilo, C_{0-6}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$(SO_2)C_{0-4}$alquilo, $(SO)C_{0-4}$alquilo, $(SO_2)C_{0-4}$alquilo, C_{1-4}alquilOR^5, C_{0-4}alquilNR^5R^6 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más 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 uno o más 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; y

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

A se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxi, halo, nitro, oxo, C_{0-6}alquilciano, C_{0-4}alquilC_{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}alquilOR^5, OC_{2-6}alquilOR^5, C_{1-6}alquilSR^5, OC_{2-6}alquilSR^5, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6}alquilciano, OC_{1-6}alquilCO_2R^5, $O(CO)OR^5$, OC_{1-6}alquil$(CO)R^5$, C_{1-6}alquil$(CO)R^5$, NR^5OR^6, $C_{0-6}NR^5R^6$, OC_{2-6}alquilNR^5R^6, C_{0-6}alquil$(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6}alquil$(CO)NR^5R^6$, OC_{2-6}alquil$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alquil$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alquil$NR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, 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$NR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5, C_{1-6}alquil$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alquil$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alquil$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alquil$(SO)R^5$, OC_{2-6}alquil$(SO)R^5$ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre, H, C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo y arilo

y sus sales e hidratos

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

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

o una sal o hidrato del mismo.

con la salvedad de que el compuesto no sea:

1-[hidroxil-(2-fenil-2H-tetrazol-5il)-metil]piperidina;

1-(2-fenil-2H-tetrazol-5ilmetil)-piridina; y

1-(2-fenil-2H-tetrazol-5ilmetil)-piperidina.

Esta invención se relaciona con compuestos de tetrazol definidos en la fórmula 1. Los compuestos de la fórmula 1 incluyen aquellos donde P es un

arilo o heteroarilo grupo. En particular entre las realizaciones de la invención se incluyen aquéllas en donde P es fenilo o piridilo. P puede sustituirse con 0-4 sustituyentes R^1. Preferentemente hay uno o dos sustituyentes R^1 sobre P. En particular si hay un sustituyente R^1 es preferible que el sustituyente esté en la posición meta del anillo P respecto del punto de unión de P a X^3, y si hay dos sustituyentes, en las posiciones 2 y 5 del anillo P. Entre las realizaciones de la invención se incluyen aquéllas donde R^1 es se define como en la fórmula 1. En realizaciones específicas R^1 se selecciona entre halo, C_{1-6}alquilo, -OC_{1-6}alquilo y C_{0-6}alquilciano. más particularmente R^1 se selecciona entre Cl, F, ciano y metilo.

La Fórmula 1 describe compuestos con un anillo de 5 miembros que contiene 4 átomos de nitrógeno y un carbono (tetrazol). En donde el carbono puede ser ya sea en la posición X^3 o la posición X^4. Realizaciones específicas de la invención incluyen compuestos donde el carbono está en la posición X^4.

La Fórmula 1 describe las variables X^1 y X^2, que forman un ligante entre el anillo tetrazol de 5 miembros y el anillo Q. En realizaciones de la invención X^1 es CR^3R^4. En realizaciones preferidas R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre H y C_{1-6}alquilo, y más particularmente entre H o metilo. En una realización de la invención X^2 es un enlace. En otra realización de la invención X^2 se selecciona entre CR^3R^4, O, S y NR^3. Cuando X^2 es CR^3R^4 o NR^3, R^3 y R^4 son según se describe precedentemente.

Q se define como un anillo con 4, 5, 6 ó 7 miembros, en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Además el anillo puede fusionarse a un segundo anillo con 5 ó 6 miembros que

contiene uno o más heteroátomos para formar un grupo bicíclico fusionado.

En una realización de la invención Q es un anillo de 5 ó 6 miembros y no está fusionado a un segundo anillo. En una realización más específica Q es un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros. Aún más particularmente Q es un anillo de 6 miembros y más particularmente un anillo piperazina.

En otra realización de la invención Q es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros. En una realización más específica, Q es un anillo heteroaromático de 5 miembros, aún más particularmente Q es un anillo triazol.

En aún otra realización de la invención Q es un anillo de 5, 6 o 7 miembros y está fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros. En una realización específica Q es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros y está fusionado a un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros. En una realización preferida Q es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros fusionado a un anillo triazol.

En realizaciones específicas de la invención el sistema de anillo bicíclico fusionado que se forma se selecciona entre tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, dihidrotriazolotiazina, tetrahidrotriazolopirazina, tetrahidrotetraaza-azuleno, dihidropirolotriazol.

En una realización adicional de la invención cuando Q es a fusionado a un segundo anillo según se describe precedentemente, X^2 es un enlace y X^1 es CR^3R^4.

En aún otra realización cuando Q es un triazol que no está fusionado X^1 es CR^3R^4 y X^2 es CR^3R^4, O, S y NR^3, y cuando Q es piperazina, X^1 es CR^3R^4 y X^2 y es un enlace.

En otro aspecto de la invención el anillo Q (ya sea o ambos el anillo de

4, 5, 6, o 7 miembros y el anillo fusionado de 5, 6, o 7miembros) puede ser sustituido adicionalmente con entre 0 y 4 sustituyentes R^2.

En una realización R^2 se selecciona entre C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilhalo, C_{3-7}cilcoalquilo, C_{0-6}alquilarilo, C_{0-6}alquilheteroarilo, $(CO)OC_{1-4}$alquilo.

En una realización específica cuando Q es piperazina R^2 es $(CO)OC_{1-4}$alquilo. En otra realización particular cuando Q es triazol R^2 es C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{0-6}alquilarilo, C_{0-6}alquilheteroarilo. En una realización adicional puede haber dos sustituyentes R^2 en donde uno se selecciona entre C_{0-6}alquilarilo, C_{0-6}alquilheteroarilo y la segunda se selecciona entre C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cilcoalquilo. más particularmente un sustituyente se puede seleccionar entre fenilo y piridilo y la segunda se puede seleccionar entre metilo o ciclopropilo.

En aún otra realización específica, cuando Q tiene un segundo anillo fusionado, el segundo anillo se sustituye con R^2 seleccionado entre C_{0-6}alquilarilo, C_{0-6}alquilheteroarilo. más específicamente el anillo fusionado es triazol el anillo triazol se sustituye con fenilo o piridilo.

En otra realización de la invención cuando R^2 es un anillo de 5 ó 6 miembros, R^2 puede sustituirse con uno o más sustituyentes A. Además, cualquier C_{1-6}alquilo, arilo o heteroarilo definido bajo R^1, R^2 y R^3 puede sustituirse adicionalmente con uno o más grupos A.

En una realización específica de la invención A se selecciona entre halo, C_{1-6}alquilo, $-OC_{1-6}$alquilo y C_{0-6}alquilciano.

La invención también se relaciona con los siguientes compuestos;

4-{[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}piperazin-1-carboxilato de etilo

etiléster de ácido 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

etiléster de ácido 4-(2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico

etiléster de ácido 4-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

etiléster de ácido 4-[2-(3-Ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

etiléster de ácido 4-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

4-[5-({[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il] piridina

4-[5-({1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina

4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo

4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

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

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

4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

etiléster de ácido 4-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico

4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina

4-{4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

3-[5-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

3-{5-[1-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

3-{5-[1-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo4-{4-Ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina .

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amina

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-amina

[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amina

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-amina

[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

8-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

8-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

3-Piridin-4-il-8-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

3-Piridin-4-il-8-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

8-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

8-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

8-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

8-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

8-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

8-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

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

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

4-[4-Metil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina

4-{4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-

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

4-{5-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-(5-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina

4-{4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{4-Ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

4-{5-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-(5-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

4-{4-Ciclopropil-5-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-

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

3-[5-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloximetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

3-{5-[1-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

3-[5-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloximetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

3-{5-[1-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

3-(5-{[Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amino]-metil}-tetrazol-2-il)-benzonitrilo

3-(5-{1-[Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amino]-etil}-tetrazol-2-il)-benzonitrilo

3-[5-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

3-{5-[1-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-il)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

3-[5-(3-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-ilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

3-{5-[1-(3-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-il)-etil]-

tetrazol-2-il}-benzonitrilo

(R) & (S)-4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

bromhidrato de 2-(3-cloro-fenil)-5-[(trifenil-λ^5-phosphanil)-metil]-2H-tetrazol

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanol

2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-(4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanol

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

3-[4-Metil-5-({[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo,

5-({[5-(3,5-Difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}metil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol,

3-[4-Metil-5-({1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo,

5-(1-{[5-(3,5-Difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}etil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol,

6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,

3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,

2-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,

1-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-4-(3-nitropiridin-2-il)piperazina,

8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(3,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-(2-Cloro-6-metoxipiridin-4-il)-8-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-5,6,7,8-Tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-{[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}-3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-(5-{[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina-8(5H)-il]metil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

3-(2-Metoxipiridin-4-il)-8-{1-[2-(3-iodofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

3-(5-{[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-

a][1,3]diazepin-9-il]metil}-2*H*-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

3-(5-{[3-(2,6-Dimetoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-8(5*H*)-il]metil}-2*H*-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

(R) 3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

(S) 3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

(R) 4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo ,

(S) 4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

(R) 4-{1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

(S) 4-{1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

(R) 6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,

(S) 6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,

(R) 3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,

(S) 3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,

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

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

2-(3-Cloro-fenil)-5-{(R)-1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-etil}-2H-tetrazol,

3-(5-{(R)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{2-[5-(3-Clorofenil)-2*H*-tetrazol-2-il]propil}-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina,

4-(5-{(*R*)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

2-(3-clorofenil)-5-[1-metil-2-fenilvinil]-2H-tetrazol, y

2-({1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-imidazo[4,5-b]piridina;

Las realizaciones de la invención incluyen formas de sal de compuestos de la fórmula 1. 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, 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 todas y cada una de las formas de solvatos e hidratos de compuestos de la fórmula 1.

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, píldoras, 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, o las sales, solvatos o sales solvatadas del mismo, 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.

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 amilotrópica, 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 reumatoides, 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, para el tratamiento de la regurgitación, del asma, la laringitis, las enfermedades del pulmón y para la gestión ante la imposibilidad de lograrlo.

Otro aspecto adicional 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 a 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.

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, solvatos o sales solvatadas 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, solvatos o sales solvatadas 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 otra 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.

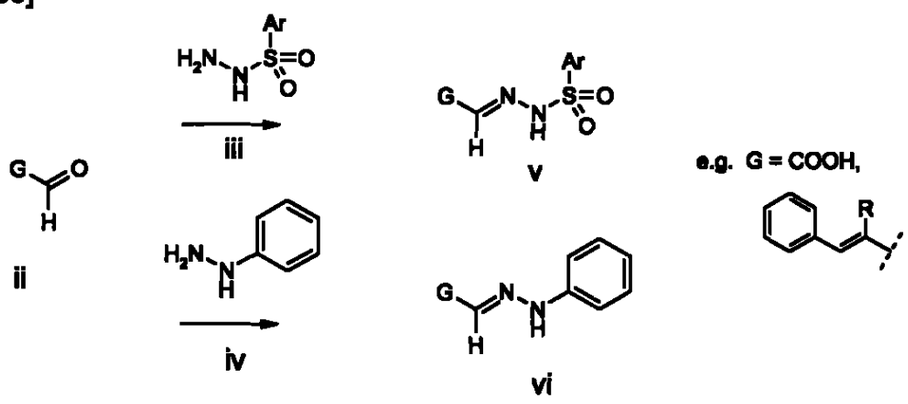
El término "reflujo" significa, a menos que se indique lo contrario, en relación con un solvente empleado a una temperatura equivalente o superior al punto de ebullición del mencionado solvente.

Métodos de preparación de los compuestos de la fórmula I

Las vías sintéticas no limitantes que se suministran a continuación resultan útiles para la preparación de los compuestos de la fórmula I. Otros materiales de partida empleados en la preparación de los compuestos de la

fórmula I se pueden obtener en el mercado o bien, se pueden preparar mediante los métodos descritos en la literatura.

Los compuestos de la fórmula V se preparan por condensación entre los aldehídos de la fórmula II, por ejemplo, cinanmaldehído o ácido glioxálico, con arilsulfonilhidrazinas iii, como por ejemplo, 4-toluensulfonilhidrazina, en un solvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, DMF o dialquiléteres a una temperatura ente 0 y 100° C, de forma alternativa sin solvente con irradiación de microondas. Del mismo modo, las arilhidrazonas de la fórmula VI se pueden obtener a partir de la reacción de la arilhidrazina iv, con los aldehídos de la fórmula II. [J. Med. Chem.1980, 23, 631-634; Monatshefte fuer Chemie 2001, 403-406; J.Med.Chem. 2000, 43, 953 – 970; J. Med Chem. 1978, 21, 1254-60]

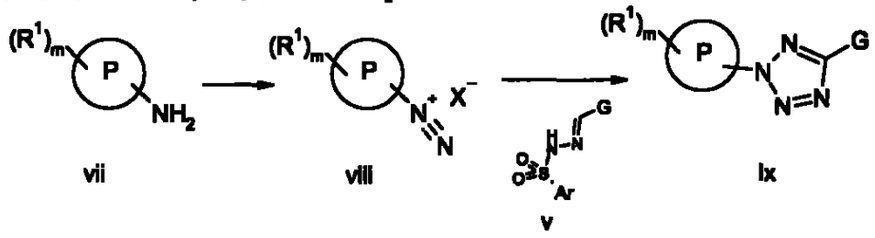


Esquema 1

Las sales de diazonio de fórmula viii están disponibles a partir de una amina sustituida con arilo o heteroarilo de fórmula vii usando métodos bien conocidos, mediante diazotización con una fuente de nitrito, tal como nitrito de sodio o nitrito de isoamilo, en presencia de una fuente de ácido apropiada, tal como ácido clorhídrico o ácido tetrafluorobórico, en un solvente tal como agua,

a una temperatura de entre –10 y 0°C. En el caso en que se emplee un contraión menos soluble X^-, tal como tetrafluoroborato, podrá recolectarse la sal de diazonio formada de este modo por precipitación, y podrá usársela en reacciones subsiguientes bajo condiciones no acuosas. Las sales de diazonio solubles formadas usando otras fuentes de ácido pueden hacerse precipitar agregando un reactivo apropiado, tal como ácido tetrafluorobórico o tetrafluoroborato de sodio [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 897-900].

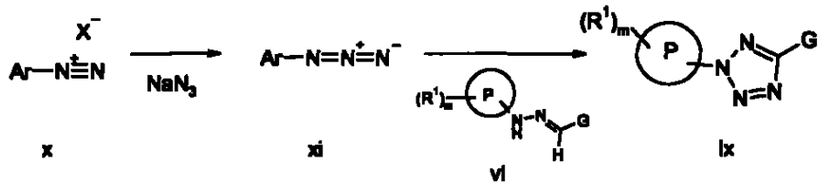
Los tetrazoles de fórmula ix, donde G es un grupo capturador de electrones, tal como un grupo olefina, carbonilo o arilo, pueden prepararse mediante la cicloadición 1,3-dipolar de una sal de diazonio en una aril sulfonil hidrazona, a lo que sigue la eliminación del ácido arilsulfínico para generar el anillo de tetrazol, en solventes próticos, tales como agua y alcohol, o mezclas de éstos, en solventes básicos apróticos, tales como piridina, o en mezclas de estos solventes con solventes próticos usados para generar la sal de diazonio [J. Med. Chem. 2000, 43, 953 – 970].



Esquema 2

También pueden prepararse tetrazoles de fórmula ix a partir de la reacción de una arilhidrazona de fórmula vi con una aril azida de fórmula xi, en un solvente apropiado, tal como etanol o piridina [J. Med Chem. 1978, 21, 1254-60]. Las aril azidas de fórmula xi pueden formarse usando azida de sodio con una sal de aril diazonio de fórmula x, que, a su vez, puede prepararse

como se describió previamente a partir de una aril amina, por ejemplo, anilina o 2,4,6-tribromoanilina. Puede considerarse la aril azida como un reactivo de transferencia de nitrógeno, ya que la cicloadición en la hidrazona es seguida por la eliminación para regenerar el precursor de aril amina en la sal de diazonio x.

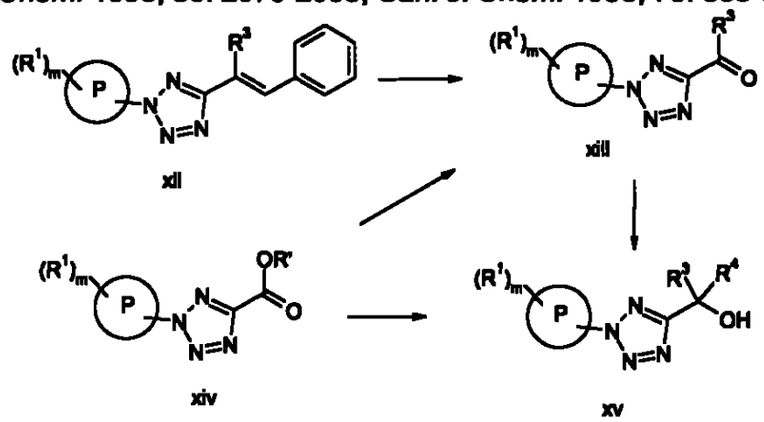


Esquema 3

Típicamente G es un grupo que puede emplearse como precursor de la porción X^1-X^2-$Q(R^2)_p$ en los compuestos de fórmula I, tal como una olefina, un carboxílico ácido o un derivado ácido. Cuando G es un compuesto aril olefínico de fórmula xii derivado, por ejemplo, de un cinamaldehído donde R^3 es H, puede cortarse el grupo olefina para obtener un aldehído de fórmula xiii, directamente en un proceso en un recipiente, usando un reactivo tal como ozona, o a través del diol, usando un reactivo de dihidroxilación, tal como tetróxido de osmio, a lo que sigue un corte subsiguiente usando un reactivo tal como acetato de plomo (IV). Cuando se emplee un cinamaldehído sustituido para producir compuestos de fórmula xii, tal como α-metilcinamaldehído, donde R^3 es metilo, se obtendrá una cetona del corte de la olefina [J .Med. Chem. 2000, 43: 953-970; Adv. Synth. Catal. 2002, 344; 421-433; "Oxidations in Organic Chemistry", M. Hudlicky, ACS Monograph 186, (1990)].

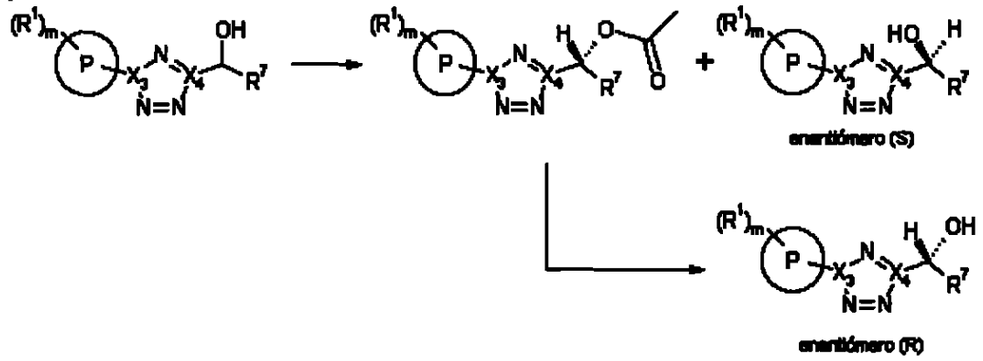
Los aldehídos de fórmula xiii, donde R^3 es H, pueden reducirse para obtener los alcoholes primarios de fórmula xv, donde R^3 y R^4 son H, usando

agentes reductores bien conocidos, tales como borohidruro de sodio o litio, en un solvente tal como metanol, THF o DMF, a temperaturas de entre 0-80°C. Los alcoholes secundarios donde R^4 no es H también pueden formarse a partir de los aldehídos de fórmula xiii, empleando reacciones de adición de un reactivo órgano metálico, por ejemplo, el reactivo de Grignard R^4MgX, en un solvente tal como THF, a temperaturas de entre –78°C y 80°C, típicamente entre 0°C y temperatura ambiente. De forma similar, pueden emplearse cetonas de fórmula xiii, donde R^3 no es H, para formar alcoholes secundarios o terciarios de fórmula xv, mediante la reducción o la adición de un reactivo órgano metálico. Los alcoholes primarios de fórmula xv, donde R^3 y R^4 son H, también están disponibles a partir de los compuestos de fórmula xiv, mediante la reducción del derivado de ácido o éster, usando agentes reductores tales como borohidruro de litio, en un solvente apropiado, tal como THF o DMF, a temperaturas en el rango de entre 20 y 80°C. Las cetonas de fórmula xiii se obtienen a través del tratamiento de ésteres de ácido carboxílico con el nucleófilo de carbono apropiado, tal como el reactivo de Grignard R^3MgX de acuerdo con protocolos convencionales [J. Med Chem. 1978, 21: 1254-60; J. Med. Chem. 1993, 36: 2676-2688; Can. J. Chem. 1995, 73: 885-895].



Esquema 4

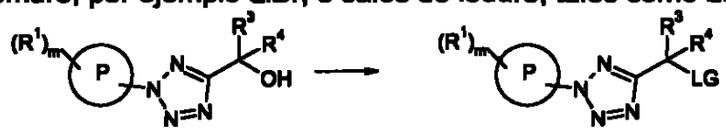
Pueden obtenerse productos como enantiómeros puros o enriquecidos, como se ilustra en el en esquema 4a, (R es Me o Et), mediante la resolución cinética de alcoholes secundarios racémicos o escalénicos, usando una acetilación catalizada por enzimas, por ejemplo, con lipasa de *Candida antarctica* unida a polímero (Novozyme 435®) u otras esterasas, por ejemplo, *Candida rugosa* o *Pseudomonas fluorescens*, en solventes orgánicos tales como tolueno, éter de ter-butil metilo, ter-butanol o DCM, a temperaturas de entre 0 y 90°C, usando reactivos de acetilación, tales como acetato de vinilo, otros acetatos de alquilo sustituidos, acetato de pentafluorofenilo o acetatos de nitro o halofenilo, lo que permite obtener el (*R*)-acetato enriquecido y el (*S*)-alcohol enriquecido. El (*R*)-acetato puede hidrolizarse para dar el alcohol correspondiente, por ejemplo, empleando hidróxido de litio en mezclas de THF y agua, o empleando cualquiera de los métodos que se describen más adelante, para producir el alcohol opuesto como enantiómero enriquecido o puro.



Esquema 4a

Los alcoholes de fórmula xv pueden convertirse en los compuestos de

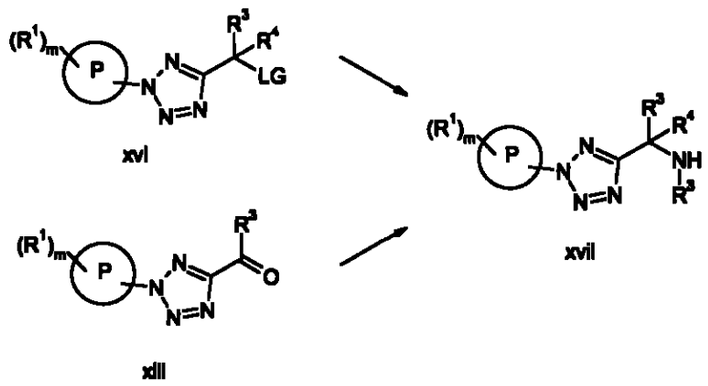
fórmula xvi, donde LG es un grupo saliente, empleando métodos convencionales. Los compuestos de fórmula xvi, donde LG es un haluro, se forman usando reactivos tales como trifenilfosfina, en combinación con una fuente de haluro, tal como iodo, N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida, o como alternativa empleando un tratamiento con tribromofosfina o cloruro de tionilo. La porción de alcohol en los compuestos de fórmula xv también puede transformarse en grupos salientes LG, tales como mesilatos o tosilatos, empleando el haluro de sulfonilo o el sulfonilo anhídrido apropiado, en presencia una base no nucleofílica junto con el alcohol, para obtener los sulfonatos correspondientes. Los cloruros o sulfonatos pueden convertirse en los bromuros o ioduros correspondientes empleando un tratamiento con sales de bromuro, por ejemplo LiBr, o sales de ioduro, tales como LiI.



xv xvi

Esquema 5

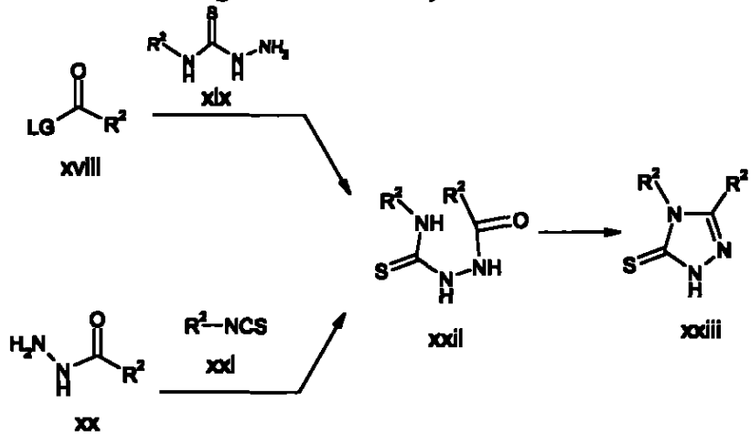
Los intermediarios de amina de fórmula xvii pueden formarse usando los compuestos de fórmula xvi, donde LG representa un grupo saliente, desplazando dicho grupo saliente con una amina primaria NH_2R^3, o una fuente de amoníaco cuando R^3 es H, o pueden formarse usando los compuestos de carbonilo de fórmula xiii correspondientes por aminación reductiva, utilizando una amina NH_2R^3 en presencia de un agente reductor leve apropiado, tal como $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$, en un solvente apropiado, tal como THF, metanol o 1,2-dicloroetano.



Esquema 6

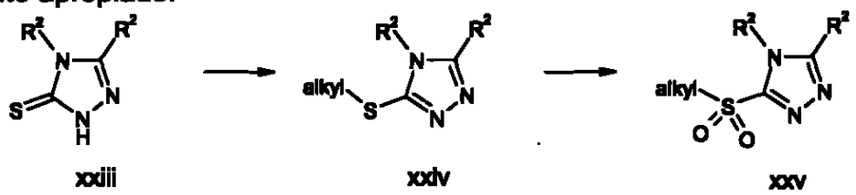
Los compuestos de fórmula xxiii, que contienen el anillo de dihidro[1,2,4]triazol-3-tiona, pueden prepararse mediante la N-acilación inicial de una 4-alquiltiosemicarbazida de fórmula xix, usando cualquier agente acilante apropiado de fórmula xviii, en un solvente apropiado, por ejemplo piridina DMF, DCM, THF o acetonitrilo, a una temperatura de entre –20 y 100°C. Puede emplearse un agente acilante formado previamente, tal como un haluro ácido, o puede activarse un ácido in situ, utilizando un tratamiento con reactivos activadores apropiados, tales como DCC, DIC, EDCI o HBTU, con o sin la presencia de co-reactivos, tales como HOBt o DMAP. La formación del intermediario acíclico xxii es seguida por el cierre del anillo alcalino, ya sea en forma espontánea, bajo las condiciones de la acilación, o empleando un calentamiento entre 50 y 150°C en piridina o en solventes acuosos, en presencia de una base, tal como NaOH, $NaHCO_3$ o Na_2CO_3, con o sin co-solventes, tales como dioxano, THF, MeOH, EtOH o DMF. El intermediario acíclico de fórmula xxii también puede formarse empleando el tratamiento de una acil hidrazida de fórmula xx con un isotiocianato de fórmula xxi apropiado en un solvente apropiado, por ejemplo, 2-propanol, DCM, THF o semejantes, a

temperaturas en el rango de entre –20 y 120°C.



Esquema 7

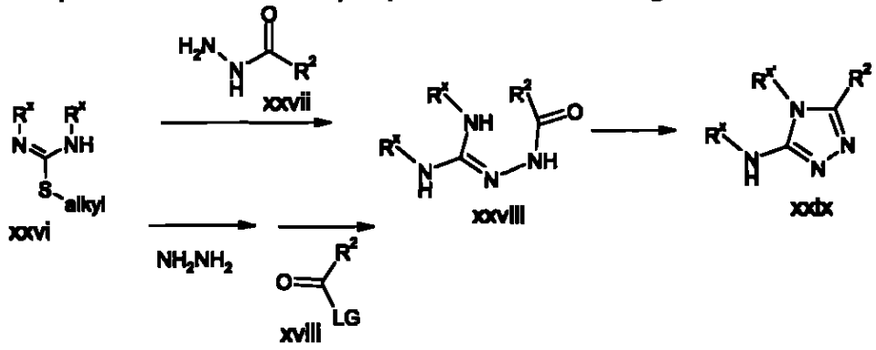
Los compuestos de fórmula xxiii pueden convertirse en los compuestos de fórmula xxv mediante la alquilación inicial del átomo de azufre para formar los intermediarios de fórmula xxiv, usando haluros de alquilo primarios, tales como MeI y EtI (alquilo es Me y Et, respectivamente) en MeOH, EtOH, THF, acetona o semejantes, entre–30 y 100°C, a lo que sigue la oxidación de los intermediarios xxiv usando, por ejemplo $KMnO_4$ en mezclas de agua y ácido acético, o MCPBA en DCM, entre –20 y 120°C, o usando cualquier otro oxidante apropiado.



Esquema 8

Los compuestos de 3-amino[1,2,4]triazol de fórmula xxix, donde los grupos $R^{x'}$ y R^x son equivalentes a R^2 y R^3 en los compuestos de fórmula I, donde Q es un anillo de triazol monocíclico o donde ambos se combinan para

formar un anillo para dar los compuestos de fórmula I, donde el grupo Q es un sistema bicíclico que contiene un anillo de triazol fusionado, pueden obtenerse tratando las isotioureas de fórmula xxvi con una acil hidrazida de fórmula xxvii o por pasos, empleando un tratamiento con una hidrazina seguida por un agente acilante de fórmula xviii. Los intermediarios de fórmula xxviii pueden formar un anillo de triazol al calentarlos entre 50 y 200°C en un solvente apropiado, tal como piridina o DMF. Debido a la posibilidad de ciclar ambos grupos NHR^x en los compuestos de fórmula xxviii, esta reacción funciona mejor cuando se usan tioureas simétricas, para evitar que ocurra una mezcla de isómeros cuando ambos grupos R^x no sean idénticos. Cuando se usan tioureas asimétricas, pueden separarse los isómeros por purificación cromatográfica.

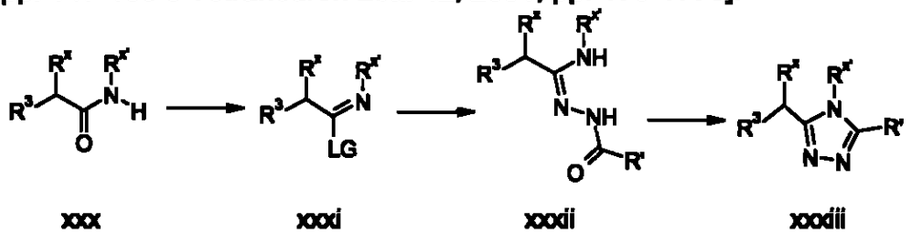


Esquema 9

La reacción de las isotioureas de fórmula xxvi, donde la porción de S-alquilo (por ejemplo, S-Me o S-Et) actúa como un grupo saliente al realizar el tratamiento con el nucleófilo de hidrazina o acil hidrazida, puede efectuarse en solventes tales como piridina, metanol, etanol, 2-propanol, THF o semejantes, a temperaturas de entre –20 y 180°C. En el proceso en dos pasos, puede efectuarse la acilación en un solvente apropiado, tal como THF, piridina o DMF, entre -20 y 100°C. Como se describió previamente, el grupo saliente LG en el

agente acilante xviii podrá incluir cloro o cualquier otro grupo saliente apropiado, tal como aquél generado mediante el tratamiento in situ del ácido correspondiente con reactivos activadores apropiados. Las isotioureas de fórmula xxvi pueden obtenerse mediante la S-alquilación de las tioureas correspondientes con un haluro de alquilo, por ejemplo, MeI o EtI, en un solvente apropiado, tal como acetona, EtOH, THF, DCM o semejantes, a temperaturas de entre –100 y 100°C.

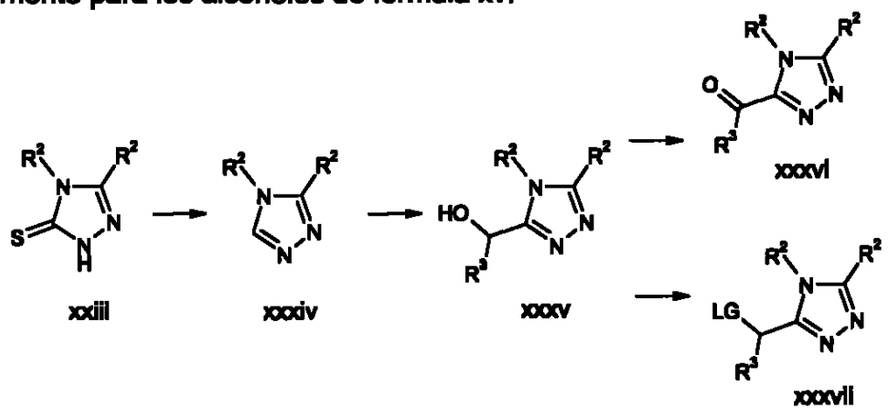
Los triazoles sustituidos con carbono de fórmula xxxiii pueden prepararse de forma similar, empleando una amida de fórmula xxx. El grupo amida puede activarse usando un reactivo tal como $POCl_3$ o Me_3OBF_4 para generar compuestos de fórmula xxxi, tales como cloroimidatos (LG = Cl) o metoxiimidatos (LG = OMe). De forma similar a las isotioureas de fórmula xxvi anteriores, los compuestos de fórmula xxxi pueden reaccionar con una acil hidrazida o una hidrazina seguida por un agente acilante para generar el intermediario xxxii, que puede cerrarse para dar el triazol en forma espontánea o con calentamiento. Los [1,2,4]triazoles fusionaods, donde los grupos R^x y $R^{x'}$ forman juntos un anillo de 5-7 miembros, pueden obtenerse empleando una lactama cíclica apropiada en lugar de una amida acíclica. Estos imidatos de lactama están disponibles a partir de las lactamas correspondientes, a través de un tratamiento con Me_3OBF_4 o dimetilsulfato [Org. Prep. Proced. Int; 24, 1992, pp. 147-158 o Tetrahedron Lett. 42, 2001, pp. 173-1776].



xxx xxxi xxxii xxxiii

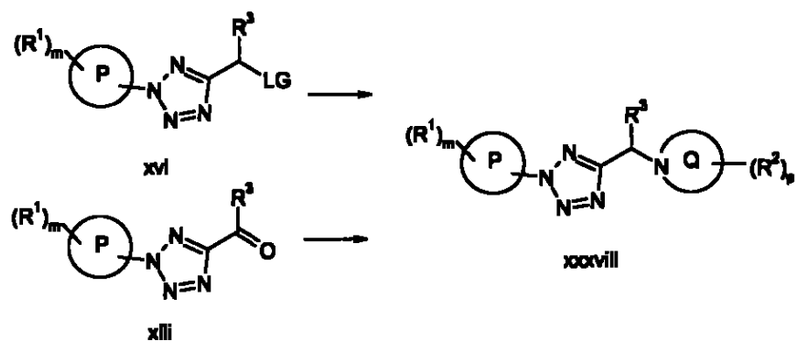
Esquema 10

Los compuestos de fórmula xxiii pueden convertirse en los compuestos de fórmula xxxiv mediante la reducción de la porción de tiona, usando un agente reductor apropiado, tal como níquel Raney, en un solvente apropiado, tal como etanol, a una temperatura de entre 50 y 100°C, típicamente a 65°C. Los compuestos de fórmula xxxv están disponibles a partir de los compuestos de fórmula xxxiv al emplear un tratamiento con un aldehído, por ejemplo, formaldehído, en un solvente apropiado, tal como agua, a una temperatura de entre temperatura ambiente y 100°C, típicamente a 37°C cuando se usa formalina acuosa como fuente de formaldehído. Los alcoholes de fórmula resultantes pueden oxidarse para proporcionar los aldehídos o las cetonas de fórmula xxxvi, usando procedimientos de oxidación bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica, tales como el empleo de MnO_2 como oxidante, o mediante una oxidación de Swern. Como alternativa, los compuestos de fórmula xxxvii, que contienen un grupo saliente, tal como un haluro, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula xxxv, como se describió previamente para los alcoholes de fórmula xv.



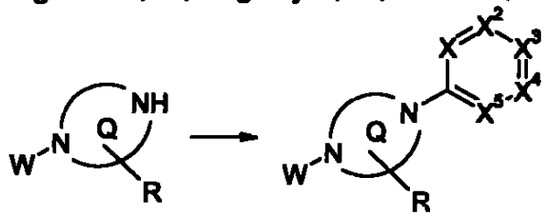
Esquema 11

Los ejemplos de compuestos de fórmula I, donde Q está compuesto por un grupo monocíclico, incluyen bis aminas, tales como piperazina e homopiperazina, que están conectadas con X^1 o X^2 por un átomo de N en el anillo Q. Las bis aminas, tales como las piperazinas N-mono-sustituidas o las piperazinas que contienen la porción R^2, pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse usando métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Estos compuestos que no están disponibles comercialmente pueden prepararse a partir de aminoácidos, a través de intermediarios tales como dicetopiperazinas, que pueden reducirse en aminas, tales como piperazinas. En determinadas reacciones conocidas por aquellos entrenados en la técnica, no es necesaria la protección de la bis amina de Q, y puede usarse el compuesto de amino libre directamente, por ejemplo, en el desplazamiento del grupo saliente en los compuestos de fórmula xvi. En estos casos, o en los casos en que se elimina el grupo protector, puede usarse la amina libre para introducir el sustituyente R^2 en los compuestos de fórmula xxxviii, ya que estas aminas pueden emplearse como nucleófilos en reacciones con muchos tipos de electrófilos, tales como haluros de alquilo, cloruros ácidos o anhídridos, cloroformatos, cloruros de carbamoilo, cloruros de sulfonilo, isocianatos, isotiocianatos y semejantes. Los compuestos de fórmula xxxviii también pueden obtenerse a partir de los compuestos de carbonilo de fórmula xiii, usando condiciones de aminación reductiva como se describió previamente, para formar los compuestos de fórmula xvii.



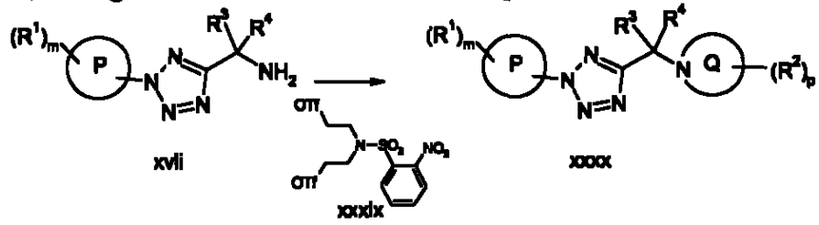
Esquema 12

Cuando Q es una diamina cíclica, tal como piperazina, y R3 es arilo o heteroarilo en la fórmula I, los reactivos nucleofílicos requeridos (W = H o un grupo protector) pueden prepararse mediante el acoplamiento de un haluro de arilo con el nucleófilo de diamina cíclica, como se indica en el Esquema 12a. Cuando el grupo arilo contiene un grupo activador, tal como la presencia de un N adyacente, tal como en una 2-piridina (X = N, otros = CR), una 2-pirimidina (X = X^5 = N o X = X^3 = N) o una 2-pirazina (X = X^4 = N), se facilita la reacción, y puede ocurrir bajo calentamiento, sin catalizadores adicionales. En presencia de grupos activadores capturadores de electrones adicionales, tales como orto o para NO_2 o CN, la reacción puede ocurrir a una temperatura menor. Aromáticamente puede efectuarse el desplazamiento nucleofílico con menos haluros de fenilo reactivos agregando un catalizador/sistema de ligando apropiado (Urgaonkar, S.; Xu, J.-H.; Verkade, J.G. J. Org. Chem. 2003, 68, 8416; Urgaonkar, S.; Nagarajan, N.; Verkade, J.G. Org. Lett. 2003, 5, 815).



Esquema 12a

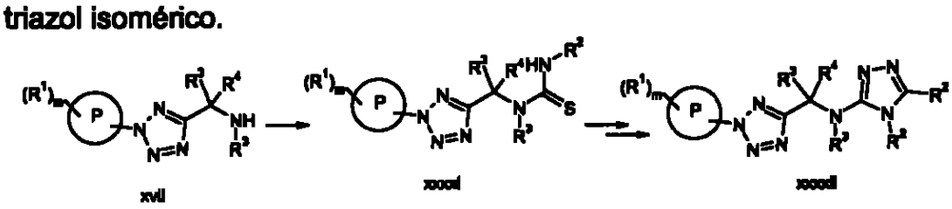
El anillo Q puede construirse a partir de los compuestos de fórmula xvii que contienen una porción de amina primaria, empleando cualquier método compatible. Uno de estos métodos, donde el anillo Q es una bis amina monocíclica, tal como piperazina, comprende la construcción del anillo mediante el desplazamiento de dos grupos salientes de un compuesto, tal como aquél indicado en la fórmula xxxix [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12: 791-794; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12: 3195-3198; Synthesis 1990, 10, 925-930; J. Org. Chem. 1990, 55, 1684-1687].



Esquema 13

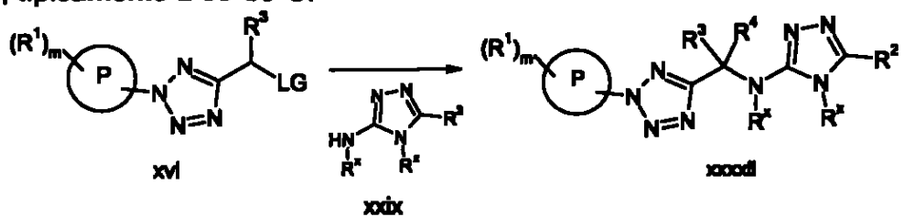
Los compuestos de fórmula xvii, que contienen una amina secundaria, son idealmente apropiados para construir 3-amino-[1,2,4]triazoles, sustituidos en forma asimétrica en el sustituyente 3-amino y el 4-N del anillo de triazol. Las aminas de fórmula xvii pueden convertirse en una amplia variedad de tioureas de fórmula xxxxi, empleando una reacción con un isotiocianato apropiado, en un solvente apropiado, tal como metanol, etanol y semejantes, a una temperatura de entre temperatura ambiente y 100°C, típicamente a 60°C. Las tioureas de fórmula xxxxi pueden convertirse en los compuestos de fórmula xxxxii mediante una conversión en una isotiourea, a lo que sigue una reacción con una acil hidrazina y una ciclización para dar amino triazol como se describió previamente para xxix. En este caso, como el grupo $(R^1)_m$-P-CR^3R^4

necesario en la fórmula I ya se halla en la amina y la amina es secundaria, la ciclización del triazol tiene solamente una opción para reaccionar a través de la porción NHR^2, lo resulta en la formación de los compuestos de fórmula xxxxii y no el triazol isomérico.



Esquema 14

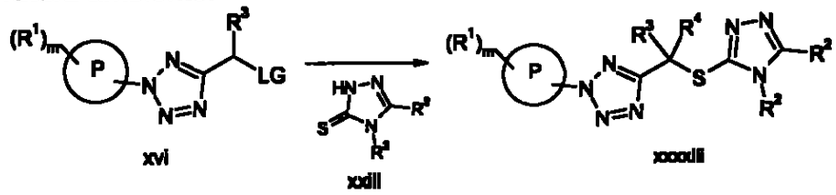
Los compuestos de fórmula xxxxii (donde X^2, como se indica en la fórmula I, es NR^3) también pueden prepararse desplazando el grupo saliente de los compuestos de fórmula xvi, usando un 3-amino[1,2,4]triazol de fórmula xxix apropiado, incluyendo aquellos triazoles monocíclicos, donde los grupos R^x se convierten en R^3 y R^2, y aquellos triazoles fusionados donde ambos grupos R^x forman juntos un anillo, con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, en un solvente tal como DMF, a temperaturas de entre temperatura ambiente y 100°C, típicamente a 60-80°C.



Esquema 15

De forma similar, los compuestos de fórmula xxxxiii (donde X^2, como se ilustra en la fórmula I, es S) también pueden prepararse desplazando el grupo saliente en los compuestos de fórmula xvi, usando un nucleófilo apropiado, tal como las dihidro-[1,2,4]triazol-3-tionas, que reaccionan a través de su forma de

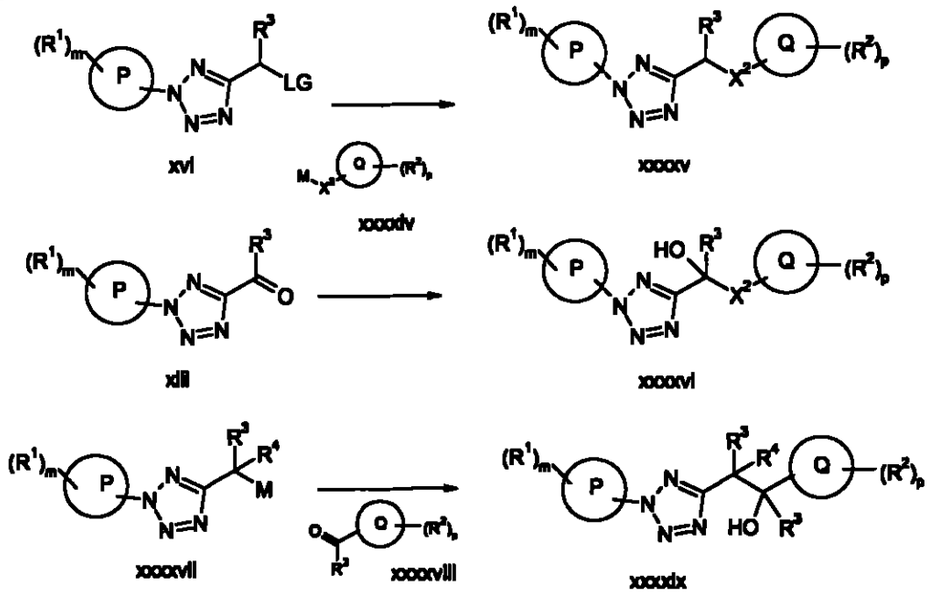
[1,2,4]triazol-3-tiol tautomérico en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o trietilamina, en un solvente apropiado, tal como acetonitrilo o DMF, a temperaturas de entre temperatura ambiente y 100°C, típicamente a temperatura ambiente.



Esquema 16

Los compuestos de las fórmulas xxxxv y xxxxvi (donde X^2, como se ilustra en la fórmula I, es CR^3R^4) también pueden prepararse desplazando el grupo saliente en los compuestos de fórmula xvi, o agregando la porción de carbonilo en los compuestos de fórmula xiii con un nucleófilo de carbono apropiado, tal como aquél contenido en un compuesto de fórmula xxxxiv, M-CR^3R^4-Q-$(R_2)_p$, donde M es una especie que contiene metal, tal como Li o MgBr. Este carbanión puede generarse por desprotonación, cuando Q puede estabilizar dicho carbanión, tal como cuando Q es un heterociclo aromático, tal como triazol, usando una base más fuerte, tal como n-butil-litio o ter-butil-litio, o a partir de la inserción de un metal en un enlace carbono-halógeno, tal como lo que ocurre cuando se crea un reactivo de Grignard a partir de un compuesto de fórmula xvi (LG = Br). Pueden generarse carbaniones y puede usárselos en solventes etéreos, tales como THF y dietil éter, solos o como mezclas con alcanos, tales como pentano o hexano, a temperaturas que varían entre –78°C y 80°C, y típicamente se inician a –78°C y gradualmente se dejan entibiar a temperatura ambiente después de agregar el compuesto de fórmula xvi. La

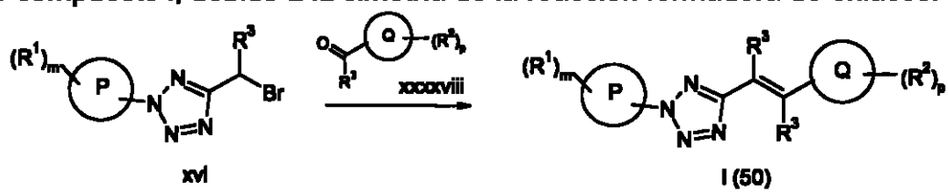
reacción de un carbanión con mesilato bencílico o con un grupo haluro saliente pueden facilitarse por la adición de una sal de cobre, con el fin de generar un órgano cuprato, mientras que un reactivo de Grignard favorece la 1,2-adición en un carbonilo, aún cuando hay otras opciones posibles. De forma similar, los alcoholes de fórmula xxxxix pueden prepararse agregando un reactivo de Grignard de fórmula xxxxvii, disponible a partir de los compuestos de fórmula xvi (LG = Br), a un compuesto de carbonilo de fórmula xxxxviii, que, por ejemplo, es equivalente a los compuestos de fórmula xxxvi cuando Q es un triazol.



Esquema 17

Los compuestos de fórmula I, donde X^1 es un C_2-alquenilo y X^2 es un, pueden prepararse a partir de reactivos de Wittig, generados mediante el tratamiento de compuestos de fórmula xvi (LG=Br) con un reactivo de fósforo, tal como PPh_3, en un solvente tal como tolueno, a una temperatura de entre 50 y 100°C, típicamente a 80°C, a lo que sigue el tratamiento de la sal de bromuro

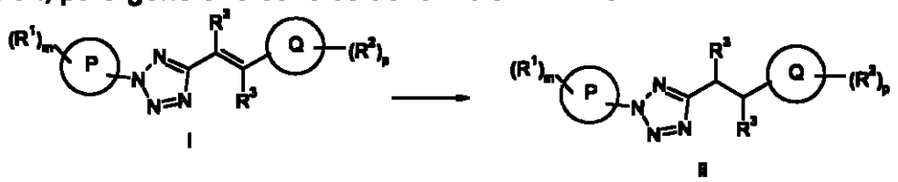
de fosfonio resultante con un compuesto de carbonilo de fórmula xxxxviii, por ejemplo, cuando Q es triazol, un compuesto de fórmula xxxvi, en presencia de una base tal como DBU, en un solvente tal como DMF, a una temperatura de entre 50 y 100°C, típicamente a 80°C. De forma similar a las reacciones anteriores entre el reactivo de Grignard y el aldehído para producir xxxxvi y xxxxix, pueden invertirse los asociados, lo que resulta, en este caso, en el mismo compuesto I, debido a la simetría de la reacción formadora de enlaces.



xvi I (50)

Esquema 18

Los compuestos olefínicos de fórmula I pueden reducirse empleando hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio en carbón, en un solvente apropiado, tal como acetato de etilo o etanol. Como alternativa, pueden reducirse estos compuestos olefínicos agregando un reactivo apropiado, tal como dialquilborano R_2BH o trialquilsililano R_3SiH, a la olefina, a lo que sigue el corte reductivo de los enlaces recién formados. Estos intermediarios también pueden emplearse en otras reacciones, tales como la oxidación, para generar alcoholes de fórmula xxxxvi o xxxxix.

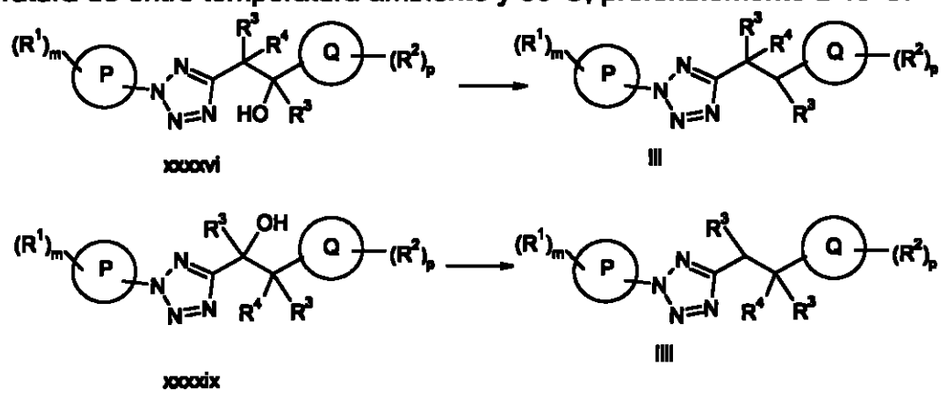


I II

Esquema 19

Los compuestos análogos de fórmula Iii y Iiii también están disponibles a

través de la reducción de la porción de alcohol en los compuestos de fórmula xxxxvi y xxxxix, usando un agente reductor apropiado, por ejemplo, un trialquil o triaril-silano, en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ya sea puro o en un solvente apropiado, tal como diclorometano o benceno, a una temperatura de entre temperatura ambiente y 80°C, preferiblemente a 40°C.

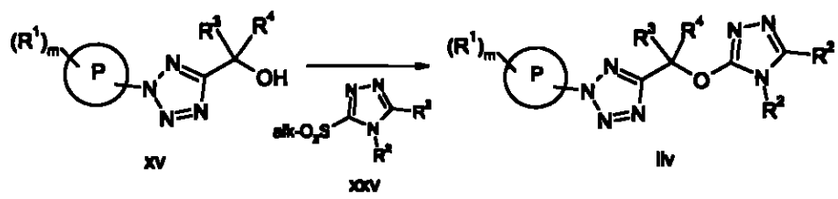


xxxxvi III

xxxxix IIII

Esquema 20

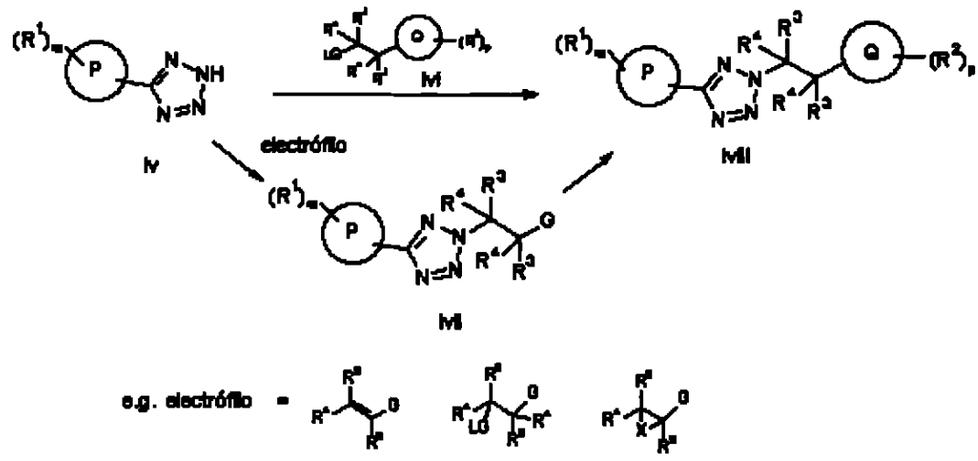
Los compuestos de fórmula iiv (donde X^2 es O, como se ilustra en la fórmula I, y R3 = Me o Et, y R4 = H) pueden prepararse mediante la formación de enlaces, a través del reemplazo nucleofílico de un grupo saliente, tal como alq-SO_2, a partir de compuestos de fórmula xxv, donde Q es triazol, por un alcohol o un nucleófilo de alcóxido, bajo condiciones básicas. La base usada puede incluir bases hídricas fuertes, por ejemplo, NaH, o bases más suaves, tales como Cs_2CO_3, a temperaturas de entre 0 y 80°C, en solventes polar apróticos, tales como DMF o acetonitrilo, mientras que, para el compuesto xv como enantiómero puro o enriquecido (R4 = H), la base preferida es Cs_2CO_3, que permite obtener directamente los productos iiv como enantiómeros puros. Otros grupos salientes apropiados pueden incluir halógenos, tales como cloro o bromo.



Esquema 21

Los compuestos de fórmula viii, donde el anillo de tetrazol está invertido en comparación con los compuestos descriptos previamente, y X^1 y X^2 son ambos CR^3R^4, pueden prepararse mediante reacciones nucleofílicas de un aril tetrazol sustituido apropiadamente de fórmula v con un reactivo electrofílico apropiado de fórmula vi. Cuando existe uno de estos intermediarios disponible, puede empleárselo directamente en la reacción con el aril tetrazol de fórmula v, lo que permite producir directamente los compuestos de fórmula vii [J. Med. Chem. 1967, 10, 400-402, Pharm. Chem. J. (traducción al inglés) 1993, 27, 204-209]. Cuando no existe uno de estos intermediarios disponible, pueden usarse otros reactivos electrofílicos, donde G es un grupo que puede convertirse más tarde en la porción $Q\text{-}(R^2)_p$, lo que permite obtener los intermediarios de fórmula vi. [J. Med. Chem. 1995, 38: 4786-4792; J. Med. Chem. 1992, 35: 1191-1200; J. Med. Chem. 1992; 35: 1200-1209] Por ejemplo, un aril tetrazol de fórmula v puede agregarse en el sentido de 1,4- o de Michael a un compuesto olefínico, conjugado con un grupo capturador de electrones G, por ejemplo, nitrilo, aldehído, éster y semejantes, para obtener un compuesto de fórmula vii, donde algunos de los sustituyentes R^3 y R^4 pueden ser H debido a los requerimientos de valencia de la olefina o la reactividad de dicha olefina electrofílica. Se indican varios ejemplos no limitantes de electrófilos en el esquema a continuación, donde se detalla un verdadero grupo saliente LG, tal

como un mesilato o un haluro. En estos casos, G también puede ser un grupo–CH_2OPG (o un equivalente de éste). Como alternativa, puede emplearse un grupo saliente interno X, tal como un epóxido o una aziridina activada, donde el grupo X se retiene en el compuesto de fórmula vii. Cuando Q contiene un anillo de triazol, pueden emplearse los métodos descriptos para los ejemplos precedentes.



Esquema 22

Aquellos entrenados en la técnica deben comprender que, cuando hay grupos funcionales incompatibles presentes, estos grupos pueden protegerse en forma apropiada para permitir que proceda la reacción. También debe comprenderse que pueden convertirse los productos de fórmula I en otros productos de fórmula I cuando hay grupos funcionales apropiados presentes. Se detallan varios ejemplos no limitantes en la presente documentación. Cuando X2 es S, puede oxidarse el sulfuro de fórmula I para dar el sulfóxido y la sulfona. Cuando hay un haluro presente, tal como un ioduro o un bromuro, pueden usarse catalizadores de metales de transición, tales como tetrakis trifenilfosfina de paladio (0), para efectuar la transformación de estos grupos de

ioduro de arilo y bromuro de arilo, en grupos tales como ciano, alquenilo y arilo o heteroarilo, en presencia de agentes de unión apropiados. Cuando hay un alcohol o una amina primaria o secundaria apropiada presente en la fórmula I, estos grupos pueden ser alquilados o acilados.

La invención también se relaciona con los siguientes compuestos, que se pueden usar como intermedianos en la preparación del compuesto de la fórmula I;

Cinnamaldehido tosilo hidrazona

2-(3-Cloro-fenil)-5-estiril-2H-tetrazol

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-5-estiril-2H-tetrazol

5-Estiril-2-m-tolil-2H-tetrazol

2-(3-Iodo-fenil)-5-estiril-2H-tetrazol

3-(5-Estiril-tetrazol-2-il)-benzonitrilo

2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-5-estiril-2H-tetrazol

1-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-fenil-etan-1,2-diol

1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-fenil-etan-1,2-diol

1-Fenil-2-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etan-1,2-diol

1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-fenil-etan-1,2-diol

3-[5-(1,2-Dihidroxi-2-fenil-etil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-fenil-etan-1,2-diol

2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldehido

2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldehido

2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-carbaldehido

2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldehido

3-(5-Formil-tetrazol-2-il)-benzonitrilo

2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldehido

[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-metanol

[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-metanol

(2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-il)-metanol

[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-metanol

3-(5-Hidroximetil-tetrazol-2-il)-benzonitrilo

[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-metanol

1-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il-etanol

1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etanol

1-(2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-il)-etanol

1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etanol

3-[5-(1-Hidroxi-etil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etanol

5-Bromometil-2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol

1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico

2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico

1-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico

2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico

1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etiléster de ácido metansulfónico

2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico

1-[2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico

2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico

1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico

2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico

1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico

4-Metil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona

4-Etil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona

4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona

4-(4-Metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

4-(4-Ciclopropil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

4-(5-Metansulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

4-(4-Ciclopropil-5-metansulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

3-Piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

2-(metiltio)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-1,3-diazepina

1,3-diazepan-2-onahidrazonayodhidrato

3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepina

4-(4-Etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

(4-Etil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol

4-Etil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehido

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 ^{1}H y ^{13}C NMR se registraron en un Brucker 400 o Varian 400 a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente. Los espectros de masa se registraron mediante técnicas de electrospray (LC–MS; LC: Waters 2790, columna XTerra MS C_8 2,5 μm 2.1X30 mm, gradiente amortiguador H_2O+0,1%TFA:CH_3CN+0.04%TFA, MS: micromasa ZMD)

Ejemplo 1

a) Cinnamaldehido tosilhidrazona

Se agregó cinnamaldehido (8,80g, 66,59mmol) a p–toluensulfonamida (12,44g, 66,79mmol) en etanol (70mL). La reacción se volvió sólida de inmediato y se agregó nuevamente etanol (20mL). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora y luego se filtró. El sólido se lavó con metanol y se secó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (17,5g, 87%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,23 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (m, 6H), 6,83 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

b) α–Metil–cinnamaldehido tosilhidrazona

El compuesto del título (32,2g, 61%, sólido blanco) se preparó agregando α–metilcinnamaldehido (15g, 102,6mmol) a p–toluensulfonamida (19,2g, 102,9mmol) en etanol (100mL), seguido por la eliminación del solvente al vacío para ayudar a la precipitación, y la recolección del sólido por filtración, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 7,90 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (m, 7H), 6,65 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 2

a) 2–(3–Cloro–fenil)–5–styril–2H–tetrazol

Se agregó una solución acuosa (5mL) de nitrito de sodio (540,9mg, 7,839mmol) a una solución de 3–cloroanilina en agua (7mL), ácido clorhídrico concentrado (3mL) y etanol (7mL) por medio de una ampolla de goteo. La reacción se dejó en agitación a 0°C durante diez minutos. Esta solución se volcó sobre una ampolla de goteo y se agregó hielo. Esto se agregó por goteo a una solución de cinnamaldehido tosilhidrazona (2,3g, 7,682mmol) en piridina (20mL). Esto se dejó en agitación durante la noche. Se realizó un tratamiento posterior acuoso extrayendo con diclorometano tres veces. Las capas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró . El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (20% EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido púrpura claro (433,6mg, 19%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,21 (m, 1H), 8,09 (d de t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 5H), 7,24 (d, 1H).

Los Ejemplos 2b a 2g se prepararon como se describe para el Ejemplo 2a.

b) 2–(5–Cloro–2–fluoro–fenil)–5–estiril–2H–tetrazol

El compuesto del título (200 mg, 16%, sólido pardo oscuro) se obtuvo agregando la zal de diazonio preparada a partir de 5–cloro–2–fluoro–anilina (0,46 mL, 4,07 mmol) con nitrito de sodio acuoso (286 mg, 4,1 mmol en 3 mL agua) y ácido clorhídrico (5,5 mL, 17,8 mmol) en etanol (4 mL) a una solución de cinnamaldehido tosilhidrazona (1,202 g, 4,0 mmol) en piridina (30 mL). El producto crudo se purificó parcialmente por cromatografía de columna (5% EtOAc/hexanos) y se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

280
219

c) 5–Estiril–2–m–tolil–2H–tetrazol

El compuesto del título (320 mg, 30%, sólido amarillo oscuro) se obtuvo agregando la zal de diazonio que se preparó a partir de m–tolilamina (0,44 mL, 4,1 mmol) con nitrito de sodio acuoso (286 mg, 4,1 mmol en 3 mL agua), ácido clorhídrico (5,5 mL, 17,8 mmol) en etanol (4 mL), a una solución de cinnamaldehido tosilhidrazona (1,207 g, 4,1 mmol) en piridina (30 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (3–6% EtOAc/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,00 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88(d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,38–7,47 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 2,55 (s, 3H).

d) 2–(3–Yodo–fenil)–5–estiril–2H–tetrazol

El compuesto del título se obtiene agregando la zal de diazonio que se preparó a partir de 3–yodo–fenilamina (1 mmol) con nitrito de sodio acuoso (1 mmol en 0,75 mL agua), ácido clorhídrico (4,3 mmol en 1,3 mL agua) en etanol (1 mL), a una solución de cinnamaldehido tosilhidrazona (1 mmol) en piridina (7,5 mL).

e) 3–(5–Estiril–tetrazol–2–il)–benzonitrilo

El compuesto del título se obtiene agregando la zal de diazonio que se preparó a partir de 3–aminobenzonitrilo (1 mmol) con nitrito de sodio acuoso (1 mmol en 0,75 mL agua), ácido clorhídrico (4,3 mmol en 1,3 mL agua) en etanol (1 mL), a una solución de cinnamaldehido tosilhidrazona (1 mmol) en piridina (7,5 mL).

f) 2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–5–estiril–2H–tetrazol

El compuesto del título se obtiene agregando la zal de diazonio que se preparó a partir de 2–fluoro–5–metil–fenilamina (1 mmol) con nitrito de sodio acuoso (1 mmol en 0,75 mL agua), ácido clorhídrico (4,3 mmol en 1,3 mL agua) en etanol (1 mL), a una solución de cinnamaldehido tosilhidrazona (1 mmol) en piridina

(7,5 mL).

g) 2-(3-clorofenil)-5-[1-metil-2-fenilvinil]-2H-tetrazol

El compuesto del título (3,82 g, 37%, orange solid) se obtuvo agregando la zal de diazonio que se preparó a partir de 3-cloro-anilina (4,15 mL, 39,2 mmol) con nitrito de sodio acuoso (2,7 g, 39,2 mmol en 25 mL agua), ácido clorhídrico (45 mL, 180 mmol) en etanol (35 mL) a una solución de cinnamaldehido tosilhidrazona (10,77 g, 34,25 mmol) en piridina (50 mL). El producto crudo se purificó parcialmente por cromatografía de columna (15% EtOAc/hexanos) y se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,22 (m, 1H), 8,11 (dt, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,31 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 3

a) 1-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-fenil-etano-1,2-diol

2-(3-Cloro-fenil)-5-estiril-2H-tetrazol (127,0mg, 0,446mmol) se pesó en un vial y se agregó ácido cítrico (171,35mg, 0,892mmol) seguido por una mezcla 1:1 de t-butanol y agua (3mL). Se agregó óxido de potasio y osmio (VI) hidratado (0,3mg) seguido por 4-metilmorfolina N-óxido (in 1,5mL de agua) y la reacción se dejó en agitación durante la noche. La reacción se filtró y se lavó con agua y ácido clorhídrico 1M para producir el compuesto del título como un sólido beige (95,4mg, 68%). ^{1}H NMR (MeOD) δ(ppm): 8,086 (s, 1H); 8,012 (d de t, 1 H); 7,584 (m, 2H); 7,252 (m, 5H); 5,148 (s, 2H).

Los Ejemplos 3b a 3f se prepararon como se describe para el Ejemplo 3a.

b) 1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-fenil-etano-1,2-diol

El compuesto del título (que se utilizó crudo, y el rendimiento se determinó

después del paso siguiente) se obtuvo a partir de 2–(5–cloro–2–fluoro–fenil)–5–estiril–2H–tetrazol (637 mg, 2,1 mmol) usando ácido cítrico (796 mg, 4,1 mmol), óxido de potasio y osmio hidratado (punta de espátula), 4–metilmorfolina N–óxido (275 mg, 2,3 mmol) en mezcla 1:1 de *t*–butanol y agua (20 mL). El producto crudo de la extracción no fue purificado ulteriormente.

c) 1–Fenil–2–(2–*m*–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etano–1,2–diol

El compuesto del título (2,26g g, que se utilizó crudo, y el rendimiento se determinó después del paso siguiente) se obtuvo a partir de 5–estiril–2–*m*–tolil–2H–tetrazol (1,44 g, 5,5 mmol) usando ácido cítrico (2,1 g, 10,9 mmol), óxido de potasio y osmio hidratado (punta de espátula), 4–metilmorfolina N–óxido (710 mg, 6,1 mmol) en mezcla 1:1 de *t*–butanol y agua (52 mL). El producto crudo de la extracción no fue purificado ulteriormente.

d) 1–[2–(3–Yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–2–fenil–etano–1,2–diol

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(3–yodo–fenil)–5–estiril–2H–tetrazol (1 mmol) usando ácido cítrico (2 mmol), óxido de potasio y osmio hidratado (punta de espátula), 4–metilmorfolina N–óxido (1,1 mmol) en mezcla 1:1 de *t*–butanol y agua (10 mL). El producto crudo de la extracción no fue purificado ulteriormente.

e) 3–[5–(1,2–Dihidroxi–2–fenil–etil)–tetrazol–2–il]–benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3–(5–estiril–tetrazol–2–il)–benzonitrilo (1 mmol) usando ácido cítrico (2 mmol), óxido de potasio y osmio hidratado (punta de espátula), 4–metilmorfolina N–óxido (1,1 mmol) en mezcla 1:1 de *t*–butanol y agua (10 mL). El producto crudo de la extracción no fue purificado ulteriormente.

f) 1–[2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–2–fenil–etano–1,2–diol

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–5–estiril–2H–tetrazol (1 mmol) usando ácido cítrico (2 mmol), óxido de potasio y osmio hidratado (punta de espátula), 4–metilmorfolina N–óxido (1,1 mmol) en mezcla 1:1 de *t*–butanol y agua (10 mL). El producto crudo de la extracción no fue purificado ulteriormente.

Ejemplo 4

a) 2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehído

Se pesó 1–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–2–fenil–etano–1,2–diol (50,0mg, 0,158mmol) en un vial y se agregó tolueno (3ml). Se agregaron carbonato de potasio (47,0mg, 0,340mmol) y acetato de plomo (IV) (70,0mg, 0,158mmol) con agitación. La reacción se dejó en agitación durante 2,5 horas. La reacción se filtró y se agregó acetato de etilo al filtrado y se realizó un tratamiento posterior acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró . El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (40% EtOAc/Hexanos) para producir el producto puro como un sólido blanco (22,3mg, 68%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 10,34 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,14 (m, 1H); 7,575 (d, 2H).

Los Ejemplos 4b a 4f se prepararon como se describe para el Ejemplo 4a.

b) 2–(5–Cloro–2–fluoro–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehído

El compuesto del título (286 mg, 60% en 2 pasos) se obtuvo a partir de 1–[2–(5–cloro–2–fluoro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–2–fenil–etano–1,2–diol (crudo de 2,1 mmol de la reacción precedente) usando carbonato de potasio (1,0 g, 7 mmol) y acetato de plomo (IV) (980 mg, 2,2 mmol) en tolueno (14 mL). El producto

crudo se purificó por cromatografía de columna (10–20% EtOAc/hexanos).

c) 2–m–Tolil–2H–tetrazol–5–carbaldehído

El compuesto del título (870 mg, 84% en 2 pasos) se obtuvo a partir de 1–fenil–2–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etano–1,2–diol (crudo de 5,5 mmol de la reacción precedente) usando carbonato de potasio (2,02 g, 14,6 mmol) y acetato de plomo (IV) (2,52 g, 5,7 mmol) en tolueno (35 mL) y diclorometano (20 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (10% EtOAc/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 10,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).

d) 2–(3–Yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–2–fenil–etano–1,2–diol (1 mmol) usando carbonato de potasio (~3 mmol) y acetato de plomo (IV) (1,05 mmol) en tolueno (7 mL).

e) 3–(5–Formil–tetrazol–2–il)–benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3–[5–(1,2–dihidroxi–2–fenil–etil)–tetrazol–2–il]–benzonitrilo (1 mmol) usando carbonato de potasio (~3 mmol) y acetato de plomo (IV) (1,05 mmol) en tolueno (7 mL).

f) 2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehído

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–2–fenil–etano–1,2–diol (1 mmol) usando carbonato de potasio (~3 mmol) y acetato de plomo (IV) (1,05 mmol) en tolueno (7 mL).

Ejemplo 5

a) [2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol

Se disolvió 2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehído (70,8 mg, 0,339

mmol) en THF (5mL) y se agregó borohidruro de litio (25,9 mg, 1,187 mmol). La reacción se dejó en reflujo bajo argón durante tres horas y luego se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se fraguó con ácido clorhídrico 1M y se realizó un tratamiento posterior acuoso extrayendo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (75,8 mg, 106%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,190 (s, 1H), 8,070 (m, 1H), 7,507 (m, 2H), 5,082 (s, 2H).

Los Ejemplos 5b a 5f se prepararon como se describe para el Ejemplo 5a.

b) [2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-metanol

El compuesto del título (59,8 mg, 75%) se obtuvo a partir de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldehido (78,9 mg, 0,35 mmol) usando borohidruro de litio (1,0 mL, 2 mmol) en THF (5 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (25-30% EtOAc/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 7,92 (dd, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,33 (t, 1H), 5,11 (d, 2H), 2,41 (t, 1H).

c) (2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-il)-metanol

El compuesto del título (221 mg, 96%, sólido beige) se obtuvo a partir de 2-m-tolil-2H-tetrazol-5-carbaldehido (229 mg, 1,22 mmol) usando borohidruro de litio (3,5 mL, 7 mmol) en THF (10 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (20-30% EtOAc/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,08 (d, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (t, 1H).

d) [2–(3–Yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(3–yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehido (1 mmol) usando borohidruro de litio (3 – 6 mmol) en THF (8 –10 mL).

e) 3–(5–Hidroximetil–tetrazol–2–il)–benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3–(5–formil–tetrazol–2–il)–benzonitrilo (1 mmol) usando borohidruro de litio (3 – 6 mmol) en THF (8 – 10 mL).

f) [2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehido (1 mmol) usando borohidruro de litio (3 – 6 mmol) en THF (8 – 10 mL).

Ejemplo 6

a) 1–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il–etanol

Se disolvió 2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehido (75,6mg, 0,362mmol) en THF (2mL) bajo argón y el recipiente se sumergió en hielo. Se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 1M/butiléter 0,51mL, 0,507mmol) por goteo mientras la reacción se enfrió en hielo. Después de quince minutos a 0°C, el baño de hielo se eliminó y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregó ácido clorhídrico 1M para fraguar la reacción y se realizó un tratamiento posterior acuoso extrayendo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró . El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (3% MeOH/CH_2Cl_2) para

227
226

producir el compuesto del título como un aceite transparente (62,4mg, 77%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,18 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 2,69 (d, 1H), 1,76 (d, 3H).

Los Ejemplos 6b a 6f se prepararon como se describe para el Ejemplo 6a.

b) 1–[2–(5–Cloro–2–fluoro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etanol

El compuesto del título (143,7 mg, 77%, ~90% de pureza estimada como se trasladó a los siguientes pasos) se obtuvo a partir de 2–(5–cloro–2–fluoro–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehido (174 mg, 0,77 mmol) usando bromuro de metilmagnesio (2,0 mL, 2 mmol) en THF (5 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (25–30% EtOAc/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 7,90 (dd, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 7,33 (t, 1H), 5,34 (q, 1H), 1,87 (t, 1H), 1,77 (d, 3H).

c) 1–(2–m–Tolil–2H–tetrazol–5–il)–etanol

El compuesto del título (221 mg, 96%, sólido beige) se obtuvo a partir de 2–m–tolil–2H–tetrazol–5–carbaldehido (229 mg, 1,22 mmol) usando bromuro de metilmagnesio (3,5 mL, 7 mmol) en THF (10 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (20–30% EtOAc/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,77 (d, 3H).

d) 1–[2–(3–Yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etanol

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(3–yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehido (1 mmol) usando bromuro de metilmagnesio (1,4 mmol) en THF (5 mL).

e) 3–[5–(1–Hidroxi–etil)–tetrazol–2–il]–benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3–(5–formil–tetrazol–2–il)–benzonitrilo (1 mmol) usando bromuro de metilmagnesio (1 mmol) en THF (5 mL).

f) 1–[2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etanol

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehido (1 mmol) usando bromuro de metilmagnesio (1,4 mmol) en THF (5 mL).

Ejemplo 7

a) 5–Bromometil–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol

Se agregó diclorometano (5mL) a 2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol (49,5mg, 0,235mmol) seguido por trifenilfosfina (92,6mg, 0,353mmol). La reacción se sumergió en un baño a –40°C y se agregó NBS (62,8mg, 0,353mmol) en diclorometano (2mL). La reacción se dejó en agitación bajo argón durante dos horas. Se agregó bicarbonato de sodio saturado y el baño frío se eliminó. Se realizó un tratamiento posterior acuoso extrayendo el producto con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró . El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (2%MeOH/CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (45,9 mg, 71%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,179 (s, 1H), 8,050 (m, 1H), 7,518 (m, 2H), 4,730 (s, 2H).

b) 5–(1–Bromo–etil)–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para 5–bromometil–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol (ejemplo 7a) usando 1–[2–(3–cloro–

229
228

fenil)-2H-tetrazol-5-il-etanol como material de partida.

Ejemplo 8

a) 1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etiléster de ácido metansulfónico

Se disolvió 1-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il-etanol (55,3mg, 0,246mmol) en diclorometano bajo argón y se agregó trietilamina (41,1uL, 0,295mmol) seguido por cloruro de metil sulfonilo (22,8uL, 0,295mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche.

Se agregó bicarbonato de sodio (sat.) y se realizó un tratamiento posterior acuoso extrayendo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró . El producto crudo se purificó mediante un tubo SPE (5% MeOH/CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (27,7mg, 37%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,18 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,533 (m, 2H), 6,15 (q, 1H), 3,157 (s, 3H), 1,99 (d, 3H).

Los Ejemplos 8b a 8k se prepararon como se describe para el Ejemplo 8a.

b) 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-metanol (39 mg, 0,17 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (0,02 mL, 0,26 mmol) y trietilamina (0,05 mL, 0,36 mmol) en diclorometano (5 mL). El producto crudo de la reacción se dividió en dos muestras y se llevó a la reacción siguiente sin purificación adicional.

c) 1-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico

230
229

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(5–cloro–2–fluoro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etanol (103 mg, 65% puro, 0,28 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (0,05 mL, 0,65 mmol) y trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol) en diclorometano (5 mL). El producto crudo de la reacción se dividió en tres muestras y se llevó a la reacción siguiente sin purificación adicional.

d) 2–m–tolil–2H–tetrazol–5–ilmetiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–metanol (1 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (1,5 mmol) y trietilamina (2 mmol) en diclorometano (15 mL).

e) 1–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etanol (1 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (1,5 mmol) y trietilamina (2 mmol) en diclorometano (15 mL).

f) 2–(3–ciano–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3–(5–hidroximetil–tetrazol–2–il)–benzonitrilo (1 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (1,5 mmol) y trietilamina (2 mmol) en diclorometano (5 mL).

g) 1–[2–(3–ciano–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3–[5–(1–hidroxi–etil)–tetrazol–2–il]–benzonitrilo (1 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (1,5 mmol) y trietilamina (2 mmol) en diclorometano (15 mL).

h) 2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol (1 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (1,5 mmol) y trietilamina (2 mmol) en diclorometano (5 mL).

l) 1–[2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etanol (1 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (1,5 mmol) y trietilamina (2 mmol) en diclorometano (5 mL).

j) 2–(3–yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2–(3–yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol (1 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (1,5 mmol) y trietilamina (2 mmol) en diclorometano (15 mL).

k) 1–[2–(3–yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etanol (1 mmol) usando cloruro de sulfonilmetano (1,5 mmol) y trietilamina (2 mmol) en diclorometano (15 mL).

Ejemplo 9

a) 4–Metil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona

Se mezclaron cloruro de isonicotinoilo clorhidrato (27,5 g, 154,5 mmol) y 4–metil–3– tiosemicarbazida (16,4 g, 155,9 mmol) en piridina (200 ml) y se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporación a sequedad, se agregó hidróxido de sodio acuoso (250 mL, 2M, 500 mmol) y la solución resultante se calentó a 60°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con ácido clorhídrico 6N . El

232
231

precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (sólido amarillo pálido, 16,4 g, 55%). ^{1}H NMR (DMSO–d6), δ (ppm): 8,78 (dd, 2H), 7,75 (dd, 2H), 3,59 (s, 3H).

Ejemplo 10

Se realizó de manera análoga a lo anterior:

a) 4–Etil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona

El compuesto del título (sólido amarillo pálido, 16,7 g, 58%) se preparó a partir de cloruro de isonicotinoilo clorhidrato (25,1g, 140,8 mmol) y 4–etil–3–tiosemicarbazida (16,87 g, 141,5 mmol) en piridina (185 ml) con hidróxido de sodio (220 mL, 2M, 440 mmol) agregado al intermediario formado para producir la ciclización. ^{1}H NMR (DMSO–d6) δ (ppm): 8,80 (dd, 2H), 7,72 (dd, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,59 (t, 3H).

Ejemplo 11

4–Ciclopropil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona

Una solución de isonicotinoilo hidrazida (2,62 g, 19,1 mmol) y ciclopropilo isotiocianato de (1,55 mL, 16,7 mmol) en metanol (15 mL) se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (9 mL, 2M, 18 mmol) y la solución resultante se calentó a 60°C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con ácido clorhídrico 3N. El precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (sólido amarillo pálido, 3,58 g, 98%). ^{1}H NMR (DMSO–d6) δ (ppm): 8,76 (dd, 2H), 7,80 (dd, 2H), 1,00 (m, 2H), 0,61 (m, 2H) (nota una señal de ciclopropil–N bloqueó la señal del solvente en 3,32ppm).

Ejemplo 12

4-(4-Metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

A una solución de 4-Metil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (1000 mg, 5,20 mmol) en hidróxido de sodio 1M (10 mL), se agregó una solución de yodometano (0,52 mL, 8,32 mmol) en etanol (3 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo en 200 mL diclorometano y se lavó con salmuera (50 mL). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1,00 g, 94% de rendimiento). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,81 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Ejemplo 13

4-(4-Ciclopropil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Una solución de yodometano (0,457 mL, 7,33 mmol) en etanol (3 mL) se agregó a una solución de 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (1 g, 4,58 mmol) en hidróxido de sodio 1M (10 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y luego la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (729,1 mg, 69%, sólido beige). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,77 (d, 2H), 7,75 (m , 2H), 3,23 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

Ejemplo 14

a) 4-(5-Metansulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

A una solución de 4-(4-Metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (1000 mg, 4,85 mmol) en ácido acético, se agregó una solución de $KMnO_4$

(1,15 g, 7,28 mmol) en H_20 (50 mL) por goteo. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó sulfito ácido de sodio hasta que desapareció el color púrpura. Se extrajo en cloroformo (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 mL). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1,01 g, 87% de rendimiento). ^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,89 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

b) 3–(5–Metansulfonil–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la secuencia descrita en los ejemplos 9, 12, y 14 usando cloruro de nicotinoilo clorhidrato como material de partida. 1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3,59 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 7,52 (m, 1H) 8,02 (dt, 1H) 8,83 (dd, 1H) 8,91 (m, 1H).

c) 3–(3,5–Difluoro–fenil)–5–metansulfonil–4–metil–4H–[1,2,4]triazol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la secuencia descrita en ejemplo 9, 12, y 14 usando cloruro de 3,5–difluoro–benzoilo como material de partida. 1H NMR (DMSO–D6) δ (ppm): 3,60 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 7,56 (s, 3 H).

Ejemplo 15

4–(4–Ciclopropil–5–metansulfonil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

Una solución de permanganato de potasio (525 mg, 3,3 mmol) en agua (22,0 mL) se agregó a una solución de 4–(4–ciclopropil–5–metilsulfanil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (514 mg, 2,2 mmol) en ácido acético (11 mL) por goteo a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, se agregó sulfito ácido de sodio hasta que desapareció el color púrpura. La mezcla de

235
234

reacción se extrajo con cloroformo y luego la capa orgánica 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 (546,7 mg, 94%, sólido blanco). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,86 (d, 2H), 7,77 (d , 2H), 3,64 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 16

a) Metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina

Una mezcla de 1000 mg (4,35 mmol) de N–amino–N',N"–dimetil–guanidina yodhidrato (Henry; Smith; J.Amer.Chem.Soc.; 73; 1951; 1858) y 774 mg (4,35 mmol) de cloruro de isonicotinoilo clorhidrato en 3ml de piridina se calentó con microondas durante 5 min a 160°C. Se agregó K_2CO_3(sat) y la mezcla se extrajo 4 veces con $CHCl_3$. La fase orgánica se secó y se concentró. La recristalización a partir de etanol, agua y EtOAc dio 216 mg (26%) de a sólido blanco–amarillento. 1H NMR (DMSO), d (ppm): 2,85 (d, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 6,25 (d, 1 H) 7,65 (m, 2 H) 8,67 (m, 2 H).

b) [5–(3,5–Difluoro–fenil)–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il]–metil–amina

El compuesto del título se preparó según el procedimiento utilizado para metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina (ejemplo 16a) a partir de cloruro de 3,5–difluoro–benzoilo. 1H NMR (DMSO–D6) d (ppm): 2,83 (d, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 6,20 (d, 1 H) 7,35 (m, 3 H),

c) Metil–(4–metil–5–piridin–3–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina (ejemplo 16a) a partir de cloruro de nicotinoilo clorhidrato.

Ejemplo 17

a) 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina

Una solución de 750 mg (3,1 mmol) (1,4,5,6–tetrahidro–pirimidin–2–il)–hidrazina yodhidrato (ref. Krezel, Izabella; Pharmazie; EN; 49; 1; 1994; 27–31) y 552 mg (3,1 mmol) de cloruro de isonicotinoilo clorhidrato en 3 ml de piridina se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con K_2CO_3 (sat) y se extrajo con 3x10 ml de cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentró . La cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 10:1) produjo 83 mg (18%) de un sólido blanco. 1H NMR ($CDCl_3$) d (ppm): 1,91 (m, 2 H) 3,24 (m, 2 H) 4,13 (m, 2 H) 7,67 (m, 2 H) 8,65 (m, 2 H).

b) 3–Piridin–3–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para 3–piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (ejemplo 17a) a partir de cloruro de nicotinoilo clorhidrato.

c) 3–(3,5–Difluoro–fenil)–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento utilizado para 3–piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (ejemplo 17a) a partir de cloruro de 3,5–difluoro–benzoilo.

Ejemplo 18

2–(metiltio)–4,5,6,7–tetrahidro–1*H*–1,3–diazepina

Se agregó Yoduro de metilo (0,55 ml, 1,15 mmol) a una solución de 1,3–diazepane–2–tiona (1,00 g, 7,68 mmol) en acetona (8 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 min. Se agregó EtOH a la solución

287
236

caliente para disolver los sólidos. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó hex. y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con hex. y se secó para dar 1,79 g (86%) del compuesto del título crudo que se usó directamente en el paso siguiente.

Ejemplo 19

1,3–diazepan–2–ona hidrazona yodhidrato

Se agregó hidrato de hidrazina (0,44 ml, 7,23 mmol) a una solución de 2–(metiltio)–4,5,6,7–tetrahidro–1*H*–1,3–diazepina yodhidrato (1,79 d, 6,58 mmol) en EtOH (12 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó Et_2O y el producto se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó bajo vacío para dar 1,46 g (100%) del compuesto del título crudo que se usó directamente en el paso siguiente.

Ejemplo 20

a) 3–piridin–4–il–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–[1,2,4]triazolo[4,3–*a*][1,3]diazepina

Una mezcla de 1,3–diazepan–2–ona hidrazona yodhidrato(1,00 g, 3,9 mmol) y isocloruro de nicotinoilo clorhidrato (695 mg, 3,9 mmol) se calentó un reactor de microondas a 160 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se volcó sobre solución saturada de Na_2CO_3., y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró. La cromatografía flash (DCM/MeOH 20:1) dio 1,74 g del compuesto del título crudo que se usó directamente en el paso siguiente. ^1H NMR: 1,89 (s, 4 H) 3,15 (m, 2 H) 3,86 (m, 2 H) 7,44 (d, 2 H) 8,66 (d, 2 H).

b) 3–Piridin–3–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de nicotinoilo clorhidrato de acuerdo con el procedimiento descrito para 3–piridin–4–il–6,7,8,9–tetrahidro–

5*H*–[1,2,4]triazolo[4,3–*a*][1,3]diazepina (ejemplo 20a).

c) 3–(3,5–Difluoro–fenil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de 3,5–difluoro–benzoilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 3–piridin–4–il–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–[1,2,4]triazolo[4,3–*a*][1,3]diazepina (ejemplo 20a).

Ejemplo 21

4–(4–Etil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

Se agregó lentamente 4–Etil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona (4,2 g, 20,4 mmol) a níquel de Raney (~40g, se lavó tres veces con porciones de 25 mL de etanol) en etanol (50 mL). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante aproximadamente 28 horas. La solución mezcla se filtró con cuidado y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (2,88 g, 81,3%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,81 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,18 (q, 2H), 1,51 (t, 3H).

Ejemplo 22

(4–Etil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–metanol

Una solución de 4–(4–etil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (2,55 g, 14,6 mmol) en 37% formaldehido (~12 mL) se agitó a 37°C durante 16 horas. La cromatografía flash (10% amoníaco metanólico en diclorometano) dio el compuesto del título (2,55 g, 85%, que se utilizó sin purificación adicional para eliminar el paraformaldehido remanente). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,81 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 5,74 (t, 1H), 4,73 (d, 2H), 4,26 (q, 2H), 1,27 (t, 3H).

Ejemplo 23

a) 4–Etil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–carbaldehído

Se agregó diclorometano (4 mL) a un vial que contenía (4-etil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (56,7 mg, 0,279 mmol) y se agregó dióxido de manganeso (364,3 mg, 4,19 mmol). El vial se selló y la reacción se dejó en agitación durante dos horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró para producir el compuesto del título. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 10,21 (s, 1H), 8,88 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 4,45 (q, 2H), 1,48 (t, 3H).

b) 4-Metil-5-piridin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehido

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la secuencia descrita para 4-(4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo 21), (4-etil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (ejemplo 22), y 4-etil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehido (ejemplo 23a) utilizando 4-metil-5-piridin-3-il-2,4-dihidro

-[1,2,4]triazol-3-tiona como material de partida.

c) 5-(3,5-Difluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehido

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la secuencia descrita para 4-(4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (ejemplo 21), (4-etil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (ejemplo 22), y 4-etil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehido (ejemplo 23a) utilizando 5-(3,5-Difluoro-fenil)-4-metil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona como material de partida.

Ejemplo 24

a) Etilo 4-{[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}piperazin-1-carboxilato

Se disolvió 2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldehido (22,3mg, 0,107mmol) en 1,2-dicloroetano bajo argón y se agregó etil-1-piperazina

ESFO
239

carboxilato (16,4uL, 0,112mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (31,8mg, 0,150mmol). La reacción se dejó en agitación durante la noche. Se agregó acetato de etilo y la solución se lavó con bicarbonato de sodio (sat.), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró . El producto crudo se purificó por cromatografía de columna usando 45% EtOAc/Hexanos y 100% EtOAc para producir el compuesto del título como un sólido blanco (17,4mg, 46%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,190 (s, 1H); 8,070 (m, 1H); 7,469 (m, 2H); 4,139 (q, 2H); 3,983 (s, 2H); 3,541 (m, 4H); 2,604 (m, 4H); 1,263 (t, 3H).

Los Ejemplos 24b a 24f se prepararon como se describe para el Ejemplo 24a.

b) etiléster de ácido 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico

El compuesto del título (28 mg, 79%, aceite amarillo) se obtuvo a partir de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldehido (21,8 mg, 0,1 mmol) usando etil-1-piperazina carboxilato (0,03 uL, 0,2 mmol) y triacetoxi borhidruro de sodio (50 mg, 0,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,3 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (35-40% EtOAc/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 7,93 (dd, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 7,34 (t, 1H), 4,14 (q, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 1,27 (t, 3H).

c) etiléster de ácido 4-(2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico

El compuesto del título (36 mg, 57%, aceite color amarillo) se obtuvo a partir de 2-m-tolil-2H-tetrazol-5-carbaldehido (36,1 mg, 0,19 mmol) usando etil-1-piperazina carboxilato (0,04 uL, 0,27 mmol) y triacetoxi borhidruro de sodio (75

241
240

mg, 0,35 mmol) en 1,2–dicloroetano (2,5 mL). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (20–35% EtOAc/hexanos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,14 (q, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

d) etiléster de ácido 4–[2–(3–Yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–piperazin–1–carboxílico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(3–yodo–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehido (1 mmol) usando etil–1–piperazina carboxilato (1,1–2 mmol) y triacetoxi borhidruro de sodio (1,5–2 mmol) en 1,2–dicloroetano (10 – 15 mL).

e) etiléster de ácido 4–[2–(3–Ciano–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–piperazin–1–carboxílico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3–(5–formil–tetrazol–2–il)–benzonitrilo (1 mmol) usando etil–1–piperazina carboxilato (1,1–2 mmol) y triacetoxi borhidruro de sodio (1,5–2 mmol) en 1,2–dicloroetano (10 – 15 mL).

f) etiléster de ácido 4–[2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–piperazin–1–carboxílico

El compuesto del título se obtuvo a partir de a partir de 2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–carbaldehido (1 mmol) usando etil–1–piperazina carboxilato (1,1–2 mmol) y triacetoxi borhidruro de sodio (1,5–2 mmol) en 1,2–dicloroetano (10 – 15 mL).

Ejemplo 25

a) 4–[5–({[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]metil}tio)–4–ciclopropil–4H–1,2,4–triazol–3–il] piridina

Se pesó 5–Bromometil–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol (18,7mg, 0,068mmol) en

un vial y se agregaron carbonato de potasio (10,4mg, 0,075mmol) 4–ciclopropil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona (14,8mg, 0,068mmol) y acetonitrilo (3mL) . El vial se selló y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se pasó por un tubo SPE (10% metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (18,3mg, 66%). ^{1}H NMR δ (ppm): 8,78 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 1,19 (m, 2H), 0,84 (m, 2H).

Los ejemplos 25b a 25y se pueden preparar como se describe para el ejemplo 25a.

b) 4–[5–({1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etil}tio)–4–ciclopropil–4H–1,2,4–triazol–3–il]piridina

El compuesto del título (25,2 mg, 68%, sólido blanco) se preparó a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (26,4 mg, 0,087 mmol) usando carbonato de potasio (13,3 mg, 0,096 mmol) y 4–ciclopropil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona (19,0 mg, 0,087 mmol) en acetonitrilo (3 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía usando un tubo SPE de sílice (2% metanol en diclorometano). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,78 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 5,67 (q, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,08 (d, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

c) 4–{1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etil}piperazin–1–carboxilato de etilo

El compuesto del título (12,3 mg, 37%, aceite color amarillo) se preparó a partir

de ácido metilsulfónico 1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster (27,7 mg, 0,091 mmol) usando carbonato de potasio (13,8 mg, 0,100 mmol) y 1-etoxicarbonilpiperazina (13,3 uL, 0,091 mmol) en acetonitrilo (4 mL) a 80°C durante la noche. El producto se purificó por cromatografía usando un tubo SPE de sílice (10% $MeOH/CH_2Cl_2$) seguido por una segunda cromatografía usando un tubo SPE de sílice (5% $MeOH/CH_2Cl_2$). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,17 (s, 1H), 8,07 (dt, 1H), 7,50 (m, 2H), 4,29 (q, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 1,64 (d, 3H), 1,24 (t, 3H).

d) 4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

El compuesto del título (32,1 mg, 94%, sólido blanco) se obtuvo a partir de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico (~26 mg, 0,085 mmol) usando carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol) y 4-metil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (20 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía usando un tubo SPE de sílice (2 – 3% metanol en diclorometano). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,80 (br.s, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

e) 4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

El compuesto del título (30,7 mg, 84%, sólido blanco en forma de película) se obtuvo a partir de 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico (~26 mg, 0,085 mmol) usando carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona

(22 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía usando un tubo SPE de sílice (2 – 3% metanol en diclorometano). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,76 (br.s, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,30 (septet, 1H), 1,18 (m, 2H), 0,83 (m, 2H).

f) 4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

El compuesto del título (12,3 mg, 32%, espuma blanca) se obtuvo a partir de1-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (~29,5 mg, 0,09 mmol) usando carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol) y 4-metil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (22 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía usando un tubo SPE de sílice (2 – 3% metanol en diclorometano). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,80 (br.s, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 5,30 (q, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,05 (d, 3H).

g) 4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

El compuesto del título (34,1 mg, 84%, espuma blanca) se obtuvo a partir de 1-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (~29,5 mg, 0,09 mmol) usando carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (23 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía usando un tubo SPE de sílice (2 –

2,5% metanol en diclorometano). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,78 (d, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,67 (q, 1H), 3,26 (septet, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

h) etiléster de ácido 4-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico

El compuesto del título (25,2 mg, 72%, aceite color amarillo, ~90% de pureza) se preparó a partir de 1-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (~29,5 mg, 0,09 mmol) usando carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol) y 1-etoxicarbonilpiperazina (20 uL, 0,14 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) a 80°C durante la noche. El producto se purificó por cromatografía usando un tubo SPE de sílice (25 – 35% acetato de etilo en hexano). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 7,91 (dd, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 7,33 (t, 1H), 4,32 (q, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,65 (d, 3H), 1,24 (t, 3H).

I) 4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina

El compuesto del título (29%, sólido blancuzco) se obtuvo a partir de 2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico(1 mmol) usando carbonato de potasio (3 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,77 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,84 (m, 2H).

J) 4-{4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-

[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

El compuesto del título (31%, sólido blancuzco) se obtuvo a partir de 1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etiléster de ácido metansulfónico(1 mmol) usando carbonato de potasio (3 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche. ^{1}H NMR en CDCl3: 8,76 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,65 (q, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,08 (d, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).

k) 4-[4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando carbonato de potasio (3 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

l) 3-[5-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando carbonato de potasio (3 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

m) 3-{5-[1-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-[2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando carbonato de potasio

(3 mmol) y 4–ciclopropil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

n) 3–{5–[1–(4–Metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–ilsulfanil)–etil]–tetrazol–2–il}benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–ciano–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando carbonato de potasio (3 mmol) y 4–ciclopropil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

o) 4–{4–Ciclopropil–5–[2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetilsulfanil]–4H–[1,2,4]triazol–3–il}–piridina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando carbonato de potasio (3 mmol) y 4–ciclopropil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

p) 4–(4–Ciclopropil–5–{1–[2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etilsulfanil}–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando carbonato de potasio (3 mmol) y 4–ciclopropil–5–piridin–4–il–2,4–dihidro–[1,2,4]triazol–3–tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

q) 4–(5–{1–[2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etilsulfanil}–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

247

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando carbonato de potasio (3 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

De manera similar, se prepararon los siguientes compuestos :

r) **3-[4-metil-5-({[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo**; rendimiento 7,1 mg, 23%, aceite transparente; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 7,93 (m, 4H), 7,82 (d de t, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

s) **5-({[5-(3,5-difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}metil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol**; rendimiento 23,7 mg, 77%, aceite transparente; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 7,89 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (d de d, 2H), 6,99 (t de t, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,33 (t, 3H).

t) **3-[4-metil-5-({1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo**; rendimiento 39,1 mg, 81%, aceite transparente; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 7,89 (m, 4H), 7,79 (d de t, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,24 (q, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,04 (d, 3H).

u) **5-(1-{[5-(3,5-difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}etil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol**; rendimiento 34,6 mg, 66%, sólido blanco pegajoso; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 7,89 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,97 (t de t, 1H), 5,36 (q, 1H), 3,95 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (d, 3H), 1,27 (t, 3H).

v) **6-(4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo**; rendimiento 36,9 mg, 71%, sólido amarillo; ^{1}H NMR $CDCl_3$:

8,38 (m, 1H); 8,16 (m, 1H); 8,06 (m, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,34 (q, 1H); 3,71 (m, 4H); 2,69 (m, 4H); 1,69 (d, 3H).

w) 3-(4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo; rendimiento 15,4 mg, 47%, aceite color amarillo; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,23 (m, 1H); 8,18 (m, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 4,34 (q, 1H); 3,87 (m, 4H); 2,75 (m, 4H); 1,68 (d, 3H).

x) 2-(4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo; rendimiento 22 mg, 42%, aceite transparente; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,33 (m, 1H); 8,19 (m, 1H); 8,08 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,51 (m, 2H); 6,73 (m, 1H); 4,33 (q, 1H); 3,77 (m, 4H); 2,75 (m, 4H); 1,68 (d, 3H).

y) 1-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-4-(3-nitropiridin-2-il)piperazina; rendimiento 30,3 mg, 55%, aceite color amarillo; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,29 (m, 1H); 8,18 (m, 1H); 8,08 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 6,73 (m, 1H); 4,33 (q, 1H); 3,47 (m, 4H); 2,71 (m, 4H); 1,67 (d, 3H).

z) 2-({1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-imidazo[4,5-b]piridina; rendimiento 53 mg, 49%, sólido amarillo; ^{1}H NMR $CDCl_3$:8,33 (m, 1H), 8,10 (br.s., 1H), 8,00 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,45 (q, 1H), 2,05 (d, 3H).

Ejemplo 26

a) Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amina

El compuesto del título (53%, aceite color amarillo) se obtuvo a partir de 2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a 60°C durante la noche. ^{1}H NMR $CDCl_3$:

8,78 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,66 (d de d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Los ejemplos 26b a 26an se pueden preparar como se describe para el ejemplo 26a.

b) Metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–[1–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etil]–amina

El compuesto del título (50%, aceite color amarillo) se obtuvo a partir de 1–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a 60°C durante la noche. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,77 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,67 (d de d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,08 (q, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,85 (d, 3H).

c) [2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a 60°C durante la noche.

d) {1–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etil}–metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a 60°C durante la noche.

e) [2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster 1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a 60°C durante la noche.

f) {1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) hidruro de sodio (2 mmol) y metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a 60°C durante la noche.

g) [2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a 60°C durante la noche.

h) {1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (1,8 mmol)

en DMF (5 mL) a 60°C durante la noche.

i) Metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–ilmetil)–amina

El compuesto del título (74%, sólido amarillo) se obtuvo a partir de 2–m–tolil–2H–tetrazol–5–ilmetiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 *mmol*) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,72 (s br, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (m, 2H).

j) Metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–[1–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etil]–amina

El compuesto del título (89%, sólido amarillo–marrón) se obtuvo a partir de 1–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,71 (d de d, 2H), 7,92 (m, 2H), 7,62 (d de d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,18 (q, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,84 (d, 3H).

k) [2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–metil–(4–metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (1,8 mmol)

en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

l) {1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

El compuesto del título (42,1mg, 63%, sólido amarillo) se obtuvo a partir de 1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3-Piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,72 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,5 (t, 2H), 6,16 (q, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,84 (d, 3H)

m) [2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster 1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3-Piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

n) {1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3-Piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

254
253

o) 8–[2–(3–Iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–3–piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(3–iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

p) 8–{1–[2–(3–Iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etil}–3–piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

q) 3–Piridin–4–il–8–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–ilmetil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–m–tolil–2H–tetrazol–5–ilmetiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

r) 3–Piridin–4–il–8–[1–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etil]–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–il)–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

s) 8–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–3–piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título (39,6mg, 53%; sólido anaranjado) se obtuvo a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,76 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,51 (d, 4H), 5,08 (br, 2H), 4,07 (br, 2H), 3,4 (br, 2H), 1,96 (br, 2H)

t) 8–{1–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etil}–3–piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–metiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

u) 8–[2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–3–piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetiléster 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–Piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

v) 8–{1–[2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etil}–3–piridin–4–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–

2/86
255

tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3-Piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

w) 8-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3-Piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

x) 8-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3-Piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

y) {1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]-etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y metil-(4-metil-5-piridin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

z) {1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-[5-(3,5-difluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil-amina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y [5–(3,5–difluoro–fenil)–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il]–metil–amina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

aa) 8–{1–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etil}–3–piridin–3–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–piridin–3–il–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

ab) 8–{1–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etil}–3–(3,5–difluoro–fenil)–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]–etiléster de ácido metansulfónico (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–(3,5–Difluoro–fenil)–5,6,7,8–tetrahidro–[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

ac) 8–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–3–piridin–3–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 5–bromometil–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–piridin–3–il–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

ad) 8–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetil]–3–(3,5–difluoro–fenil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno

El compuesto del título se obtuvo a partir de 5–bromometil–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol (1 mmol) usando hidruro de sodio (2 mmol) y 3–(3,5–Difluoro–fenil)–5,6,7,8–tetrahidro–4H–1,2,3a,8–tetraaza–azuleno (1,8 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche.

De manera similar, se prepararon los siguientes compuestos :

ae) 8–{1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etil}–3–(3,5–difluorofenil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina; rendimiento 40,4 mg, 55%, sólido amarillo claro; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,15 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,16 (q, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,83 (d, 3H)

af) 8–{1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etil}–3–(4–metoxifenil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina; rendimiento 40,2 mg, 56%, aceite color amarillo; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,15 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,16 (q, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (d, 3H)

ag) 3–(2–cloro–6–metoxipiridin–4–il)–8–{1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etil}–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina; rendimiento 47,5 mg, 61%, aceite color amarillo; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,15 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,17 (q, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,85 (d, 3H)

ah) 8–{1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etil}–3–(2–metoxipiridin–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina; rendimiento 167,3mg, 77%, sólido amarillo; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,25 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,16 (q, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,97 (s, 3H),

3,49 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,82 (d, 3H)

al) 8-{[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}-3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina; rendimiento 108,2mg, 59%, sólido anaranjado; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,26 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 2,25 (m, 2H)

aj) 3-(5-{[3-(2-metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]metil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo; rendimiento 115,6mg, 64%, espuma amarilla; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,42 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 2,24 (m, 2H)

ak) 3-(2-metoxipiridin-4-il)-8-{1-[2-(3-iodofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina; rendimiento 220 mg, 51%, espuma amarilla; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,42 (br, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,93 (d, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,15 (br, 2H), 1,79 (d, 3H)

al) 3-(5-{1-[3-(2-metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo; rendimiento 87,8 mg, 58%, sólido blancuzco; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,18 (q, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,85 (d, 3H)

am) 3-(5-{[3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepin-9-il]metil}-2*H*-tetrazol-2-il)benzonitrilo; rendimiento 32%; ^{1}H NMR $CDCl_3$: 8,44 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76

(d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

an) 3-(5-{[3-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5*H*)-il]metil}-2*H*-tetrazol-2-il)benzonitrilo; rendimiento 67% ^{1}H NMR (dmso-d_6): 8,50 (br s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 27

a) 4-(5-{[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

Se agregó hidruro de sodio (7,5 mg, 0,187 mmol) a un vial que contenía [2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-metanol (32,9 mg, 0,156 mmol) y dimetilformamida (3 mL). La reacción se dejó en agitación durante 45 minutos. El vial luego se tapó y se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar, se agregó agua y an se llevó a cabo un tratamiento posterior acuoso extrayendo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró . El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (5% metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (21,6 mg, 38%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,79 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,64(s, 3H).

Los ejemplos 27b a 27r se pueden preparar como se describe para el ejemplo 27a.

b) 4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

El compuesto del título (44,0 mg, 48%, aceite transparente) se preparó a partir de 1-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il-etanol (54,3 mg, 0,242 mmol), hidruro de sodio (12,0 mg, 0,29 mmol) y 4-(5-metansulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (69,1 mg, 0,29 mmol). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,75 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 6,59 (q, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,04 (d, 3H).

c) 4-[4-Metil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina

El compuesto del título (23,6 mg, 52%, sólido blanco) se preparó a partir de (2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-metanol (24,8 mg, 0,13 mmol), hidruro de sodio (8 mg, 0,2 mmol) y 4-(5-metansulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (38 mg, 0,16 mmol). El producto se purificó por cromatografía usando un tubo SPE de sílice (2,5 – 5% metanol en diclorometano, el producto deseado fue el segundo en eluir). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,78 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

d) 4-{4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

El compuesto del título (70 mg, 79%, sólido blancuzco) se preparó a partir de 1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etanol (50,3 mg, 0,24 mmol), hidruro de sodio (16 mg, 0,4 mmol) y 4-(5-metansulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (70,2 mg, 0,30 mmol). El producto se purificó por cromatografía

usando un tubo SPE de sílice (2,5 – 4% metanol en diclorometano). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,76 (br.d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,61 (q, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (d, 3H).

e) 4–{5–[2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetoxi]–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il}–piridina

El compuesto del título se preparó a partir de [2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4–(5–metansulfonil–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

f) 4–(5–{1–[2–(2–Fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etoxi}–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 1–[2–(2–fluoro–5–metil–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4–(5–metansulfonil–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

g) 4–{5–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetoxi]–4–ciclopropil–4H–[1,2,4]triazol–3–il}–piridina

El compuesto del título se preparó a partir de [2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4–(4–ciclopropil–5–metansulfonil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

h) 4–(5–{1–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etoxi}–4–ciclopropil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 1–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il–etanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4–(4–ciclopropil–5–metansulfonil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

i) 4–[4–Ciclopropil–5–(2–m–tolil–2H–tetrazol–5–ilmetoxi)–4H–

[1,2,4]triazol-3-il]-piridina

. El compuesto del título (4,6mg, 11%, sólido amarillo) se preparó a partir de (2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-metanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4-(4-ciclopropil-5-metansulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (1,25 mmol). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm):

8,77 (s br, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 0,86 (m, 2H).

j) 4-{4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

. El compuesto del título (7,8mg, 19%, aceite transparente) se preparó a partir de 1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4-(4-ciclopropil-5-metansulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (1,25 mmol). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm):

8,73 (d, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,62 (q, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (d, 3H), 1,14 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).

k) 4-{4-Ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

. El compuesto del título se preparó a partir de [2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-metanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4-(4-ciclopropil-5-metansulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (1,25 mmol).

l) 4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

. El compuesto del título se preparó a partir de 1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4-(4-

ciclopropil–5–metansulfonil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

m) 4–{5–[2–(3–Iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetoxi]–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il}–piridina

. El compuesto del título se preparó a partir de [2–(3–iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4–(5–metansulfonil–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

n) 4–(5–{1–[2–(3–Iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etoxi}–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

. El compuesto del título se preparó a partir de 1–[2–(3–iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il–etanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) 4–(5–metansulfonil–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

o) 4–{4–Ciclopropil–5–[2–(3–Iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetoxi]–4H–[1,2,4]triazol–3–il}–piridina

. El compuesto del título se preparó a partir de [2–(3–iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–metanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) y 4–(4–ciclopropil–5–metansulfonil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

p) 4–(4–Ciclopropil–5–{1–[2–(3–Iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etoxi}–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

. El compuesto del título se preparó a partir de 1–[2–(3–iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il–etanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol) 4–(4–ciclopropil–5–metansulfonil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

q) 3–(5–{1–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etoxi}–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

. El compuesto del título se preparó a partir de 1–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–

5–il–etanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol), y 3–(5–metansulfonil–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1,25 mmol).

r) 2–(3–Cloro–fenil)–5–{1–[5–(3,5–difluoro–fenil)–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–iloxi]–etil}–2H–tetrazol

El compuesto del título se preparó a partir de 1–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il–etanol (1 mmol), hidruro de sodio (1,5 mmol), y 3–(3,5–Difluoro–fenil)–5–metansulfonil–4–metil–4H–[1,2,4]triazol (1,25 mmol).

Ejemplo 28

a) 3–[5–(4–Metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–iloximetil)–tetrazol–2–il]–benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4–{5–[2–(3–iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–ilmetoxi]–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il}–piridina (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis–trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío, y el producto se purificó por cromatografía flash.

Los ejemplos 28b a 28j se prepararon como se describe para el ejemplo 28a.

b) 3–{5–[1–(4–Metil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–iloxi)–etil]–tetrazol–2–il}–benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4–(5–{1–[2–(3–iodo–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–etoxi}–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis–trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

c) 3–[5–(4–Ciclopropil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–iloximetil)–tetrazol–2–il]–benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-{4-ciclopropil-5-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis-trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

d) 3-{5-[1-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-ciclopropil-5-{1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis-trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

e) 3-(5-{[Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amino]-metil}-tetrazol-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis-trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

f) 3-(5-{1-[Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amino]-etil}-tetrazol-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de {1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis-trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

g) 3-[5-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

2/67
266

. El compuesto del título se preparó a partir de 8-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis-trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

h) 3-{5-[1-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-il)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

. El compuesto del título se preparó a partir de 8-{1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis-trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

I) 3-[5-(3-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-ilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

. El compuesto del título se preparó a partir de 8-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis-trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

J) 3-{5-[1-(3-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-il)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

. El compuesto del título se preparó a partir de 8-{1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno (1 mmol), cianuro de zinc (1,1 mmol), tetrakis-trifenilfosfina de paladio (0) (0,05 mmol) en DMF (5 mL) a 80°C durante la noche.

Ejemplo 29

a1) & a2) (R) & (S)-4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-

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

La mezcla racémica de 4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina se separó con una columna chiralpak AD (4,6x250) usando 50% isopropanol y 50% etanol y una velocidad de flujo de 2,0mL/minuto. El primer enantiómero (15,6 mg) tuvo un tiempo de retención de 6,10 minutos y el segundo enantiómero (9,5 mg) tuvo un tiempo de retención de 11,97 minutos.

De manera similar, se prepararon los siguientes compuestos :

b1) & b2) (R) y (S) 3-(5-{1-[3-(2-metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo

Condiciones de HPLC: Chiralpak AD; 39°C; iPrOH; 4,6 X 250 mm; 1 mL/min; temperatura ambiente = 6,93 min (b1), 11,93 min (b2); semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min.; rendimiento 19,3 mg b1 y 18,5 mg b2

c1) & c2) (R) y (S) etilo 4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato

Condiciones de HPLC : Chiralpak AD; semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min con 50:50 iPrOH/hexano; temperatura ambiente = 22 min (E1), 42,5 min (E2); 16 mg E1 y 14 mg E2

d1) & d2) (R) y (S) etilo 4-{1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato

Condiciones de HPLC : Chiralpak AD; EtOH; 4,6 X 250 mm; 1 mL/min; temperatura ambiente = 6,1 min (E1), 6,7 min (E2); semi-prep 21X250 mm 20mL/min con 70:30 EtOH/hexano –> 5 mg E1 y 6 mg E2

e1) & e2) (R) y (S) 6-(4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo

Condiciones de HPLC : Chiralpak AD; 39°C; MeOH; 4,6 X 250 mm; 2 mL/min; temperatura ambiente = 14,3 min (e1), 34,8 min (e2); semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min.; rendimiento e1: 37,8 mg sólido blanco; e2: 37mg sólido blanco

f1) & f2) (R) y (S) 3-(4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo Chiralpak AD; 39°C; MeOH; 4,6 X 250 mm; 2 mL/min; temperatura ambiente = 10,9 min (f1), 17,4 min (f2); semi-prep 21X250 mm @ 20mL/min.; rendimiento f1: 29,2 mg aceite viscoso color amarillo; f2: 28,7 mg aceite viscoso color amarillo

Ejemplo 30

a) bromhidrato de2-(3-cloro-fenil)-5-[(trifenil-λ^5-fosfanil)-metil]-2H-tetrazol

Se agregó trifenilfosfina (89,4mg, 0,341mmol) a 5-bromometil-2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol (93,2mg, 0,341mmol) en tolueno (5mL). La reacción se calentó a 80°C bajo argón durante 4,5 horas. La reacción se enfrió y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (165,1mg, 90%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ (ppm): 7,96 (m, 6H), 7,80 (m, 4H), 7,70 (m, 6H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,17 (d, 2H).

b) 4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Se disolvió 4-Etil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehído (56,4mg, 0,279mmol) en dimetilformamida (2mL) y se agregó a un vial que contenía bromhidrato de 2-(3-cloro-fenil)-5-[(trifenil-λ^5-fosfanil)-metil]-2H-tetrazol

270
264

(165,1mg, 0,307mmol) disuelto en dimetilformamida (2mL). Después de agregar DBU (84,9mg, 0,558mmol), el vial se tapó y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Luego se calentó a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, se agregó agua y se realizó un tratamiento posterior acuoso extrayendo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró . El producto crudo se purificó en un tubo SPE (5%MeOH/CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ(ppm): 8,84 (d, 2H), 8,22 (m, 1H), 8,10 (d de t, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 1,51 (t, 3H).

c) 4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (1 mmol) por reducción de la olefina.

d) 1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanol

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldehído (1 mmol) por adición del reactivo de Grignard formado a partir de magnesio y 4-(5-bromometil-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina.

e) 2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-(4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanol

El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-

[1,2,4]triazol–3–carbaldehído (1 mmol) por adición del reactivo de Grignard formado a partir de magnesio y 5–bromometil–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol.

f) 4–(5–{2–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–vinil}–4–etil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

El compuesto del título se obtuvo a partir de 1–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–2–(4–ciclopropil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–etanol (1 mmol) o 2–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–1–(4–ciclopropil–5–piridin–4–il–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–etanol (1 mmol) usando trietilsilano (mmol) y ácido trifluoroacético (mL) en diclorometano (mL).

g) 3–(5–{2–[2–(3–Cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–propil}–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a la secuencia utilizada para bromhidrato de 2–(3–cloro–fenil)–5–[(trifenil–λ^5–fosfanil)–metil]–2H–tetrazol (ejemplo 30a), 4–(5–{2–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–vinil}–4–etil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (ejemplo 30b), y 4–(5–{2–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–vinil}–4–etil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (ejemplo 30c), partiendo de 5–(1–bromo–etil)–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol como precursor de la sal de fosfonio y 4–metil–5–piridin–3–il–4H–[1,2,4]triazol–3–carbaldehído como el aldehído con el que reacciona.

h) 2–(3–Cloro–fenil)–5–{2–[5–(3,5–difluoro–fenil)–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–il]–1–metil–etil}–2H–tetrazol

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a la secuencia utilizada para bromhidrato de 2–(3–cloro–fenil)–5–[(trifenil–λ^5–fosfanil)–metil]–2H–tetrazol (ejemplo 30a), 4–(5–{2–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–vinil}–4–

272
271

etil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (ejemplo 30b), y 4–(5–{2–[2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol–5–il]–vinil}–4–etil–4H–[1,2,4]triazol–3–il)–piridina (ejemplo 30c), partiendo de 5–(1–bromo–etil)–2–(3–cloro–fenil)–2H–tetrazol como precursor de la sal de fosfonio y 5–(3,5–Difluoro–fenil)–4–metil–4H–[1,2,4]triazol–3–carbaldehído como el aldehído con el que reacciona.

Ejemplo 31

PROCEDIMIENTO GENERAL para la síntesis de Tetrahidro–triazolo–pirimidina :

Se agregó piridina (~0,5mL / mmol) a cloruro de ácido. La hidrazida de arilo (1 equivalente) luego se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante la noche. La solución se basificó usando carbonato de potasio y el producto se particionó entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró . Se pasó a través de una columna SPE o Flash usando un sistema de solventes 10–20% MeOH:EtOAc . Las fracciones eluídas se recogieron y se concentró . Se formaron los siguientes aminotriazoles de esta manera:

a) 3–(3,5–difluorofenil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina; rendimiento 418 mg (42,8%); sólido blanco; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ : 7,26 (d, 2H), 6,9 (t, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,13 (m, 2H).

b) 3–(4–metoxifenil)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a]pirimidina; rendimiento 76,4 mg (8,0%); sólido blanco; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ : 7,60 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 5,6 (br, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

c) 3–(2–cloro–6–metoxipiridin–4–il)–5,6,7,8–tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3–a] pirimidina; rendimiento 400 mg (36,5%); sólido blanco; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ : 7,34

(s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,60(br, 1H), 4,112(t, 2H), 3,98(s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,15 (m, 2H).

Ejemplo 32

a) 3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina

Se combinaron 3-(2-Cloro-6-metoxi-piridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina (200 mg) y paladio sobre carbono (10%, 100 mg) y EtOH (3,2 mL) y trietilamina (0,6 mL) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, y luego se filtró a través de celite. La cromatografía (sílice, 10% 1M NH_3 MeOH en DCM) dio el producto (sólido blanco, 163 mg, 75%). 1H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8,27 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,05 (br, 1H), 4,14 (t, 2H), 4,1 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 2,1 (m, 2H)

b) 3-(2-metoxipiridin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepina

El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo de manera similar. 1H-NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8,33 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,58 (q, 2H), 2,02 (m, 4H).

Ejemplo 33

3-[5-(3-clorofenil)-2*H*-tetrazol-2-il]-*N*-metilbutanamida

a) 2-(3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-metilpropil)-5-(3-clorofenil)-2*H*-tetrazol

A trifenilfosfina (2,6 g, 10 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C bajo argón, se agregó DEAD (1,6 mL, 10 mmol) durante 5 minutos. Después de agitar durante 40 minutos a 0 °C se agregó 5-(3-clorofenil)-2*H*-tetrazol (0,90g, 5mmol) seguido

por una solución de 4–{[*tert*–butil(dimetil)silil]oxi}butan–2–ol (1,53g, 7,5 mmol) (Tett. 2003, 59, 4739 – 4748) en THF (5 mL) . Se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego durante 21 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (SiO_2, Heptano–EtOAc 7:1) para dar 1,8 g (98%) del compuesto del título.

1H NMR: –0,01 (s, 6 H), 0,87 (s, 9 H), 1,67 (d, 3 H), 2,11 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 8,04 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H)

b) 3–[5–(3–clorofenil)–2*H*–tetrazol–2–il]butan–1–ol

Se agregó TBAF a una solución de 2–(3–{[*tert*–butil(dimetil)silil]oxi}–1–metilpropil)–5–(3–clorofenil)–2*H*–tetrazol en THF (25 mL). La mezcla se concentró después de 4 h y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO_2, Heptano–EtOAc 1:1) para dar 0,90 g (91%) del compuesto del título.

^{1}H NMR: 1,72 (d, 3 H), 1,97 (t, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 5,29 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 8,04 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

c) ácido 3–[5–(3–clorofenil)–2*H*–tetrazol–2–il]butanoico

Una mezcla de CrO_3 (0,46 g, 4,63 mmol), H_2O (2,5 mL) y H_2SO_4 concentrado (0,46 mL) se agregó a una solución de 3–[5–(3–clorofenil)–2*H*–tetrazol–2–il]butan–1–ol (0,9 g, 3,6 mmol) en acetona (30 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó 2–propanol y la mezcla se concentró. Se agregaron NaCl sat. (25 mL) y EtOAc (50 mL) al residuo y la mezcla se extrajo. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentró para dar 0,95

g (100%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (MeOH): 1,60 (d, 3 H), 2,94 (dd, 1 H), 3,16 (dd, 1 H), 5,34 (m, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,91 (m, 1 H), 7,97 (m, 1 H);

d) 3–[5–(3–clorofenil)–2*H*–tetrazol–2–il]–*N*–metilbutanamida

Se agregó oxalilcloruro (2 mL, 3,9 mmol) durante 5 minutos a ácido 3–[5–(3–clorofenil)–2*H*–tetrazol–2–il]butanoico en DCM (40 mL) y DMF (5 gotas) bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se agregó $MeNH_2$ (2M en THF, 3,6 mL, 7,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche Se agregó $NaHCO_3$ saturado(75 mL) y la mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentró . El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO_2, Heptano–EtOAc 1:2) para dar 0,74 g (74%) del compuesto del título.

^{1}H NMR: 1,71 (d, 3 H), 2,78 (d, 3 H), 2,82 (dd, 1 H), 5,53 (q, 1 H), 5,87 (br. s., 1 H), 7,42 (m, 2 H), 8,01 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H);

Ejemplo 34

3–[4–metil–5–(metilsulfonil)–4*H*–1,2,4–triazol–3–il]piridina

a) 4–metil–5–piridin–3–il–2,4–dihidro–3H–1,2,4–triazol–3–tiona

Se mezclaron nicotinohidrazida (10 g, 73 mmol) y isotiocianato de metilo (5,6 g, 76 mmol) en 2–propanol (150 ml) y se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se agregaron H_2O (180 mL) y $NaHCO_3$ (12,8 g, 152 mmol) al residuo y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl concentrado y se recogió el compuesto del título, 13,1 g (93%), por filtración. LC–MS (M^++1): 193

b) 3–[4–metil–5–(metiltio)–4*H*–1,2,4–triazol–3–il]piridina

Se agregó MeI (2 mL, 32 mmol) en EtOH (10 mL) a una mezcla de 4–metil–5–piridin–3–il–2,4–dihidro–3H–1,2,4–triazol–3–tiona en NaOH 1 M (70 mL, 70 mmol). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se agregó DCM y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentró para dar 6,5g (98 %) del compuesto del título. ^{1}H NMR: 2,76 (s, 3H) 3,59 (s, 3H) 7,43 (m, 1H) 7,99 (m, 1H) 8,71 (m, 1H) 8,86 (m, 1H)

c) 3–[4–metil–5–(metilsulfonil)–4*H*–1,2,4–triazol–3–il]piridina

Se agregó $KMnO_4$ (5g, 32 mmol) a una solución de 3–[4–metil–5–(metiltio)–4H–1,2,4–triazol–3–il]piridina (6,0 g, 29 mmol) en H_2O (40 mL) y ácido acético (100 mL). Después de 1 h agitación a temperatura ambiente la reacción se basificó con NaOH 4M . Se agregó $CHCl_3$ y la mezcla se filtró a través de celite. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con $CHCl_3$. La fase orgánica combinada se secó y se concentró para dar 3,67 g (53 %) del compuesto del título. ^{1}H NMR: 3,59 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 7,52 (m, 1H) 8,02 (dt, 1H) 8,83 (dd, 1H) 8,91 (m, 1H)

Ejemplo 35

3–(3,5–difluorofenil)–4–metil–5–(metilsulfonil)–4*H*–1,2,4–triazol

a) 5–(3,5–difluorofenil)–4–metil–2,4–dihidro–3*H*–1,2,4–triazol–3–tiona

Se mezclaron 3,5–difluorobenzohidrazida (5 g, 29 mol) y isotiocianato de metilo (2,1 g, 29 mmol) en 2–propanol (100 ml) y se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado formado se eliminó por filtración. Se agregaron H_2O (100 mL) y $NaHCO_3$ (4 g, 48 mmol) al

sólido y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl concentrado y se recogió el compuesto del título, 6,4 g (97%), por filtración. LC–MS (M^++1): 228

b) 3–(3,5–difluorofenil)–4–metil–5–(metiltio)–4*H*–1,2,4–triazol

Se agregó MeI (1,4 mL, 22,4 mmol) a una mezcla de 5–(3,5–difluorofenil)–4–metil–2,4–dihidro–3*H*–1,2,4–triazol–3–tiona (5g, 22mmol) en acetona (80 mL). Se agregó NaOH (0,9 g, 22 mmol) en H_2O (20 mL) y la reacción se agitó durante 3h a temperatura ambiente El precipitado formado se filtró y la solución se evaporó a la mitad de su volumen y el precipitado formado se filtró y se combinó con el primer filtrado para dar 4,92g (93%) del compuesto del título.

^{1}H NMR: 2,75 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 6,80 (m, 1 H), 7,58 (m, 2 H)

c) 3–(3,5–difluorofenil)–4–metil–5–(metilsulfonil)–4*H*–1,2,4–triazol

Se agregó m–CPBA (10g, 33–50 mmol, 57–86% de pureza) a una solución de 3–(3,5–difluorofenil)–4–metil–5–(metiltio)–4*H*–1,2,4–triazol (4,9g, 20,3 mmol) en DCM (60 mL) y la reacción se agitó durante la noche. Se agregó NaOH 2M (50 mL) y la mezcla se extrajo. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4) y se evaporó para dar 5,4g (98%) del compuesto del título.

^{1}H NMR: 3,48 (s, 3 H), 4,23 (s, 3 H), 6,87 (m, 1 H), 7,59 (m, 2 H)

Ejemplo 36

acetato de (1*R*)–1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etilo

Se recogieron 2,22 g (9,93 mmol) de 1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etanol racémico y 0,40 g Novozyme 435® bajo Ar en tolueno (120 mL). Después de agregar 109 µL (1,18 mmol) de acetato de vinilo la reacción se

llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche, y luego se agregó 0,12 g de Novozyme 435® y 218 µL (2,36 mmol) de vinilacetato y se aumentó la temperatura a 30°C durante la noche. La adición de 2 g adicionales de Novozyme 435® y 150 µL (1,63 mmol) de vinilacetato dio después de 7 h aproximadamente 41% de conversión de material de partida. Para aumentar el rendimiento, la reacción se filtró sobre celite lavando con DCM, se evaporó a sequedad, luego se recogió en tolueno (250 mL). Después de agregar 0,3 g de 435® y 200 µL (2,17 mmol) de vinilacetato bajo Ar, se obtuvo un 48% de conversión después de 4 h a temperatura ambiente . Se filtró sobre celite y se lavó con DCM para dar un crudo que se purificó sobre sílice usando DCM puro, seguido por EA/Hep = 1/2, dando 1,26 g (48%) del compuesto del título. ^{1}H NMR: 8,15 (m, 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 6,27 (q, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,77 (d, 3 H).

Ejemplo 37

(1*R*)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etanol

Se mezclaron 1,25 g (4,68 mmol) de (1*R*)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]acetato de etilo y 0,48 g (11,4 mmol) de hidróxido de litio monohidrato con 3:1 THF/Agua (28 mL) y se agitó durante 20 h. Después de acidificar con HCl aq., y de reducir el volumen de la mezcla al vacío, diluir con salmuera y extraer con DCM. 5,8 g (97%) se obtuvo del compuesto del título, después de la evaporación y coevaporación con tolueno, seguidas por secado. ^{1}H NMR: 8,15 (m, 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 6,27 (q, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,77 (d, 3 H).

Ejemplo 38

(1*S*)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etanol

El compuesto del título se aisló de la reacción como se describe para la síntesis de acetato de (1*R*)–1–[2–(3–clorofenil)–2H–tetrazol–5–il]etilo . La aislación se llevó a cabo por cromatografía en columna eluyendo con heptano/acetato de etilo, dando 1,09 g (49%) del compuesto del título. ^{1}H NMR: 8,16 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 5,28 (q, 1 H), 1,74 (d, 3 H), 1,54 (s, 1 H)

Ejemplo 39

PROCEDIMIENTO GENERAL: DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO CON 2–CLORO–3–NITRO–PIRIDINA

Se disolvieron piperazina (2–5 mmol) y 2–cloro–3–nitro–piridina (1 mmol) en DMF o acetonitrilo (2–3 mL) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se observó una reacción levemente exotérmica después de la adición del solvente . Cuando el análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa, la mezcla se diluyó con diclorometano, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró , luego se sometió a cromatografía en 10% metanol en diclorometano para producir el producto deseado.

De esta manera se sintetizaron los siguientes compuestos :

a) **(3S)–3–metil–1–(3–nitropiridin–2–il)piperazina**; rendimiento 92%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 2,74 (dd, J = 12,8, 10,4 Hz, 1H); 2,99 (m, 4H); 3,72 (m, 2H); 6,74 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1H); 8,14 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H); 8,34 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H).

b) **(3R)–3–metil–1–(3–nitropiridin–2–il)piperazina**; rendimiento 100%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 2,74 (dd, J = 12,8, 10,4 Hz, 1H); 2,99 (m, 4H); 3,72 (m, 2H); 6,74 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1H); 8,14 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H); 8,34 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H).

c) **1–(3–nitropiridin–2–il)piperazina;** rendimiento 63%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,00 (m, 4H); 3,45 (m, 4H); 6,75 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1H); 8,14 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H); 8,34 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 40

PROCEDIMIENTO GENERAL: DESPLAZAMIENTO NUCLEOFÍLICO CON 2–CLORO–3–CIANO–PIRAZINA

Se disolvieron piperazina (1,5 mmol) y 2–cloro–3–nitro–piridina (1 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y se agitó durante 30 min a 85 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto se purificó (Cromatografía en columna SPE, gel de sílice, 0–10% metanol en acetato de etilo).

De esta manera se sintetizaron los siguientes compuestos :

a) **3–[(3S)–3–metilpiperazin–1–il]pirazin–2–carbonitrilo;** rendimiento 127,1 mg, 35%, aceite anaranjado; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,26 (m, 1H); 8,00 (m, 1H); 4,40 (m, 2H); 3,05 (m, 4H); 2,77 (m, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,16 (d, 3H).

b) **3–[(3R)–3–metilpiperazin–1–il]pirazin–2–carbonitrilo;** rendimiento 195,3 mg, 54%, aceite anaranjado; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,26 (m, 1H); 8,00 (m, 1H); 4,40 (m, 2H); 3,05 (m, 4H); 2,77 (m, 1H); 1,74 (m, 1H); 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 41

PROCEDIMIENTO GENERAL: ACOPLAMIENTO A CLORURO DE HETEROARILO CATALIZADO POR PALADIO

Se agregaron 2–cloro–nicotinonitrilo (1,0 mmol), (S)–2–metilpiperazina (1,5 mmol), tert–butóxido de sodio (1,5 mmol) y tris(dibenzilidenacetona)–dipaladio(0) (0,04 mmol) a un vial con tapa a rosca. Se disolvió 2,8,9–Triisobutil–2,5,8,9–tetraaza–1–fosfa–biciclo[3,3,3]undecano (0,08 mmol) en tolueno (5 mL) y esta solución se agregó a los otros reactivos. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La solución se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró, luego se purificó por cromatografía flash en 10% (amoníaco en metanol 2M) en diclorometano para producir el producto deseado.

De esta manera se sintetizaron los siguientes compuestos :

a) **2–[(3S)–3–metilpiperazin–1–il]nicotinonitrilo**; rendimiento 64%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 1,73 (s, ancho, 1H); 2,59 (dd, J = 12,9, 10,2 Hz, 1H); 2,94 (m, 4H); 4,16 (m, 2H); 6,64 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H); 8,23 (dd, J = 4,8, 2,1 Hz, 1H).

b) **2–[(3R)–3–metilpiperazin–1–il]nicotinonitrilo**; rendimiento 46%; ^{1}H NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ :1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H); 1,73 (s, ancho, 1H); 2,59 (dd, J = 12,9, 10,2 Hz, 1H); 2,94 (m, 4H); 4,16 (m, 2H); 6,64 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H); 8,23 (dd, J = 4,8, 2,1 Hz, 1H).

Ejemplo 42

4–(5–{2–[5–(3–clorofenil)–2*H*–tetrazol–2–il]propil}–4–metil–4*H*–1,2,4–triazol–3–il)piridina

Se agregó por goteo oxalilcloruro (2M en DCM, 0,28 mL, 0,55 mmol) durante 5 minutos a una solución de 3–[5–(3–clorofenil)–2*H*–tetrazol–2–il]–*N*–metilbutanamida (140 mg, 0,5 mmol) y 2,6–lutidina (0,12 mL, 1 mmol) en DCM

(5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1h y se agregó hidrazida de ácido isonicotínico (103 mg, 0,75 mmol) . Se evaporó el DCM después de agitar 4 h a temperatura ambiente. Se agregó $NaHCO_3$ ac. sat. (10 mL) al residuo y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, y luego se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se concentró y se purificó por HPLC prep para producir el compuesto del título (3 mg, 2%).

^{1}H NMR: 1,91 (d, 3 H), 3,51 (m, 1 H), 3,65 (m, 4 H), 5,74 (q, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 8,01 (dt, 1 H), 8,11 (m, 1 H), 8,78 (br. s., 2 H)

MS (ESI) m/z 381 (M+1).

Ejemplo 43

4-(5-{(*R*)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Se mezclaron y agitaron (1*R*)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etanol (0,31 g, 1,38 mmol), 4-(5-Metansulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (0,32 g, 1,34 mmol), carbonato de cesio (0,58 g, 1,78 mmol) y DMF (4 mL) a 60°C durante la noche bajo argón. Se particionó entre agua y DCM y se extrajo nuevamente la fase acuosa con DCM, combinando las fases orgánicas, para dar después de la evaporación al vacío, seguida por cromatografía flash (heptano/etilo acetato/metanol = 10/10/1 a 5/5/1) y secado el compuesto del título (490 mg, 96%). ^{1}H-NMR: 8,66 (m, 2 H), 8,07 (t, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 6,51 (q, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 1,95 (d, 3 H) .

De manera similar, se prepararon los siguientes compuestos :

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

[1,2,4]triazol-3-il)-piridina; rendimiento 1,55 g, 91%; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ: 8,66 (m, 2 H), 8,07 (t, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 6,51 (q, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 1,95 (d, 3 H)

c) 2-(3-Cloro-fenil)-5-[(R)-1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-etil]-2H-tetrazol; rendimiento 77mg, 77%; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ: 8,16 (m, 1 H), 8,04 (dt, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,21 (m, 2 H), 6,92 (m, 1 H), 6,57 (q, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 2,01 (d, 3 H)

d) 3-(5-[(R)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina; rendimiento 72 mg, 55%; ^{1}H NMR $CDCl_3$ δ: 8,88 (m, 1 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,16 (m, 1 H), 8,03 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 6,58 (q, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 2,02 (d, 3 H)

Ejemplo 44

1-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il-etanol

Se burbujeó ozono a través de una solución de 2-(3-clorofenil)-5-[1-metil-2-fenilvinil]-2H-tetrazol (2,73g, 9,2mmol) en metanol (75mL) y diclorometano (75mL) a –78 °C. Cuando se aclaró el color y el material de partida hubo desaparecido según TLC, se burbujeó oxígeno a través de la mezcla durante aproximadamente 2-3 minutos. Se agregó borohidruro de sodio (635mg, 16,8 mmol) . La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se fraguó con agua (5mL) y cloruro de amonio saturado (5 mL). Después de eliminar el solvente al vacío, el producto se particionó entre diclorometano y agua, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash (15-35% acetato de etilo en hexano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (1,795g, 87%). ^{1}H NMR

2/24
783

($CDCl_3$) δ(ppm): 8,19 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,78 (d, 3H).

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, $[Ca^{2+}]_i$ 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 $[Ca^{2+}]_i$ 24 horas después de la siembra.

Los experimentos con FLIPR se llevaron a cabo utilizando un dispositivo láser de 0,800 W y una velocidad de obturador de cámara CCD de 0,4 segundos. Cada experimento con FLIPR comenzó con 160 µl 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 [^{3}H]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 µM) o DHPG (30 µM) 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 $[Ca^{2+}]_i$ 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 μM 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 μl de solución amortiguadora en cada cavidad de la placa. Se efectuó una adición de 40 μl de la placa del antagonista y a continuación una adición de 50 μl 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 x 10^4 células/cavidad en un medio que contiene 1 µCi/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 µM) o DHPG (30 µM) 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 efectivo 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 prefundido 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 nutriente, 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 ≤2s 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 que1 s.

Abreviaturas

atm	atmósfera
ac.	acuoso
BOC	tert-butoxicarbonilo
BSA	Albúmina de suero bovino
*n*Bu	butilo normal
CCD	Dispositivo acoplado a cargas
MCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
CRC	Curva de Respuesta-Concentración
DCM	diclorometano
DEAD	dietil azodicarboxilato

DHPG	3,5-dihidroxifenilglicina
DMAP	4(*N,N*-dimetilamino)piridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
EA	acetato de etilo
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA	Ácido etilendiamintetraacético
FLIPR	Lectora de placas de imágenes fluorométricas
GHEK	Riñón embrionario humano que contiene GLAST
GLAST	transportador de aspartato / glutamato
h	hora
HBTU	hexafluorofosfato de *O*-Benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico (solución amortiguadora)
hep	heptano
hex	hexano(s)
IP_3	inositol trifosfato
LAH	hidruro de litio y aluminio
Novozyme 435®	Polímero soportado *Candida Antartica Lipase* (Novozymes, Bagsvaerd, Denmark)
o.n.	durante la noche
PCC	clorocromato de piridinio
PPTS	*p*-toluensulfonato de pririnio
prep	preparativo

r.t.	temperatura ambiente
sat.	saturado
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
THF	tetrahidrofurano
pTsOH	*ácido p*-toluensulfónico

Resultados

Los típicos valores de IC_{50}, medidos en los ensayos que se describieron recién, son de 10 µM o menos. En un aspecto de la invención, el valor de la IC_{50} es menor que 2 µM. En otro aspecto de la invención, el valor de la IC_{50} es menor que 0,2 µM. En un aspecto adicional de la invención el valor de la IC_{50} es menor que 0,05 µM.

A continuación se suministran ejemplos de valores de IC_{50} para compuestos indivuales:

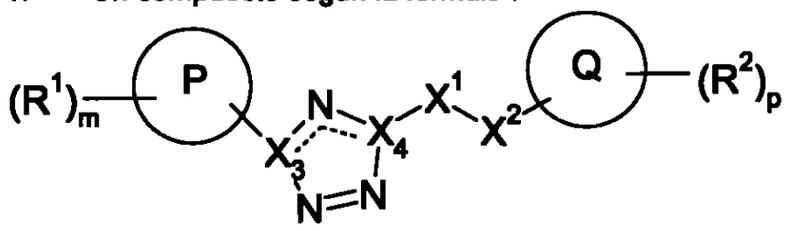
Compuesto	FLIPR IC_{50}
4-[5-({1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-yl]piridina	55 nM
Etil 4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazina-1-carboxilato	132 nM

293

292

REIVINDICACIONES

1. *Un compuesto según la fórmula I*



en donde

X_3 y X_4 se seleccionan entre N y C, de modo que cuando X_3 es N, X_4 es C y cuando X_3 es C, X_4 es N;

P se selecciona entre arilo y heteroarilo;

si m = 1 entonces R^1 se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P en una meta-posición del anillo P respecto del punto de unión de P a X^3, y si m = 2 entonces R^1 se une a P via carbón átomos en el anillo P en las posiciones 2 y 5 del anillo P;

R^1 se selecciona entre el grupo formado por hidroxi, halo, nitro, C_{1-6}alquilhalo, OC_{1-6}alquilhalo, C_{1-6}alquilo, OC_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, OC_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, OC_{2-6}alquinilo, C_{0-6}alquilC_{3-6}cicloalquilo, OC_{0-6}alquilC_{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}alquilOR^5, OC_{2-6}alquilOR^5, C_{1-6}alquil$(CO)R^5$, OC_{1-6}alquil$(CO)R^5$, C_{0-6}alquilCO_2R^5, OC_{1-6}alquilCO_2R^5, C_{0-6}alquilciano, OC_{2-6}alquilciano, C_{0-6}alquilNR^5R^6, OC_{2-6}alquilNR^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}alquilSR^5, OC_{2-6}alquilSR^5, C_{0-6}alquil$(SO)R^5$, OC_{2-6}alquil$(SO)R^5$, C_{0-6}alquilSO_2R^5, OC_{2-6}alquilSO_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-}

$_{6}$alquilNR^5(SO$_2$)NR^{5}R^6, OC$_{2-6}$alquilNR^5(SO$_2$)NR^{5}R^6, (CO)NR^{5}R^6, O(CO)NR^{5}R^6, NR^{5}OR^6, C$_{0-6}$alquilNR^5(CO)OR^6, OC$_{2-6}$alquilNR^5(CO)OR^6, SO$_3$R^5 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por C$_{2-3}$alquilo, C$_{2-3}$alquenilo, NR^3, O, S, CR^{3}R^4, SO, SO$_2$

X^2 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, CR^{3}R^4, O, S, NR^3, SO, SO$_2$

R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, hidroxi, C$_{1-6}$alquilo, C$_{0-6}$alquilciano, oxo, =NR^5, =NOR^5, C$_{1-4}$alquilhalo, halo, C$_{1-4}$alquilC$_{3-7}$cicloalquilo, C$_{3-7}$cicloalquilo , O(CO)C$_{1-4}$alquilo, (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$_{1-4}$alquilOR^5 y C$_{0-4}$alquilNR^{5}R^6;

Q es ya sea seleccionado entre triazol, piperazina, y imidazol, o bien Q es cualquier otro anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y está fusionado a un anillo triazol;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidroxi, C$_{0-6}$alquilciano, =NR^5, =O, =NOR^5, C$_{1-4}$alquilhalo, halo, C$_{1-6}$alquilo, C$_{3-6}$cicloalquilo, C$_{0-6}$alquilarilo, C$_{0-6}$alquilheteroarilo, C$_{0-6}$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(SO$_2$)C$_{0-4}$alquilo, (SO)C$_{0-4}$alquilo, (SO$_2$)C$_{0-4}$alquilo, C$_{1-4}$alquilOR^5, C$_{0-4}$alquilNR^{5}R^6 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos

295
294

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 uno o más 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; y

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

A se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxi, halo, nitro, oxo, C_{0-6}alquilciano, C_{0-4}alquilC_{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}alquilOR^5, OC_{2-6}alquilOR^5, C_{1-6}alquilSR^5, OC_{2-6}alquilSR^5, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6}alquilciano, OC_{1-6}alquilCO_2R^5, $O(CO)OR^5$, OC_{1-6}alquil$(CO)R^5$, C_{1-6}alquil$(CO)R^5$, NR^5OR^6, $C_{0-6}NR^5R^6$, OC_{2-6}alquilNR^5R^6, C_{0-6}alquil$(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6}alquil$(CO)NR^5R^6$, OC_{2-6}alquil$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alquil$NR^5(CO)R^6$, C_{0-6}alquil$NR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, 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$NR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5, C_{1-6}alquil$NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6}alquil$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alquil$(SO_2)R^5$, C_{0-6}alquil$(SO)R^5$, OC_{2-6}alquil$(SO)R^5$ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre, H, C_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo y arilo

y sus sales e hidratos

m se selecciona entre 1 o 2

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

o una sal o hidrato del mismo;

con la salvedad de que el compuesto no sea

1-(2-benzotiazolil)-4-[[5-(5-metil-2-furanil)-2H-tetrazol-2-il]acetil-piperazina,

1-(4-acetilfenil)-4-[[5-(5-metil-2-furanil)-2H-tetrazol-2-il]acetil]-piperazina, o

5-(5-metil-2-furanil)-N-(2-fenil-2H-benzotriazol-5-il)-2H-tetrazol-2-acetamida.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X_3 es N y X_4 es C.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 donde P es arilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 donde P es fenilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^1 se selecciona entre halo, C_{1-6}alquilo,

$-OC_{1-6}$alquilo, C_{0-6}alquilciano.

6. Un compuesto según la reivindicación 5 donde R^1 se selecciona entre Cl, F, ciano y metilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^1 es CR^3R^4.

8. Un compuesto según la reivindicación 7 donde X^2 se selecciona entre CR^3R^4, O, S y NR^3.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 donde Q es ya sea seleccionado entre triazol y piperazina, o bien Q es cualquier otro anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y está fusionado a un anillo triazol.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 donde Q es triazol.

297
296

11. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^2 es un enlace.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 donde Q es piperazina.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 donde Q es un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, distinto de triazol o piperazina, y está fusionado a un anillo triazol.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^2 se selecciona entre el grupo formado por C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilhalo, C_{3-7}cilcoalquilo, C_{0-6}alquilarilo, C_{0-6}alquilheteroarilo, $O(CO)C_{1-4}$alquilo.

15. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^2 es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más 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 uno o más 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.

16. Un compuesto según la reivindicación 1 donde A se selecciona entre el grupo formado por halo, $-OC_{1-6}$alquilo, $C_{0-6}NR^5R^6$, C_{1-6}alquilhalo.

17. Un compuesto según la reivindicación 1 se selecciona entre:

4-{[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

etiléster de ácido 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico,

etiléster de ácido 4-(2-*m*-Tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico,

etiléster de ácido 4-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-

piperazin-1-carboxílico,

etiléster de ácido 4-[2-(3-Ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico,

etiléster de ácido 4-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico,

4-[5-({[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il] piridina,

4-[5-({1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina,

4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

etiléster de ácido 4-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-piperazin-1-carboxílico,

4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil)-4H-

[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-{4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

3-[5-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo,

3-{5-[1-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo

3-{5-[1-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo4-{4-Ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amina,

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-amina,

[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

3200
249

{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amina,

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-amina,

[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina,

8-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-Piridin-4-il-8-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,

3-Piridin-4-il-8-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,

8-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,

8-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,

8-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,

8-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,

8-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetil]-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,

8-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,8-tetraaza-azuleno,

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

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

4-[4-Metil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-{4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-{5-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{5-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(5-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

393

392

4-{5-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(5-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

3-[5-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloximetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo

3-{5-[1-(4-Metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo,

3-[5-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloximetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo,

3-{5-[1-(4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo,

3-(5-{[Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amino]-metil}-tetrazol-2-il)-benzonitrilo,

3-(5-{1-[Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amino]-etil}-tetrazol-2-il)-benzonitrilo,

3-[5-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo,

3-{5-[1-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-il)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo,

3-[5-(3-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-ilmetil)-tetrazol-2-il]-benzonitrilo,

3-{5-[1-(3-Piridin-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1,2,3a,8-tetraaza-azulen-8-il)-etil]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo,

(R) & (S)-4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,

2-(3-cloro-fenil)-5-[(trifenil-□^{5}-phosphanil)-metil]-2H-tetrazol bromhidrato de ,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanol,

2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-1-(4-ciclopropil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etanol,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

3-[4-Metil-5-({[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo,

5-({[5-(3,5-Difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}metil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol,

3-[4-Metil-5-({1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]etil)tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]benzonitrilo,

5-(1-{[5-(3,5-Difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}etil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol,

6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,

3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,

2-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,

1-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-4-(3-nitropiridin-2-il)piperazina,

8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(3,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-(2-Cloro-6-metoxipiridin-4-il)-8-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-5,6,7,8-Tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-{[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}-3-(2-metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-(5-{[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina-8(5H)-il]metil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

3-(2-Metoxipiridin-4-il)-8-{1-[2-(3-iodofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

3-(5-{[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3]diazepin-9-il]metil}-2*H*-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

3-(5-{[3-(2,6-Dimetoxipirimidin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-8(5*H*)-il]metil}-2*H*-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

(R) 3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

(S) 3-(5-{1-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]etil}-2H-tetrazol-2-il)benzonitrilo,

(R) 4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

(S) 4-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

(R) 4-{1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

(S) 4-{1-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-carboxilato de etilo,

(R) 6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,

(S) 6-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)nicotinonitrilo,

(R) 3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,

(S) 3-(4-{1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}piperazin-1-il)pirazina-2-carbonitrilo,

4-(5-{(S)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

2-(3-Cloro-fenil)-5-{(R)-1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-etil}-2H-tetrazol,

3-(5-{(R)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{2-[5-(3-Clorofenil)-2*H*-tetrazol-2-il]propil}-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina,

4-(5-{(*R*)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

2-(3-clorofenil)-5-[1-metil-2-fenilvinil]-2H-tetrazol, y

2-({1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-imidazo[4,5-b]piridina.

398
307

18. 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 17, en asociación con uno o más diluyente aceptable para uso farmacéuticos, excipientes y/o un vehículo inertes.

19. La composición farmacéutica según la reivindicación 18, para usar en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para usar en terapia.

21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para usar en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

22. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

23. 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 17.

24. El método según la reivindicación 23, para usar en el tratamiento de trastornos neurológicos.

25. El método según la reivindicación 23, usar en el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

26. El método según la reivindicación 23, para usar en el tratamiento de trastornos de dolor crónico y agudo.

27. El método según la reivindicación 23, para usar en el tratamiento de

trastornos gastrointestinales.

28. 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 1-17.

3/6
309

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)* 085747-0474

Box No. I TITLE OF INVENTION *TETRAZOLE 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.
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 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.

3AT
310

Continuation of Box. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included n the request.

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.)*

JOHANSSON, Martin
c/o AstraZeneca R&D Headquarters
Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
Sweden

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: 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

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.)*

MINIDIS, Alexander
c/o AstraZeneca R&D Headquarters
Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
Sweden

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: 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

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.)*

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 *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

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

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.)*

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 *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

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

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included n the request.

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.)*

MCLEOD, Donald
c/o NPS Pharmaceuticals, Inc.
383 Colorow Drive
Salt Lake City, UT 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

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.)*

EDWARDS, Louise
c/o NPS Allelix Corp.
6850 Goreway Dr.
Mississauga
Ontario L4V 1V7
Canada

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: CA

State (*that is, country*) 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: *(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.)*

ISAAC, Methvin
c/o NPS Allelix Corp.
6850 Goreway Dr.
Mississauga
Ontario L4V 1V7
Canada

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: CA

State (*that is, country*) 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: *(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.)*

O'BRIEN, Anne
c/o NPS Allelix Corp.
6850 Goreway Dr.
Mississauga
Ontario L4V 1V7
Canada

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: CA

State (*that is, country*) 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

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

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.)*

SLASSI, Abdelmalik
c/o NPS Allelix Corp.
6850 Goreway Dr.
Mississauga
Ontario L4V 1V7
Canada

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: CA

State *(that is, country)* 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: *(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.)*

XIN, Tao
10 Comoq Ave.
Woodbridge
Ontario L4H 2B1
Canada

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: CA

State *(that is, country)* 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: *(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.)*

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:

State *(that is, country)* 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: *(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.)*

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:

State *(that is, country)* 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.

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)(iii) 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 B. QUILLIN
ANDREW E. RAWLINS
RICHARD L. SCHWAAB
HOWARD N. SHIPLEY
MICHELE M. SIMKIN
HAROLD C. WEGNER

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 causing 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)	60/545,291	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)(ii)):* _____

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 :	

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)	:	104
claims:	:	9
abstract	:	1
drawings	:	
Sub-total number of sheets	:	121
Sequence listings	:	
tables related thereto	:	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		
Total number of sheets	:	121

(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

(additional copies to be indicated under items 9(iii) and/or 10(ii), in right column):

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)*: — Number of items

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 13*ter* 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 13*ter* :
   - (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)(i) or (c)(i) 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)*: Transmittal Sheet, Post Card, Check : 3

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

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).

S. A. Bent

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:

Sheet No. 8

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	
Date stamp of the receiving Office	

Applicant's or agent's file reference: 085747-0474

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
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets } ____

The international application contains 121 sheets.

I1	first 30 sheets		$1,134.00	I1
I2	91	x $12.00 =	$1,092.00	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 ____ (Fee per sheet)	=	$ 0.00	I3

Add amounts entered at I1, I2 and I3 and enter total at I: $2,226.00 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 Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box	$4,466.00 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: 17 February 2005

Name: Stephen A. Bent

(Reg. No. 29,768)

Signature: S. A. Bent

002.1344987.1

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 Nº

Fecha de presentación internacional

Nombre del organismo receptor y "Solicitud PCT Internacional"

Referencia del solicitante o del agente: *085747-0474* (*en caso deseado*) (*máximo: 12 caracteres*)

Campo Nº I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

Compuestos de tetrazol y su uso como receptores de antagonistas de glutamato metabotrópico

Campo Nº 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 Nº

Facsímil Nº

Teleprinter Nº

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

Campo Nº 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*)

Nº 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 Nº IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; 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.
Washington Harbour
3000 K Street, N.W., Suite 500
Washington, D.C. 20007-5143
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Teléfono Nº (202) 672-5404

Facsímil Nº (202) 672-5399

Teleprinter Nº

Nº de registro del solicitante, con la oficina 29,788

☐ 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.

3T9

318

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*).

JOHANSSON, Martin
c/o AstraZeneca R & D Headquartes
Global Intelectual 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

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*).

MINIDIS, Alexander
c/o AstraZeneca R & D Headquartes
Global Intelectual 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

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, Karin
c/o AstraZeneca R & D Headquartes
Global Intelectual 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

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 Headquartes
Global Intelectual 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.**

Hoja Nº 3

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*).

MCLEOD, Donald
c/o NPS Pharmaceuticals, Inc.
383 Colorow Drive
Salt Lake Coty, UT 84108
Estados Unidos de América

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: 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

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, Louise
c/o NPS Allelix 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*)

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
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*).

O'BRIEN, Anne
c/o NPS Allelix 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*)

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

☒ **Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación.**

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*).

SLASSI, Abdelmalik
c/o NPS Allelix 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*)

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*).

XIN, Tao
10 Comoq Avenue
Woodbridge
Ontrio 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*).

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 Nº....." (indicar el número del campo) y suministrar la información de la misma manera que la requerida 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 Nº III" e indicar, para cada persona adicional, el mismo tipo de información que la requerida en el Campo Nº 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 Nº II o en cualquier Subcampo del campo Nº III está marcada la indicación "los estados indicados en el campo suplementario": en este caso, escribir "Continuación de campo Nº II" o "Continuación del campo Nº III" o "Continuación de los campos Nº II y Nº 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, Eurasiática, Europea u OAPI), los fines por los cuales la persona nombrada es solicitante.*

(iii) *Si en el campo Nº II o en cualquier Subcampo del campo Nº 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 Nº II" o "Continuación del campo Nº III" o "Continuación de los campos Nº II y Nº 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, Eurasiática, 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 Nº IV: en tal caso, escribir "Continuación de campo Nº IV" e indicar, para cada uno de los otros agentes, el mismo tipo de información que la requerida en el campo Nº IV;*

(v) *Si en el campo Nº VI existen más de tres solicitudes anteriores cuya prioridad es reclamada: en tal caso, escribir "Continuación del campo Nº VI" e indicar, para cada solicitud adicional anterior, el mismo tipo de información que la requerida en el campo Nº VI.*

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)).*

Continuación del campo Nº 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 I. SCHWAAB
HOWARD N. SHIPLEY
MICHELE M. SIMKIN
HAROLD C. WEGNER

Campo Nº 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 caso del efecto, bajo la ley nacional, de una solicitud nacional anterior para la cual se reivindica la prioridad. Ver las notas del campo Nº V para las consecuencias de las prescripciones de tal ley nacional en este y otros países.)

Campo Nº VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Por este medio se reivindica la prioridad de la(s) siguiente(s) solicitude(s):

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
Ítem (1) *18 de febrero de 2004 (18-02-2004)*	*60/545,291*	*US*		
Ítem (2)				
Ítem (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 ítems ☐ Ítem (1) ☐ Ítem (2) ☐ Ítem (3) ☐ Ítem (4) ☐ Ítem (5) ☐ otros, ver campo suplementario

* *Cuando la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, indicar en el campo suplementario a lo menos un país partícipe 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 Nº 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 Nº 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 Nº VIII(i)	Declaración sobre la identidad del inventor	:
☐	Campo Nº VIII(ii)	Declaración sobre el carácter del solicitante y la fecha de presentación internacional a aplicar para el otorgamiento de la patente	:
☐	Campo Nº 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 Nº VIII(iv)	Declaración sobre actividad inventiva (solo para los propósitos de designación de US)	:
☐	Campo Nº VIII(v)	Declaración sobre revelaciones no perjudiciales o excepciones por falta de novedad	:

Campo Nº IX Listado de verificación; Lengua de presentación

Esta solicitud internacional contiene:		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)*:	Cantidad de ítem
a) en forma de papel, la siguiente cantidad de hojas			
Solicitud (*incluyendo hojas de declaración*	: 7	1. ☒ Hoja de cálculo de tasas	: 1
Descripción (*excluyendo listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos*)	: 104	2. ☐ Poder separado original del agente 3. ☐ Poder general original del agente	: :
Reivindicaciones	: 9	4. ☒ Copia del poder general del agente, Nº de referencia si existe:	1 :
Resumen	: 1	5. ☐ Declaración explicando la falta de firma	:
Ilustraciones	: 0	6. ☐ Documento(s) de prioridad identificado(s) en el campo: VI como ítem:.....	:
Subtotal cantidad de hojas	: 121	7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma):	:
Protocolo de secuencias	:	8. ☐ Indicaciones separadas concernientes a organismos u otro material biológico depositados	:
Tablas relacionadas	:	9. ☐ Listados de secuencias en forma legible por computadora *(indicar tipo y cantidad de soportes)*	
(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)		(i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 13*ter* (y no como parte de la solicitud internacional)	
Total cantidad de hojas	: 121	(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 13*ter*	:
b) ☐ Solo en forma legible por computadora (Sección 80(a)(i))		(iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con los listados de secuencias mencionados en la columna izquierda	
(i) ☐ Protocolo de secuencias		10. ☐ Tablas en forma legible por computadora relacionadas con los listados de secuencias *(indicar tipo y cantidad De soportes)*	
(ii) ☐ Tablas relacionadas		(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)	:
c) ☐ También en forma legible por computadora (Sección 80(a)(ii))		(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*)	:
(i) ☐ Protocolo de secuencias		(iii) ☐ junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con las tablas mencionadas en la columna izquierda	:
(ii) ☐ Tablas relacionadas		11. ☒ Otros *(especificar)*: Tarjeta postal, escrito de envío y cheque	: 3
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)			
Figura de las ilustraciones que pueden acompañar el resumen		Lengua de presentación de la Solicitud internacional	Inglés

Campo Nº 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 ☐ Recibidas ☐ No recibidas
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:	

325
324

Esta hoja no forma parte y no está considerada como hoja de la solicitud internacional

PCT

HOJA DE CÁLCUL DE TASAS

Anexo de la solicitud

—Para uso exclusivo de la oficina receptora—

Solicitud Internacional Nº

Sello fechador de la oficina receptora

Referencia de presentación del solicitante o del agente: 085747-0474

Solicitante: ASTRAZENECA AB et al.

CÁLCULO DE LAS TASAS PRESCRIPTAS

1. TASA DE TRANSMISIÓN ..... $ 300.00 T
2. TASA DE BÚSQUEDA ..... $ 1,920.00 S

Búsqueda Internacional llevada a cabo por EP

(Si dos o más organismos de búsqueda internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, indicar el nombre del organismo que es seleccionado para llevar a cabo la búsqueda internacional)

3. TASA INTERNACIONAL DE PRESENTACIÓN

Donde se aplican los ítem (b) y/o (c) del campo Nº IX, ingresar subtotal cantidad de hojas
Donde no se aplican los ítem (b) y (c) del campo Nº IX, ingresar total cantidad de hojas

La Solicitud Internacional comprende 121 hojas

I1 Primeras 30 hojas ..... $ 1,134.00 I1

I2 91 (Cantidad de hojas excedentes de 30) x $ 12.00 (Tasa por hoja) = $ 1,092.00 I2

I3 Componente adicional (solo si los listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos están presentados en forma legible por computadora, según la sección 801(a)(I), o ambos en tal forma y en papel, según la sección 801(a)(II)

x _____ (Tasa por hoja) = _____ I3

Sumar montos de I1, I2, I3 e ingresar tal suma en I ... $ 2,226.00 I

(Los solicitantes de ciertos estados tienen derecho a una reducción del 75 % de la tasa internacional. Cuando el solicitante tiene (o todos los solicitantes tienen) este derecho, el total a ser ingresado en I es el 25 % de la suma de los montos ingresados en B y D.)

4. TASA POR DOCUMENTO DE PRIORIDAD *(si corresponde)* 20.00 P

5. TOTAL DE TASAS A PAGAR
Sumar montos de T, S, I y P e ingresar tal suma en TOTAL

4,466.00
TOTAL

☐ Las tasas de designación aún están sin pagar

FORMA DE PAGO

☒ Autorización para debitar en cuenta (ver abajo) ☐ Giro bancario ☐ Efectivo ☐ Cupones

☒ Cheque ☐ Giro bancario ☐ Estampillas fiscales ☐ Otros *(especificar)*

AUTORIZACIÓN PARA DEBITAR (O ACREDITAR) EN CUENTA BANCARIA

Esta forma de pago no está disponible en todas las oficinas Receptoras

Oficina receptora: RO/ US

☐ Autorización para debitar el total de las tasas indicadas Arriba

Cuenta bancaria Nº: 19-0741

☒ *(Este casillero solo debe marcarse si los permiten las condiciones para cuenta bancaria de la oficina receptora)* Autorización para debitar cualquier déficit o acreditar cualquier sobrepago del total de las tasas indicadas arriba

Fecha:

Nombre: Stephen A. Bent (Reg. Nº 29,768)

☐ Autorización para debitar la tasa para el documento de Prioridad

Firma: *(Firmado)*

002.1344997.1

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

BENT, Stephen, A.
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
08 April 2005 (08.04.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
085747-0474	PCT/US2005/005217

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)
JOHANSSON, Martin 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	:	17 March 2005 (17.03.2005)
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

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Authorized officer:
Marek LASKOWSKI (Fax 338-71-30)

Telephone No. (41-22) 338 8152

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 08 April 2005 (08.04.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 085747-0474	International application No. PCT/US2005/005217

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:

[X] time limits for entry into the national phase - see updated Important Information (as of April 2002)

[X] requirements regarding priority documents (if applicable)

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

ANNEX TO FORM PCT/IB/301

International application No.
PCT/US2005/005217

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 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume 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 16 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 16-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 16-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 16-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)).

3-29

328

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Notificación de Recepción de Copia Registrada

(Regla PCT 24.2(a))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:

BENT, Stephen A.
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
Estados Unidos de América

Fecha de envío (día/mes/año):	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
08 de abril de 2005 (08.04.2005)	
Referencia del solicitante o del agente:	Solicitud Internacional Nº:
085747-0474	*PCT/US 2005/005217*

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)
JOHANSSON, Martin 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 — *17 de marzo de 2005 (17.03.2005)*

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, GQ, 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 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: *Marek LASKOWSKI (Fax: 338 71.30)*
Facsímil Nº: (41-22) 338.71.30	Teléfono Nº: *(41 22) 338 8152*

B50

329

Continuación de formulario PCT/IB/301

NOTIFICACIÓN DE RECEPCIÓN DE COPIA REGISTRADA

Fecha de envío (*día/mes/año*) *083 de abril de 2005 (08.04.2005)*	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
Referencia del solicitante o del agente: *085747-0474*	Solicitud Internacional Nº: *PCT/US 2005/005217*

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.

ANEXO DEL FORMULARIO PCT/IB/301

Solicitud Internacional Nº:
PCT/US 2005/005217

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 prescripto 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 Nº 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 continuadamente, 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). Finamente, 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).

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 del 16 meses a partir de la fechas de prioridad, estableciendo que todo documentos 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 termino 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.

332
331

PCT/US2005/005217

PATENT COOPERATION TRE Y

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

docket Int'l

To:

DUFF, Melkie, Andrew
Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP
8110 Gatehouse Road, Suite 500 East
P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	
01 September 2005 (01.09.2005)	
Applicant's or agent's file reference ~~895747-0474~~ 5999-0511 (WO)	IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/US2005/005217	International 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 2005/080356

☐ 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 9/12/2005

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Facsimile No. +41 22 338 71 30

Form PCT/IB/311 (January 2004)

333
332

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2005/080356
PCT/US2005/005217

From the INTERNATIONAL BUREAU

5999-0511

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

"REVIEWED BY DOCKETING" 6/28/06

DUFF, Matilde, Andrew
Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP
8110 Gatehouse Road, Suite 500 East
P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	
22 June 2006 (22.06.2006)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTICE
085747-0474	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2005/005217	17 February 2005 (17.02.2005)	18 February 2004 (18.02.2004)

Applicant

ASTRAZENECA AB et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
01 September 2005 (01.09.2005)

   AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, PG, RU, SY, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated or elected Office(s) listed above, 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.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 71 30

Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notices) (January 2004)

PATENT COOPERATION TREA. .

PCT/US05/005217

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BENT, Stephen, A.
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 14 April 2005 (14.04.2005)	
Applicant's or agent's file reference 085747-0474	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US05/005217	International 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(e) 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(e) 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)	60/545,291	US	17 March 2005 (17.03.2005)

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

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer
Olalz Alicia

Facsimile No. +41 22 338 71 30
Telephone No. +41 22 338 9288

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.
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* *085747-0474*	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
Solicitud Internacional Nº: *PCT/US 2005/005217*	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: *ASTRAAZENECA AB et al.*	

1. Por medio de este formulario, 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 reclamda. 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).

2. (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.

3. (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) (si documento de 'prioridad fue recibido después del plazo prescripto en laregla 17.1(a) o el requerimiento de preparar y tranamitir 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 acordanza con la regla 17.1(a) o (b), el Organismo Internacional no tranamitirá un 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.

Fecha de Prioridad	Solicitud de Prioridad	País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT	Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad
18 de febrero de 2004 (18.02.2004)	*60/545,291*	*US*	*17 de marzo de 2005 (17.03.2005)*

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

Facsimil Nº: (41-22) 740 14 35

Funcionario autorizado:

Alaiz Alicia
Facsimil Nº +41 22 338 71.30
Teléfono Nº: *+41-22 338 82 68*

336
335

RECEIVED
AUG 10 2005
B.S.K.B., LLP

PCT/US2005/005217

PATENT COOPERATION TREATY

3999-0511PWO

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

DUFF, Meikle, Andrew
Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP
8110 Gatehouse Road, Suite 500 East
P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
United States of America

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
01 August 2005 (01.08.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
085747-0474	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2005/005217	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
BENT, Stephen, A. Washington Harbour 3000 K Street, NW, Suite 500 Washington, DC 20007-5143 United States of America		
	Telephone No. 202-672-5404	
	Facsimile No. 202-672-5399	
	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	State of Nationality	State of Residence
DUFF, Meikle, Andrew Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP 8110 Gatehouse Road, Suite 500 East P.O. Box 747 Falls Church, VA 22040-0747 United States of America		
	Telephone No. 703-205-8000	
	Facsimile No. 703-205-8050	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:
☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☒ other: BENT, Stephen, A

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Junko TAKEUCHI (Fax: 338 71 30)
Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Telephone No. (41-22) 338 8448

337

336

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-077652- -00000-0000
Fec: 2006-08-08 16:52:13 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYB
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 337

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 59,953
FECHA : AGOSTO 8 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51163131	08/08/2006	1,389,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

337

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radi: 06-077652- -00000-0000
Fec: 2006-08-08 16:52:13 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTES/MI
Eve: 375 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 337

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION PCT

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 fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que 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 AGOSTO 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
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radi: 06-077652- -00000-0000
Fec.: 2006-08-08 16:52:13 Dep. 2000 NUECREACIONES
Tes. 11 PATENTEIYB
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 337

1/337
338

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 18-05-06

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capitulo I. ☐ Capitulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **ASTRAZENECA AB y NPS PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 1. SE – 151 85 Södertälje, Suecia 2. 383 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108 Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: SE– 15185 Södertälje, Suecia y Utah 84108 Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Suecia y Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11a No. 94-78 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual Número 2.930.616 TP 2698
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: JOHANSSON Martin Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquartes, Global Intellectual Property Nacionalidad o Domicilio: SE – 151 85 Södertälje, Suecia Ver folio 2	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/005217 Fecha Febrero 17 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/080356 A1 Fecha Septiembre 1 de 2005

⑥ **Titulo (54)** COMPUESTOS DE TETRAZOL Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 257/04

PRIORIDAD:	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Febrero 18, 2004	60/545,291

339

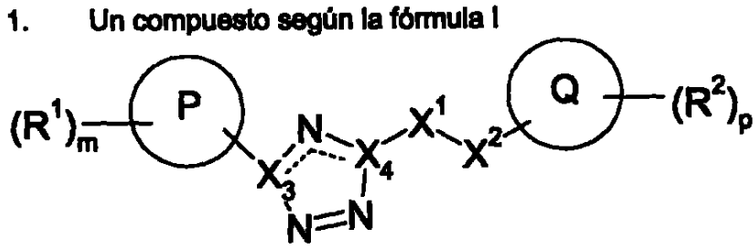
Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
MINIDIS Alexander	c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property	S-151 85 Södertälje, Suecia
STAAF Karin	c/o AstraZeneca R & Headquarters Global Intellectual Property	S-151 85 Södertälje, Suecia
WENSBO David	c/o AstraZeneca R & Headquarters Global Intellectual Property	S-151 85 Södertälje, Suecia
MCLEOD Donald	c/o NPS Pharmaceuticals, Inc. 383 Colorow Drive	Salt Lake City, UT 84108, USA
EDWARDS Louise	c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive, Mississauga	Ontario L4V 1V7, Canadá
ISAAC Methvin	c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive, Mississauga	Ontario L4V 1V7, Canadá
O'BRIEN Anne	c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga	Ontario L4V 1V7, Canadá
SLASSI Abdelmalik	c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga	Ontario L4V 1V7, Canadá
XIN Tao	10 Comoq Av., Woodbridge,	Ontario L4H 2B7, Canadá

29.
340

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I



en donde

X_3 y X_4 se seleccionan entre N y C, de modo que cuando X_3 es N, X_4 es C y cuando X_3 es C, X_4 es N;

P se selecciona entre arilo y heteroarilo;

si m = 1 entonces R^1 se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P en una meta-posición del anillo P respecto del punto de unión de P a X^3, y si m = 2 entonces R^1 se une a P via carbón átomos en el anillo P en las posiciones 2 y 5 del anillo P;

R^1 se selecciona entre el grupo formado por hidroxi, halo, nitro, C_{1-6}alquilhalo, OC_{1-6}alquilhalo, C_{1-6}alquilo, OC_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, OC_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, OC_{2-6}alquinilo, C_{0-6}alquilC_{3-6}cicloalquilo, OC_{0-6}alquilC_{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}alquilOR^5, OC_{2-6}alquilOR^5, C_{1-6}alquil$(CO)R^5$, OC_{1-6}alquil$(CO)R^5$, C_{0-6}alquilCO_2R^5, OC_{1-6}alquilCO_2R^5, C_{0-6}alquilciano, OC_{2-6}alquilciano, C_{0-6}alquilNR^5R^6, OC_{2-6}alquilNR^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}alquilSR^5, OC_{2-6}alquilSR^5, C_{0-6}alquil$(SO)R^5$, OC_{2-6}alquil$(SO)R^5$, C_{0-6}alquilSO_2R^5, OC_{2-6}alquilSO_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-}

$_{6}$alquilNR^5(SO$_2$)NR^{5}R^6, OC$_{2-6}$alquilNR^5(SO$_2$)NR^{5}R^6, (CO)NR^{5}R^6, O(CO)NR^{5}R^6, NR^{5}OR^6, C$_{0-6}$alquilNR^5(CO)OR^6, OC$_{2-6}$alquilNR^5(CO)OR^6, SO$_3$R^5 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

X^1 se selecciona entre el grupo formado por C$_{2-3}$alquilo, C$_{2-3}$alquenilo, NR^3, O, S, CR^{3}R^4, SO, SO$_2$

X^2 se selecciona entre el grupo formado por un enlace, CR^{3}R^4, O, S, NR^3, SO, SO$_2$

R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, hidroxi, C$_{1-6}$alquilo, C$_{0-6}$alquilciano, oxo, =NR^5, =NOR^5, C$_{1-4}$alquilhalo, halo, C$_{1-4}$alquilC$_{3-7}$cicloalquilo, C$_{3-7}$cicloalquilo , O(CO)C$_{1-4}$alquilo, (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$_{1-4}$alquilOR^5 y C$_{0-4}$alquilNR^{5}R^6;

Q es ya sea seleccionado entre triazol, piperazina, y imidazol, o bien Q es cualquier otro anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y está fusionado a un anillo triazol;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidroxi, C$_{0-6}$alquilciano, =NR^5, =O, =NOR^5, C$_{1-4}$alquilhalo, halo, C$_{1-6}$alquilo, C$_{3-6}$cicloalquilo, C$_{0-6}$alquilarilo, C$_{0-6}$alquilheteroarilo, C$_{0-6}$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(SO$_2$)C$_{0-4}$alquilo, (SO)C$_{0-4}$alquilo, (SO$_2$)C$_{0-4}$alquilo, C$_{1-4}$alquilOR^5, C$_{0-4}$alquilNR^{5}R^6 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos

339
342

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS

REFERENCIA	Radicación No.	6 77652
	Solicitud internacional	US2005/005217
	Fecha inicio fase nacional	18/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11118

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 Unica 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
adpal