

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-77678

54. TÍTULO COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU USO COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO META-
BOTRÓPICO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AD Y NPS PHARMACEUTICALS
INC.

DOMICILIO SUECIA Y ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTÁ, D. C., 8 DE AGOSTO DE 2006

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.



Capítulo I.



Capítulo 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, UT 84108,
E.E.U.U

Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Estados Unidos
de América.

Lugar de Constitución: Suecia y Estados Unidos de
América.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra 11 A No 94 - 76 of 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual

Número: 2930616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: EDWARDS, LOUISE

Dirección NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga.

Nacionalidad o Domicilio: Ontario L4V 1V7, Canadá.

Ver folio 2

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/005200

Fecha: 17 de Febrero de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/ 080379 A1

Fecha : 1 de Septiembre de 2005

⑤ Título (54) Compuestos de Triazol y su uso como antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico

⑦ Clasificación Internacional ()

PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Estados Unidos de
América

18 de Febrero de
2004

60/545,289

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

①

ANEXOS

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

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATINO LEYVA

FIRMA: [Signature]

C.C. 2930616 de Bogotá.

T.P. 2698

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

✓
2

INVENTORES CON DIRECCIÓN Y DOMICILIO

Nombre: ISAAC, Methvin

Dirección: c/o NPS Allelix Corp., 6850 Coreway Drive, Mississauga

Domicilio: Ontario L4V 1V7, Canadá.

Nombre: JOHANSSON, Martin

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property

Domicilio: S – 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: MALMBERG, Johan

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property.

Domicilio: S – 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: MINIDIS, Alexander

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property.

Domicilio: S – 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: STAAF, Karin

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property.

Domicilio: S – 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: SLASSI, Abdelmalik

Dirección: c/o NPS Allelix Corp., 6850 Coreway Drive, Mississauga.

Domicilio: Ontario L4V 1V7, Canadá.

Nombre: WENSBO, David

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property.

Domicilio: S – 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: XIN, Tao

Dirección: c/o NPS Allelix Corp., 101 College St., 8th fl..

Domicilio: Toronto, Ontario M5G 1L8, Canadá.

Nombre: STEFANAC, Tomislav

Dirección: c/o NPS Allelix Corp., 101 College St., 8th fl..

Domicilio: Toronto, Ontario M5G 1L8, Canadá.

3.
3

OTROS DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

Copia de la solicitud tal como fue solicitada y publicada bajo No. WO2005/080379 A1 y su traducción al español.

Copia de la solicitud PCT

Copia Formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación o transmisión del documento de prioridad.

Copia Formulario PCT/IB/301 correspondiente a la notificación de recibo de la copia de archivo y su traducción al español.

Copia Formulario PCT/ISA/210-220 correspondiente al informe de búsqueda internacional y su traducción al español.

Copia Formulario PCT/ISA/237 correspondiente a la notificación escrita de la oficina Internacional de Búsqueda y su traducción al español.

Copia formulario PCT/IB/306 correspondiente a la notificación de un registro de cambio agregando dos inventores

(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 2005/080379 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/14,
413/14, A61K 31/4439, A61P 25/00, 29/00, 1/00

WENSBO, David [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/005200

(74) Agents: BENT, Stephen, A. et al.; Foley & Lardner LLP, Washington Harbour, 3000 K Street, NW, Suite 500, Washington, DC 20007-5143 (US).

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

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AB, 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.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/545,289 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 Colow Drive, Salt Lake City, UT 84108 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EDWARDS, Louise [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). ISAAC, Mathvin [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA). JOHANSSON, Martin [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE). MALMBERG, Johan [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). SLASSI, Abdelmalik [CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga, Ontario L4V 1V7 (CA).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

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

(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula (I), wherein P, Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, R¹, R², R³, m, n, and p are as defined as in formula (I), or salts, or hydrates thereof, processes for their preparation and new intermediates used in the preparation thereof, pharmaceutical compositions containing said compounds and to the use of said compounds in therapy, especially for the treatment of mGluR5 receptor mediated disorders, and for the treatment of neurological disorders, psychiatric disorders, gastrointestinal disorders and pain disorders.

5 8

**TRIAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS METABOTROPIC
GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS**
FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a new class of compounds, to pharmaceutical compositions containing said compounds and to the use of said compounds in therapy. The present invention further relates to processes for the preparation of said compounds and to new intermediates used in the preparation thereof.

10 **BACKGROUND OF THE INVENTION**

Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system (CNS). Glutamate produces its effects on central neurons by binding to and thereby
15 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
20 activate a variety of intracellular second messenger systems following the binding of glutamate. Activation of mGluRs in intact mammalian neurons elicits one or more of the following responses: activation of phospholipase C; increases in phosphoinositide (PI) hydrolysis; intracellular calcium release; activation of phospholipase D; activation or inhibition of adenylyl cyclase; increases or decreases in the formation of cyclic adenosine
25 monophosphate (cAMP); activation of guanylyl cyclase; increases in the formation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP); activation of phospholipase A₂; increases in arachidonic acid release; and increases or decreases in the activity of voltage- and ligand-gated ion channels. Schoepp *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439 (1994), Pin *et al.*, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Bordi and
30 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. Møller *et al.*, *Neuroreport* 4: 879 (1993), Bordini 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, Knöpfel *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*
 5 *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
 10 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.

15 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.

20 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 "G.I. reflux".

25 Gastro-esophageal reflux disease (GERD) is the most prevalent upper gastrointestinal tract disease. Current pharmacotherapy aims at reducing gastric acid secretion, or at neutralizing acid in the esophagus. The major mechanism behind G.I. reflux has been considered to depend on a hypotonic lower esophageal sphincter. However, e.g. *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 19, pp. 517-535, has shown that most reflux episodes occur
 30 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.*

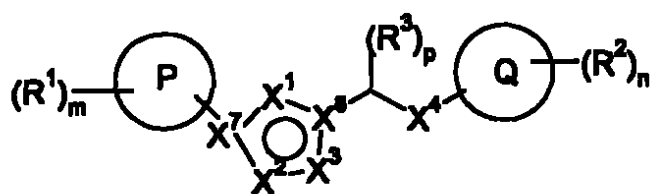
The wording "G.I. reflux" is herein defined as fluid from the stomach being able to pass into the esophagus, since the mechanical barrier is temporarily lost at such times.

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



Formula I

wherein,

P is selected from aryl and heteroaryl

R¹ is attached to P via a carbon atom on ring P and is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, C₁₋₆alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, OC₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, OC₂₋₆alkynyl, C₀₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl, OC₀₋₆alkylC₃₋

5 cycloalkyl, C₀₋₆alkylaryl, OC₀₋₆alkylaryl, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁₋₆alkylOR⁵, OC₂₋₆alkylOR⁵, C₁₋₆alkyl(CO)R⁵, OC₁₋₆alkyl(CO)R⁵, C₀₋₆alkylCO₂R⁵, OC₁₋₆alkylCO₂R⁵, C₀₋₆alkylcyano, OC₂₋₆alkylcyano, C₀₋₆alkylNR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵R⁶, C₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylSR⁵, OC₂₋₆alkylSR⁵, C₀₋₆alkyl(SO)R⁵, OC₂₋₆alkyl(SO)R⁵, C₀₋₆alkylSO₂R⁵, OC₂₋₆alkylSO₂R⁵, C₀₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ and a
10 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R⁵ and R⁶ are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl and aryl;

15 X¹, X², and X³, are independently selected from the group consisting of CR⁴, N, O and S; wherein at least one of X¹, X², and X³ is not N;

X⁷ and X⁸ are selected from the group consisting of C and N such that when X⁷ is N, X⁸ is C, and when X⁷ is C, X⁸ is N;

R⁴ is selected from the group consisting of H, =O, C₁₋₆alkyl, OH;

X⁴ is selected from the group consisting of CR⁷R⁸, NR⁷, O, S, SO, and SO₂;

20 R⁷ and R⁸ are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl and aryl;

R³ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆alkyl, hydroxy, C₀₋₆alkylcyano, oxo, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alkylhalo, halo, C₃₋₇cycloalkyl, O(CO)C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl(SO)C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl(SO₂)C₀₋₄alkyl, (SO)C₀₋₄alkyl, (SO₂)C₀₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylOR⁵ and C₀₋₄alkylNR⁵R⁶;
25

R³ can optionally bond to the ring Q to form a fused cyclic group;

R⁷ or R⁸ can optionally bond to R³ or to the ring Q to form a cyclic or a fused cyclic group respectively;

ring Q has 5- to 7-members and may be cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl;

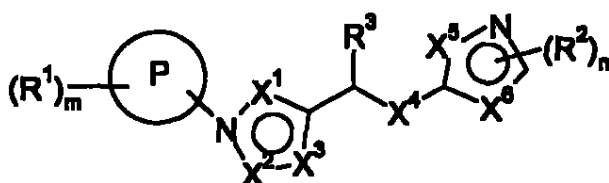
30 R² is selected from the group consisting of hydroxy, C₀₋₆alkylcyano, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alkylhalo, halo, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₀₋₆alkylaryl, C₀₋₆alkylheteroaryl, C₀₋₆alkylcycloalkyl, C₀₋₆alkylheterocycloalkyl, OC₁₋₄alkyl, OC₀₋₆alkylaryl, O(CO)C₁₋₄alkyl, (CO)OC₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkyl(S)C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl(SO)C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl(SO₂)C₀₋₄alkyl, (SO)C₀₋₄alkyl, (SO₂)C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkylOR⁵, C₀₋

alkyl⁵NR⁶ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from C, N, O and S, which ring may optionally be fused with a 5- or 6-membered ring containing 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;
 5 wherein any C₁₋₆alkyl, aryl or heteroaryl defined under R¹, R² and R³ may be substituted by one or more A;

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

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

In another aspect of the invention there is provided a compound of Formula II



25 Formula II

wherein,

P is selected from aryl and heteroaryl;
 R¹ is attached to P via a carbon atom on ring P and is selected from the group consisting of
 30 hydrogen, hydroxy, halo, nitro, C₁₋₆alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, OC₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, OC₂₋₆alkynyl, C₀₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl, OC₀₋₆alkylC₃₋

- cycloalkyl, C₀₋₆alkylaryl, OC₀₋₆alkylaryl, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁₋₆alkylOR⁵, OC₂₋₆alkylOR⁵, C₁₋₆alkyl(CO)R⁵, OC₁₋₆alkyl(CO)R⁵, C₀₋₆alkylCO₂R⁵, OC₁₋₆alkylCO₂R⁵, C₀₋₆alkylcyano, OC₂₋₆alkylcyano, C₀₋₆alkylNR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵R⁶, C₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylSR⁵, OC₂₋₆alkylSR⁵, C₀₋₆alkyl(SO)R⁵, OC₂₋₆alkyl(SO)R⁵, C₀₋₆alkylSO₂R⁵, OC₂₋₆alkylSO₂R⁵, C₀₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶; (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ and a
- 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;
- R⁵ and R⁶ are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl and aryl;
- X¹ and X² are independently selected from the group consisting of CR⁴, and N;
- X³ is selected from the group consisting of CR⁴, N, and O; wherein at least one of X¹ X² and X³ is not N;
- R⁴ is selected from the group consisting of H, =O, C₁₋₆alkyl, OH;
- R³ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆alkyl, hydroxy, C₀₋₆alkylcyano, oxo, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alkylhalo, halo, C₃₋₇cycloalkyl, O(CO)C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl(SO)C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl(SO₂)C₀₋₄alkyl, (SO)C₀₋₄alkyl, (SO₂)C₀₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylOR⁵ and C₀₋₄alkylNR⁵R⁶;
- X⁴ is selected from the group consisting of CR⁷R⁸, NR⁷, O, S, SO, and SO₂;
- R⁷ and R⁸ are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl and aryl;
- X⁵ and X⁶ are independently selected from the group consisting of C, N, O and S;
- R² is selected from the group consisting of hydroxy, C₀₋₆alkylcyano, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alkylhalo, halo, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₀₋₆alkylaryl, C₀₋₆alkylheteroaryl, C₀₋₆alkylcycloalkyl, C₀₋₆alkylheterocycloalkyl, OC₁₋₄alkyl, OC₀₋₆alkylaryl, O(CO)C₁₋₄alkyl, (CO)OC₁₋₄alkyl, C₀₋₄alkyl(S)C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl(SO)C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl(SO₂)C₀₋₄alkyl, (SO)C₀₋₄alkyl, (SO₂)C₀₋₄alkyl, C₁₋₄alkylOR⁵, C₀₋₄alkylNR⁵R⁶ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from C, N, O and S, and wherein said ring may be substituted by one or more A; and any C₁₋₆alkyl, aryl or heteroaryl defined under R¹, R² and R³ may be substituted by one or more A;

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

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

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

p is selected from 1 and 2; and

15 a salts or hydrates thereof,

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

20

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

25

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

30

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

WO 2005/080379**PCT/US2005/005200**

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

5

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

X
14

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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

5

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

10

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.

15

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

20

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

25

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

30

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

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

15

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

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

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

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

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

- 30 In this specification, unless stated otherwise, the term "heteroaryl" refers to an optionally substituted monocyclic or bicyclic unsaturated, ring system containing at least one heteroatom selected independently from N, O or S. Examples of "heteroaryl" may be, but are not limited to thiophene, thienyl, pyridyl, thiazolyl, furyl, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolonyl, oxazolonyl,

✓
16

thiazolonyl, tetrazolyl and thiadiazolyl, benzoimidazolyl, benzooxazolyl, tetrahydrotriazolopyridyl, tetrahydrotriazolopyrimidinyl, benzofuryl, indolyl, isoindolyl, pyridonyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, imidazopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyridyl, imidazopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl and purinyl.

5

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

10

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.

15

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.

25

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.

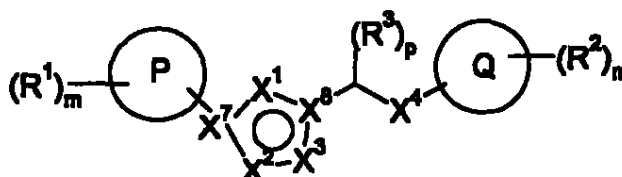
30

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

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

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

One embodiment of the invention relates to compounds of Formula I



Formula I

wherein,

P is selected from aryl and heteroaryl

R¹ is attached to P via a carbon atom on ring P and is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, C₁₋₆alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, OC₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, OC₂₋₆alkynyl, C₀₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl, OC₀₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl, C₀₋₆alkylaryl, OC₀₋₆alkylaryl, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁₋₆alkylOR⁵, OC₂₋₆alkylOR⁵, C₁₋₆alkyl(CO)R⁵, OC₁₋₆alkyl(CO)R⁵, C₀₋₆alkyl(CO₂R⁵), OC₁₋₆alkyl(CO₂R⁵), C₀₋₆alkylcyano, OC₂₋₆alkylcyano, C₀₋₆alkylNR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵R⁶, C₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylSR⁵, OC₂₋₆alkylSR⁵, C₀₋₆alkyl(SO)R⁵, OC₂₋₆alkyl(SO)R⁵, C₀₋₆alkylSO₂R⁵, OC₂₋₆alkylSO₂R⁵, C₀₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R⁵ and R⁶ are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl and aryl;

X¹, X², and X³, are independently selected from the group consisting of CR⁴, N, O and S; wherein at least one of X¹, X², and X³ is not N;

X⁷ and X⁸ are selected from the group consisting of C and N such that when X⁷ is N, X⁸ is C and when X⁷ is C, X⁸ is N;

R^4 is selected from the group consisting of H, =O, C_{1-6} alkyl, OH;

X^4 is selected from the group consisting of CR^7R^8 , NR^7 , O, S, SO, and SO_2 ;

R^7 and R^8 are independently selected from a group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl and aryl;

5 R^3 is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, hydroxy, C_{0-6} alkylcyano, oxo, = NR^5 , = NOR^5 , C_{1-4} alkylhalo, halo, C_{3-7} cycloalkyl, $O(CO)C_{1-4}$ 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} alkylOR⁵ and C_{0-4} alkylNR⁵R⁶;

R^3 can optionally bond to the ring Q to form a fused cyclic group;

10 R^7 or R^8 can optionally bond to R^3 or to the ring Q to form a cyclic or a fused cyclic group respectively;

ring Q has 5- to 7-members and may be carbocyclic, heterocyclic, aryl heteroaryl;

R^2 is selected from the group consisting of hydroxy, C_{0-6} alkylcyano, = NR^5 , = 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} alkylOR⁵, C_{0-4} alkylNR⁵R⁶ 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-
15
20 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;

wherein 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;

25 A is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, oxo, C_{0-6} alkylcyano, C_{0-4} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylhalo, OC_{1-6} alkylhalo, C_{2-6} alkenyl, C_{0-3} alkylaryl, C_{0-6} alkylOR⁵, OC_{2-6} alkylOR⁵, C_{1-6} alkylSR⁵, OC_{2-6} alkylSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC_{2-6} alkylcyano, OC_{1-6} alkylCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC_{1-6} alkyl(CO)R⁵, C_{1-6} alkyl(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C_{1-6} alkylNR⁵R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵R⁶, C_{0-6} alkyl(CO)NR⁵R⁶,
30 OC_{1-6} alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkyl(SO_2)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkyl(SO_2)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(SO_2)R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(SO_2)R⁶, SO_3R^5 , C_{1-6} alkylNR⁵(SO_2)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkyl(SO_2)R⁵, C_{0-6} alkyl(SO_2)R⁵, C_{0-6} alkyl(SO)R⁵, OC_{2-6} alkyl(SO)R⁵ and a 5- or 6-

membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

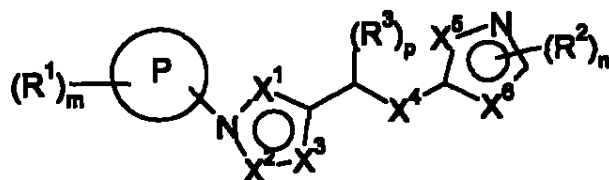
m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

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

p is selected from 1 and 2; and

a salt or hydrate thereof.

Another embodiment of the invention relates to compounds of Formula II



Formula II

wherein,

P is selected from aryl and heteroaryl;

R¹ is attached to P via a carbon atom on ring P and is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, C₁₋₆alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, OC₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, OC₂₋₆alkynyl, C₀₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl, OC₀₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl, C₀₋₆alkylaryl, OC₀₋₆alkylaryl, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁₋₆alkylOR⁵, OC₂₋₆alkylOR⁵, C₁₋₆alkyl(CO)R⁵, OC₁₋₆alkyl(CO)R⁵, C₀₋₆alkylCO₂R⁵, OC₁₋₆alkylCO₂R⁵, C₀₋₆alkylcyano, OC₂₋₆alkylcyano, C₀₋₆alkylNR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵R⁶, C₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylSR⁵, OC₂₋₆alkylSR⁵, C₀₋₆alkyl(SO)R⁵, OC₂₋₆alkyl(SO)R⁵, C₀₋₆alkylSO₂R⁵, OC₂₋₆alkylSO₂R⁵, C₀₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R⁵ and R⁶ are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl and aryl;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of CR⁴, and N;

X³ is selected from the group consisting of CR⁴, N, and O; wherein at least one of X¹ X² and X³ is not N;

R^4 is selected from the group consisting of H, =O, C_{1-6} alkyl, OH;

R^3 is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, hydroxy, C_{0-6} alkylcyano, oxo, =NR⁵, =NOR⁵, C_{1-4} alkylhalo, halo, C3-7cycloalkyl, O(CO) C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl(SO) C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkyl(SO₂) C_{0-4} alkyl, (SO) C_{0-4} alkyl, (SO₂) C_{0-4} alkyl, OC₁₋₄alkyl, C_{1-4} alkylOR⁵ and C_{0-4} alkylNR⁵R⁶;

X^4 is selected from the group consisting of CR⁷R⁸, NR⁷, O, S, SO, and SO₂;

R^7 and R^8 are independently selected from a group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C3-7cycloalkyl and aryl;

X^5 and X^6 are independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, C_{0-6} alkylcyano, =NR⁵, =NOR⁵, C_{1-4} alkylhalo, halo, C_{1-6} alkyl, C3-6cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, C_{0-6} alkylheteroaryl, C_{0-6} alkylcycloalkyl, C_{0-6} alkylheterocycloalkyl, OC₁₋₄alkyl, OC₀₋₆alkylaryl, O(CO) C_{1-4} alkyl, (CO)OC₁₋₄alkyl, C_{0-4} alkyl(S) C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkyl(SO) C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkyl(SO₂) C_{0-4} alkyl, (SO) C_{0-4} alkyl, (SO₂) C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkylOR⁵, C_{0-4} alkylNR⁵R⁶ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from C, N, O and S, and wherein said 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;

A is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, oxo, C_{0-6} alkylcyano, C_{0-4} alkylC3-6cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo, C₂₋₆alkenyl, C_{0-3} alkylaryl, C_{0-6} alkylOR⁵, OC₂₋₆alkylOR⁵, C_{1-6} alkylSR⁵, OC₂₋₆alkylSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆alkylcyano, OC₁₋₆alkylCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆alkyl(CO)R⁵, C_{1-6} alkyl(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C_{1-6} alkylNR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵R⁶, C_{0-6} alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, SO₂R⁵, C_{1-6} alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)R⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)R⁵, C_{0-6} alkyl(SO)R⁵, OC₂₋₆alkyl(SO)R⁵ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

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

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

p is selected from 1 and 2; and

and a salts or hydrates thereof,

Another embodiment the invention relates to the compounds:

3-(3-chlorophenyl)-5-{[(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

5 2-(3-chlorophenyl)-5-{1-[methyl(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)amino]ethyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

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

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

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

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

15 4-{5-[1-(3-Chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethoxy]-4-cyclopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

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

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

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

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

or a salt or hydrate thereof.

This invention relates to triazoles and other heterocyclic compounds of formulas I and II, having a variable P. In one embodiment of the invention P is selected from aryl and heteroaryl. In another embodiment P is aryl and in still another embodiment P is phenyl.

According to Formulas I and II, P can be substituted with 0 to 4 substituents R^1 . In one embodiment of the invention P has at least one substituent R^1 . In one embodiment of the invention P has one substituent R^1 . In a preferred embodiment, the substituent R^1 is at the meta position relative to X^7 . In another embodiment of the invention P has 2 substituents R^1 . In a preferred embodiment the substituents R^1 are in the 2-position (meta) and 5-position (ortho) to X^7 . In one embodiment of the invention R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, halo, nitro, C_{1-6} alkylhalo, OC_{1-6} alkylhalo, C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, OC_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, OC_{2-6} alkynyl, C_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, OC_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, OC_{0-6} alkylaryl, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} alkylOR⁵, OC_{2-6} alkylOR⁵, C_{1-6} alkyl(CO) R^5 , OC_{1-6} alkyl(CO) R^5 , C_{0-6} alkylCO₂ R^5 , OC_{1-6} alkylCO₂ R^5 , C_{0-6} alkylcyano, OC_{2-6} alkylcyano, C_{0-6} alkylNR⁵ R^6 , OC_{2-6} alkylNR⁵ R^6 , C_{1-6} alkyl(CO)NR⁵ R^6 , OC_{1-6} alkyl(CO)NR⁵ R^6 , C_{0-6} alkylNR⁵(CO) R^6 , OC_{2-6} alkylNR⁵(CO) R^6 , C_{0-6} alkylNR⁵(CO)NR⁵ R^6 , C_{0-6} alkylSR⁵, OC_{2-6} alkylSR⁵, C_{0-6} alkyl(SO) R^5 , OC_{2-6} alkyl(SO) R^5 , C_{0-6} alkylSO₂ R^5 , OC_{2-6} alkylSO₂ R^5 , C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁵ R^6 , OC_{2-6} alkyl(SO₂)NR⁵ R^6 , C_{0-6} alkylNR⁵(SO₂) R^6 , OC_{2-6} alkylNR⁵(SO₂) R^6 , C_{0-6} alkylNR⁵(SO₂)NR⁵ R^6 , OC_{2-6} alkylNR⁵(SO₂)NR⁵ R^6 , (CO)NR⁵ R^6 , O(CO)NR⁵ R^6 , NR⁵OR⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)OR⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(CO)OR⁶, SO₃ 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. In another embodiment of the invention R^1 is selected from halo, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, C_{0-6} alkylcyano. In another embodiment R^1 is selected from Cl, F, CN and methyl.

Embodiments of the invention include those wherein R^5 and R^6 are selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl and aryl.

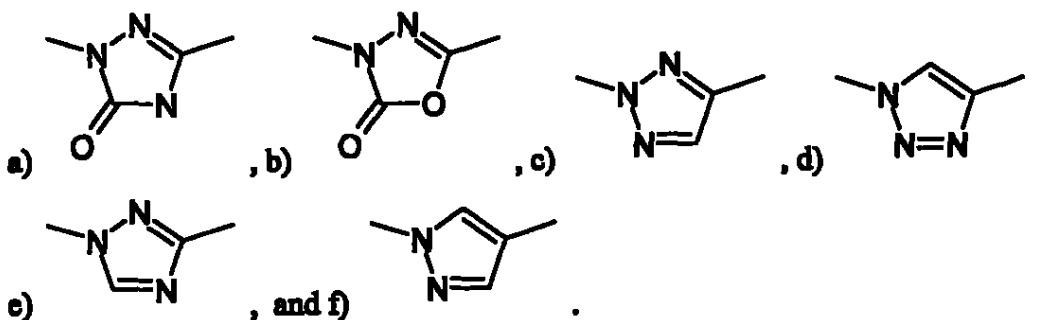
25

Formula I allows for variables X^7 and X^8 . In one embodiment of the invention X^7 and X^8 are selected from C and N, such that when X^7 is N, X^8 is C and when X^7 is C, X^8 is N.

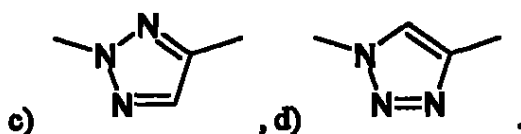
Formulas I and II provide variables X^1 , X^2 and X^3 . In one embodiment of the invention X^1 , X^2 and X^3 are independently selected from CR⁴, N, O and S such that at least one of X^1 , X^2 , and X^3 is not N. In another embodiment of the invention at least one of X^1 , X^2 and X^3 is not CR⁴. In another embodiment of the invention X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of CR⁴, and N, and X^3 is selected from the group consisting of CR⁴, N, and O such that at least one of X^1 , X^2 and X^3 is not N.

30

In still another embodiment of the invention X^1 , X^2 and X^3 are selected such that the ring that they form is one of:



In still a further embodiment of the invention X^1 , X^2 and X^3 are selected such that the ring that they form is one of:



When X^1 , X^2 or X^3 is CR^4 , the variable R^4 is selected from H, =O, C_{1-6} alkyl, OH. In particular embodiments R^4 is H, =O. In a preferred embodiment R^4 is H.

A linker group comprised of a carbon atom and a variable X^4 , joins the five membered ring containing variables X^1 , X^2 and X^3 to the ring Q. The carbon atom has one or two substituents R^3 which are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, hydroxy, C_0 -alkylcyano, oxo, =NR⁵, =NOR⁵, C_{1-4} alkylhalo, halo, C3-7cycloalkyl, O(CO) C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl(SO) C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkyl(SO₂) C_{0-4} alkyl, (SO) C_{0-4} alkyl, (SO₂) C_{0-4} alkyl, OC C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylOR⁵ and C_{0-4} alkylNR⁵R⁶. In a preferred embodiment R^3 is selected from the group consisting of H and C_{1-6} alkyl. Preferably R^3 is H or methyl.

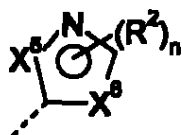
The variable X^4 is selected from CR^7R^8 , NR⁷, O, S, SO, and SO₂. In a particular embodiment X^4 is selected from CR^7R^8 , NR⁷, O, S. The variables R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C3-7cycloalkyl and aryl. In one embodiment R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl. In particular embodiments R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen and methyl.

In embodiments of the invention, R^3 can optionally bond to the ring Q, thereby forming a fused cyclic group.

In other embodiments of the invention R^7 or R^8 can optionally bond to R^3 to form a cyclic group.

In still other embodiments of the invention R^7 or R^8 can optionally bond to Q to form a fused cyclic group.

Formula 1 provides a ring Q, which contains 5- to 7-members and may be cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl. In particular embodiments of the invention the ring Q is a 5-membered ring. In more particular embodiments of the invention Q is a heteroaromatic ring. In still more particular embodiments of the invention Q is:



as shown in formula II.

As provided in formula II the ring contains two variables X^5 and X^6 . In embodiments of the invention X^5 and X^6 are independently selected from C, N, O and S. In one preferred embodiment of the invention X^5 and X^6 are both N. In another embodiment X^5 is C and X^6 is N. In still another preferred embodiment X^5 is N and X^6 is O.

Formulas I and II allow for 0 to 4 variables R^2 on the ring Q or the ring containing X^5 and X^6 , respectively. In one embodiment of the invention there is provided one variable R^2 . In another embodiment of the invention there is provided two variables R^2 . The variables, R^2 are independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{0-6} alkylcyano, $=NR^5$, $=NOR^5$, 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(SO₂) C_{0-4} alkyl, (SO) C_{0-4} alkyl, (SO₂) C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkylOR⁵, C_{0-4} alkylNR⁵R⁶ 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 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; In a preferred embodiment of the invention the variable R^2 is selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, C_{3-6} cycloalkyl and C_{0-6} alkylheteroaryl. In a preferred embodiment of the invention there is a variable R^2 that is selected from C_{0-6} alkylaryl, and C_{0-6} alkylheteroaryl, more preferably from aryl and

heteroaryl and still more preferably from 4-pyridyl, 3-pyridyl and phenyl. In another preferred embodiment when there are two variables R^2 the first is selected from the group aryl and heteroaryl, and the second is selected from C_{1-6} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl. In another preferred embodiment of the invention one variable is 4-pyridyl and the other is methyl. In another preferred embodiment of the invention one variable is 4-pyridyl and the other is cyclopropyl.

Formulas I and II further allow the variable R^2 and any C_{1-6} alkyl, aryl, or heteroaryl group defined under R^1 and R^3 to be further substituted with one or more variables A.

The variables A are independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, nitro, oxo, C_{0-6} alkylcyano, C_{0-4} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylhalo, OC_{1-6} alkylhalo, C_{2-6} alkenyl, C_{0-3} alkylaryl, C_{0-6} alkylOR⁵, OC_{2-6} alkylOR⁵, C_{1-6} alkylSR⁵, OC_{2-6} alkylSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC_{2-6} alkylcyano, OC_{1-6} alkylCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC_{1-6} alkyl(CO)R⁵, C_{1-6} alkyl(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C_{1-6} alkylNR⁵R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵R⁶, C_{0-6} alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC_{1-6} alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C_{0-6} alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC_{2-6} alkylNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, C_{1-6} alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alkyl(SO₂)R⁵, C_{0-6} alkyl(SO₂)R⁵, C_{0-6} alkyl(SO)R⁵, OC_{2-6} alkyl(SO)R⁵ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S. In further embodiment of the invention A is selected from Cl, F, CN, Me, OMe, and OH.

Embodiments of the invention include salt forms of the compounds of Formula I and II. 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.

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

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

10

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 more particularly a compound of Formula II, or salts, solvates or solvated salts thereof, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluent, excipients and/or inert carrier.

- 20 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.

- 25 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.

30

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

5 It has been found that the compounds according to the present invention, exhibit a high degree of potency and selectivity for individual metabotropic glutamate receptor (mGluR) subtypes. Accordingly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of conditions associated with excitatory activation of mGluR5 and for inhibiting neuronal damage caused by excitatory activation of mGluR5. The compounds
10 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
15 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 and Formula II, as defined hereinbefore, for use in therapy.

20

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

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

The invention relates to compounds of Formula I and Formula II, 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.

5 The invention relates to compounds of Formula I and Formula II 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 and Formula II as
10 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 and Formula II in the treatment of gastrointestinal disorders.

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

A further embodiment of the invention is the use of a compound according to formula I for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of functional gastrointestinal disorders, such as functional dyspepsia (FD). Yet another aspect of the
25 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.

30 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.

28
29

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

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 and Formula II, 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 and Formula II, salts or hydrates 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 and II, or salts or hydrates thereof. Processes for the preparation of the compounds in the present invention are described herein.

Throughout the following description of such processes it is to be understood that, where 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 a temperature at or above the boiling point of named solvent.

Abbreviations

atm	atmosphere
aq.	aqueous
CDI	N,N'-Carbonyldiimidazole

31
31

	DCC	N,N-Dicyclohexylcarbodiimide
	DCM	Dichloromethane
	DEA	N,N-Diisopropyl ethylamine
	DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimide
5	DMAP	N,N-Dimethyl-4-aminopyridine
	DMF	N,N-Dimethylformamide
	DMSO	Dimethylsulfoxide
	EA	Ethyl acetate
	EDCI	N-[3-(dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride
10	EtOAc	Ethyl acetate
	Et ₂ O	Diethylether
	h	hour(s)
	HOBt	N-Hydroxybenzotriazole
	HBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
15	MCPBA	<i>m</i> -chlorbenzoic acid
	MeCN	acetonitrile
	MeOH	Methanol
	min	minutes
	nBuLi	1-butyl lithium
20	Novozyme 435®	Polymer supported <i>Candida Antartica Lipase</i> (Novozymes, Bagsvaerd, Denmark)
	o.n.	over night
	RT, rt, r.t.	room temperature
	TEA	Triethylamine
25	THF	Tetrahydrofuran
	BOC	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
	nBu	normal butyl
	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
	PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
30	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
	pTsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
	SPE	solid phase extraction (usually containing silica gel for mini-chromatography)
	sat.	saturated
	n-BuLi	1-butyllithium

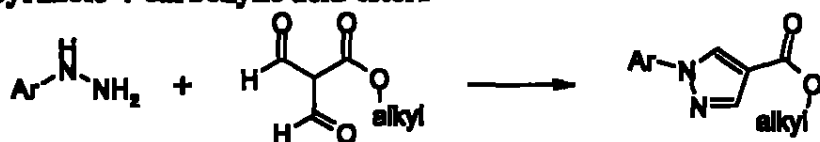
	OMs	mesylate or methane sulfonate ester
	OTs	tosylate, toluene sulfonate or 4-methylbenzene sulfonate ester
	HetAr	heteroaryl
	NaOAc	sodium acetate
5	EtOAc	ethyl acetate
	EtOH	ethanol
	EtI	iodoethane
	Et	ethyl
	MeI	iodomethane
10	MeMgCl	methyl magnesium chloride
	Me	methyl
	NMR	nuclear magnetic resonance
	HPLC	high performance liquid chromatography
	LCMS	HPLC mass spec

15

Preparation of intermediates

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

1-Aryl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid esters



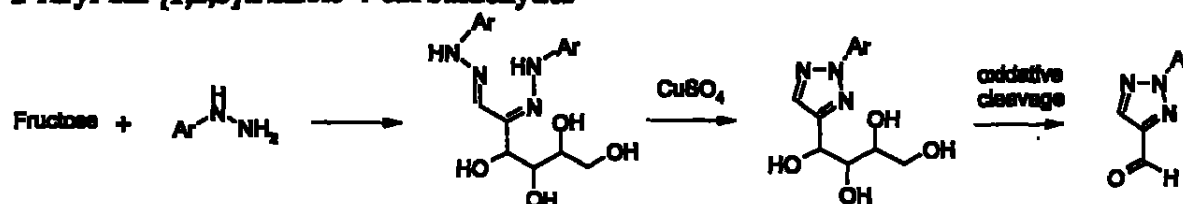
25

Scheme 1

With reference to scheme 1, pyrazoles carboxylic acid esters may be obtained by reaction of 3-arylhydrazines with alkyl 2-formyl-3-oxopropanoate in solvents such ethanol at temperatures from 40 to 140 °C. [Holzer, W.; Seiringer, G.; J.Heterocycl.Chem.; 1993, 30; 865-872.]

30

2-Aryl-2H-[1,2,3]triazole-4-carbaldehydes

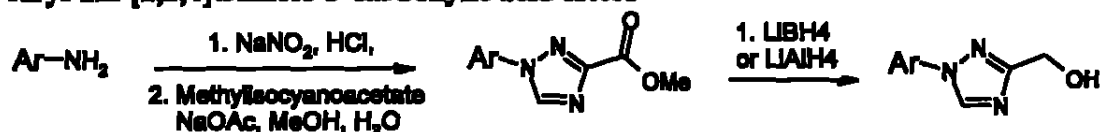


Scheme 2

- 5 With reference to scheme 2, [1,2,3]triazole-4-carbaldehydes may be obtained from aryl glucosetriazoles by oxidative cleavage, employing for example periodic acid in aqueous mixtures of dioxane or THF at -20 to 120 °C. Aryl glucosetriazoles may be obtained by cyclization of the intermediate aryl glucosazone in the presence of copper (II) sulfate in aqueous mixtures of for example dioxane or THF at -20 to 120 °C. The aryl glucosazone
- 10 in turn is made by coupling of arylhydrazines with fructose in acetic acid and water at -20 to 120 °C.

[Buckler, R.; Hartzler, H.; Kurchacova, E.; Nichols, G.; Phillips, B.; J. Med. Chem.; 1978; 21(12); 1254-1260, and Riebsomer, J.; Sumrell, G.; J. Org. Chem.; 1948; 13(6); 807-814]

15 1-Aryl-1H-[1,2,4]triazole-3-carboxylic acid esters



Scheme 3

- With reference to scheme 3, 1-aryl-1H-1,2,4-triazole-derivatives may be prepared from commercially available anilines by initial diazotization followed by cyclization to the
- 20 1,2,4-triazole using methylisocyanocynates (See Matsumoto, K., Suzuki, M., Tomie, M., Yoneda, N. and Miyoshi, M.: *Syntheses*, 1975, 609 – 610). The resulting ester is then subjected to reduction to afford the corresponding alcohol (See Genin, M.J. et al: *J. Med. Chem.* 2000, 43, 953-970).

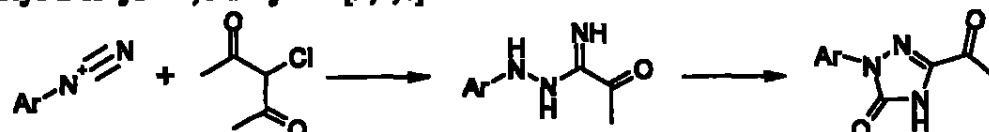
25 (1-Aryl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-alkyl alcohols



Scheme 4

With reference to Scheme 4, 1-aryl-1*H*-1,2,3-triazole-derivatives may be prepared from commercially available anilines by initial diazotization followed by conversion of the diazonium salt to the corresponding azide using NaN_3 . The aryl azide may then be cyclized onto propargyl alcohol in a regiospecific manner using catalytic CuSO_4 to afford the [1,2,3]triazole alcohol intermediate (See Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V., Sharpless, K.B.: *Angew., Chem. Intl. Ed.* 2002, 41, 14, 2596 – 2599.)

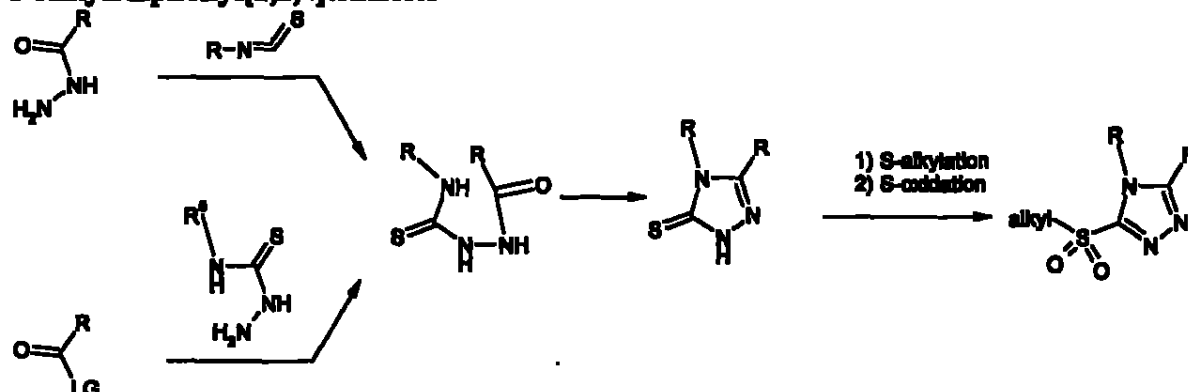
10 5-Acetyl-2-Aryl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-ones



Scheme 5

With reference to scheme 5, 5-acetyl-[1,2,4]triazole-3-ones may be made by cyclization of 2-oxo-*N'*-arylpropanimidohydrazide with carbonyl dichloride or carbonyl diimidazole in solvents such as toluene, dioxane, or THF at temperatures from 40 to 140 °C. 2-Oxo-*N'*-arylpropanimidohydrazides may be synthesized by reaction of aryldiazonium salts, for example the tetrafluoroborate salt, with 3-haloopentane-2,4-diones, for example with halo=chloro, in the presence of potassium acetate in methanol/water at temperatures from –40 to 40 °C to give an intermediate which is subsequently treated *in-situ* with ammonia in for example methanol, ethanol, dioxane or THF [US patent #4,400,517, 1983].

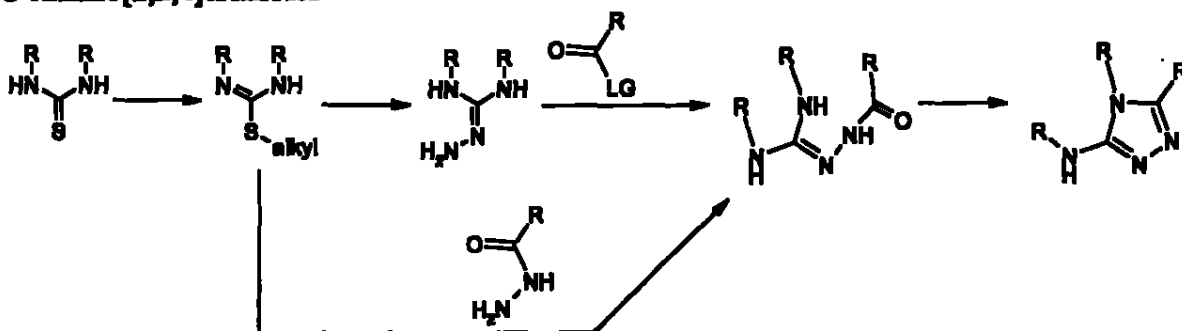
3-Alkylsulphonyl[1,2,4]triazoles



Scheme 6

With reference to scheme 6, 3-alkylsulphonyl[1,2,4]triazoles may be prepared from the corresponding dihydro-[1,2,4]triazolethiones by initial alkylation of the sulphur atom with 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 the sulphur atom using for example KMnO₄ in mixtures of water and acetic acid, or MCPBA in DCM, at -20 to 120 °C, or by using any other suitable oxidant. Dihydro[1,2,4]triazolethiones are for example prepared by initial N-acylation of a thiosemicarbazide, using any suitable acylating agent such as acid chlorides, bromides or fluorides (LG is Cl, Br or F) in for example pyridine, or acids (LG is OH), that are 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, in suitable solvents such as DMF, DCM, THF, or MeCN at a temperature from -20 to 100 °C, followed by ring closure of the initially formed acyclic intermediate 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 NaHCO₃ or Na₂CO₃, with or without co-solvents such as dioxane, THF, MeOH, EtOH or DMF. This acyclic intermediate can also be formed by treatment of the proper acyl hydrazide with a suitable isothiocyanate in for example 2-propanol, DCM, THF or the like at -20 to 120 °C.

3-Amino[1,2,4]triazoles



Scheme 7

With reference to scheme 7, 3-amino[1,2,4]triazoles may be obtained by treating carbonohydrazonic diamides with a suitable acylating agent carrying a leaving group LG in

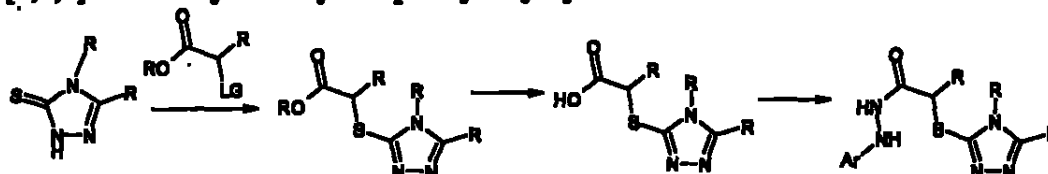
36

suitable solvent such as THF, pyridine or DMF at -20 to 100 °C. The reaction initially leads to an intermediate that either forms a triazole ring spontaneously, or can be made to do so by heating at 50 to 200 °C in for example pyridine or DMF. The leaving group LG may be chloro or any other suitable leaving group as for example generated by *in situ* treatment of the corresponding acid (LG is OH) with standard activating reagents as described herein above. Carbonohyrazonic diamides may be generated from isothioureas, in which the S-alkyl (for example S-Me or S-Et) moiety acts as a leaving group upon treatment with hydrazine in solvents such as pyridine, methanol, ethanol, 2-propanol, THF or the like at -20 to 180 °C. The intermediate may also be directly generated by treatment of isothioureas with acyl hydrazides under the same conditions as described for the reaction with hydrazine. Isothioureas are obtained by S-alkylation of the corresponding thioureas with for example MeI or EtI in acetone, EtOH, THF, DCM or the like at -100 to 100 °C.

Other 5-membered heteroaromatics

Other methods for the preparation of 5-membered heteroaromatic rings that are useful for the preparation of compounds of formula I are found in the literature and in books such as "Katritzky and A.F. Pozharakii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, 2nd Ed. 2000."

[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl N'-phenyl acylhydrazide

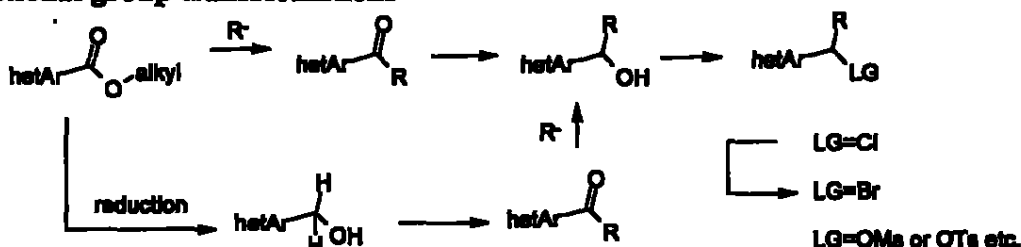


Scheme 8

With reference to scheme 8, [1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl N'-aryl acylhydrazides may be obtained by reaction of the corresponding acid with aryl hydrazines by standard coupling conditions as described herein above. The acid may be obtained by hydrolysis of its corresponding alkyl ester using standard conditions such as potassium hydroxide in solvents such as methanol or THF/water at temperatures from 0 to 100 °C. Alkylation of a

triazole thione with for example methyl chloro acetate or propionate under standard conditions as described herein below gives the alkyl ester.

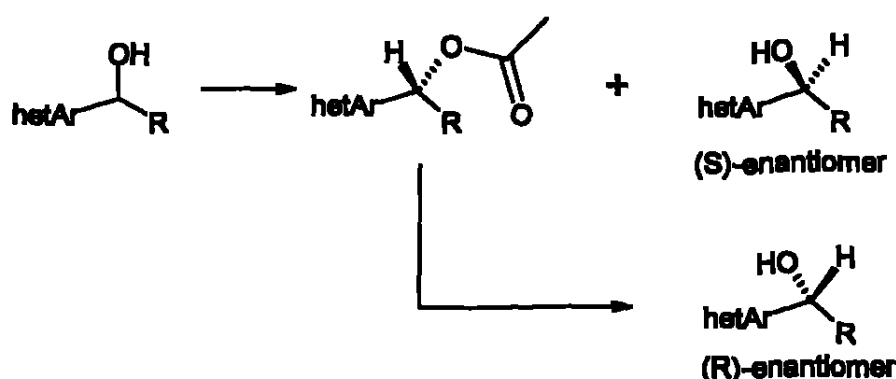
Functional group transformations



Scheme 9

With reference to scheme 9, aliphatic alcohols may for example be converted by standard methods to the corresponding halides by the use of for example triphenylphosphine in combination with either iodine, N-bromosuccinimide or N-chlorosuccinimide, or alternatively by treatment with tribromophosphine or thionyl chloride. Alcohols may be transformed to other leaving groups such as mesylates or tosylates by employing the appropriate sulfonyl halide or sulfonyl anhydride in the presence of a non-nucleophilic base together with the alcohol to obtain the corresponding sulfonates. Chlorides or sulfonates may be converted to the corresponding bromides or iodides by treatment with bromide salts, for example LiBr, or iodide salts, such as LiI. Further standard methods to obtain alcohols include the reduction of the corresponding carbonyl containing groups such as methyl or ethyl esters, aldehydes or ketones, by employing common reducing agents such as boranes, lithium borohydride, lithium aluminium hydride, or hydrogen in the presence of a transition metal catalyst such as complexes of for example ruthenium or iridium, or alternatively palladium on charcoal. Ketones and secondary alcohols may be obtained by treatment of carboxylic acid esters and aldehydes respectively, with the appropriate carbon nucleophile, such as alkyl-Grignard reagents or alkyl-lithium reagents according to standard protocols. Heteroaromatic aldehydes may be prepared from the corresponding primary alcohols by oxidation procedures well known to the one skilled in the art, such as the employment of MnO_2 as oxidant, or by Swern oxidation.

Stereoselective preparation of chiral secondary alcohols



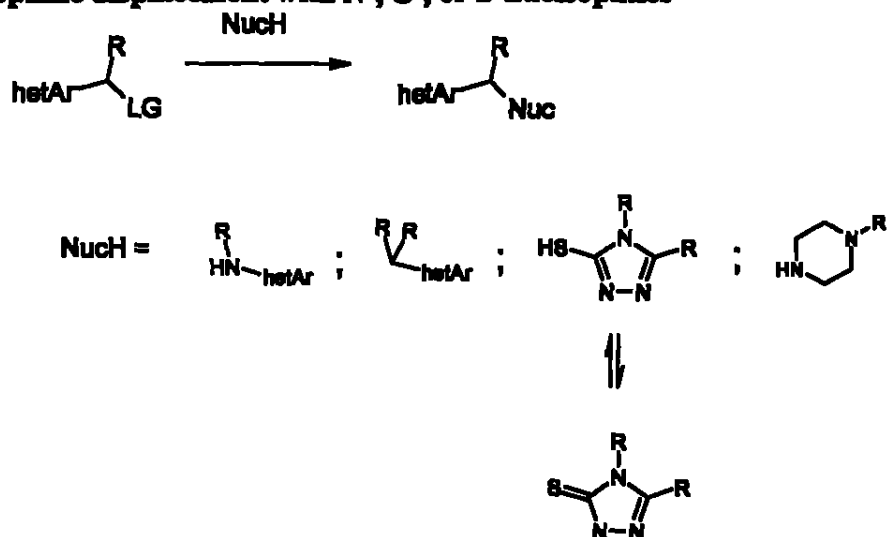
Scheme 9a

Enantiomerically pure or enriched products, as depicted in scheme 9a, (R is Me or Et) 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.

Preparation of final compounds

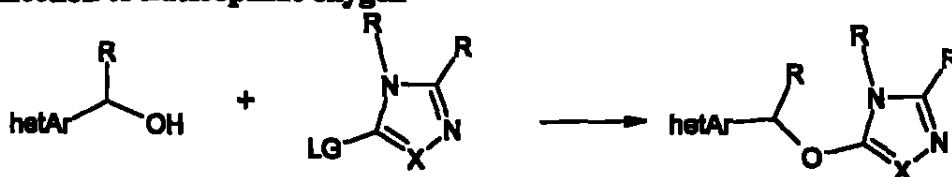
The subsequent described non-limiting methods of preparation of final compounds of formula I are illustrated and exemplified by drawings in which the generic groups, or other structural elements of the intermediates correspond to those of formula I. It is to be understood that an intermediate containing any other generic group or structural element than those of formula I can be used in the exemplified reactions, provided that this group or element does not hinder the reaction and that it can be chemically converted to the corresponding group or element of formula I at a later stage which is known to the one skilled in the art.

By nucleophilic displacement with N-, C-, or S-nucleophiles



Scheme 10

With reference to scheme 10, compounds of formula I may for example be prepared by bond formation through nucleophilic displacement of a leaving group (LG) in which the nucleophilic atom might be the amino-nitrogen atom of a heterocyclic amine, the alpha-carbon of an alkyl substituted heteroaromatic, the sulphur atom of a [1,2,4]triazole-3-thiol tautomer and the nitrogen atom of a secondary aliphatic amine, such as piperazine derivatives. Amino-nitrogen atoms of heterocyclic amines, and the *alpha*-carbons of alkyl substituted heteroaromatics, are generally not reactive in the neutral protonated form and are therefore preferably fully or partly converted to more nucleophilic anionic forms by treatment with bases in suitable solvents such as lithium diisopropylamine or *n*-BuLi in THF, diethyl ether or toluene, or NaH in for example DMF, or K₂CO₃ or Cs₂CO₃ in acetonitrile or ketones such as 2-butanone, either *in situ* or just before the reaction with a suitable electrophile carrying a leaving group, at a temperature from -100 to 150 °C. The sulphur atoms of [1,2,4]triazole-3-thiols and the nitrogen atoms of secondary aliphatic amines may be nucleophilic enough to displace a leaving group in the corresponding neutral forms, but preferably a base such as K₂CO₃, Cs₂CO₃, TEA, DEA or the like is added to facilitate the reaction in solvents such as acetonitrile, DMF or DCM at 0 to 150 °C. For carbon nucleophiles, the leaving group is preferable bromo, for other nucleophiles examples of suitable leaving groups LG include chloro, bromo, OM and OTs. Optionally, catalytic or stoichiometric amounts of an alkali metal iodide, such as LiI, may be present in the reaction to facilitate the same through *in situ* displacement of the leaving group to iodo.

40
40**By connection to nucleophilic oxygen**

Scheme 11

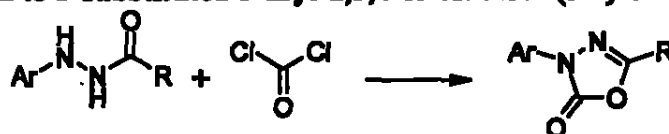
5

With reference to scheme 11, compounds of formula I (wherein X^4 as drawn in formula I is O) may be prepared by bond formation through nucleophilic replacement of a leaving group (LG) in which an alcohol acts as O-nucleophile under basic conditions. The base used may include strong hydridic bases, for example, NaH or milder bases, such as Ca_2CO_3 , at temperatures from 0 to 80 °C in polar aprotic solvents such as DMF or acetonitrile, whereas for chiral alcohols the preferred base is Ca_2CO_3 in order to obtain enantiomerically pure products directly. Examples of suitable leaving groups are alkylsulfonyls, such as methanesulfonyl and ethanesulfonyl, and halogens, such as chloro.

10

By ring-formation to 5-substituted 3-aryl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

15



Scheme 12

With reference to scheme 12, compounds of formula I may be prepared by condensing suitably substituted acyl hydrazides with phosgene in the presence of bases, such as TEA or DEA, in solvents such as dioxane, THF, DCM, toluene or DMF at 50 to 200 °C as described for similar oxadiazolones in e.g. J. Med. Chem. 1993, 36, 1157-1167.

20

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

25

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

41

- 4-Cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-3H-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
 5 4-(4-Cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine
 Methyl [(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetate
 [(4-Methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic acid
 N'-(3-Chlorophenyl)-2-[(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetohydrazide
 10 5-(1-Chloroethyl)-2-(3-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one
 2-(3-chlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one
 5-acetyl-2-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one
 N'-(3-chlorophenyl)-2-oxopropanimidohydrazide
 Ethyl 1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate
 15 [1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanol
 1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde
 1-[1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]ethanol
 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol
 4-(1-chloroethyl)-2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazole
 20 1-(3-chlorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid methyl ester
 [1-(3-Chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-methanol
 Methanesulfonic acid 1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl ester
 [1-(3-Chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-methanol
 Methanesulfonic acid 1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl ester

25

Examples

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

30 General methods

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

AT
92

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

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

Preparative reversed phase chromatography was run on a Gilson autopreparative HPLC with a diode array detector using an XTerra MS C8, 19x300mm, 7mm as column.

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

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

Example 1

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 under microwave irradiation for 5 min at 160°C. Aq. sat. K_2CO_3 was added and the mixture was extracted with CHCl_3 . The combined organic layer was dried and concentrated. Recrystallization from ethanol, water

and EA gave 216 mg (26%) of the title compound. ¹H NMR (d6-DMSO): 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)

Example 2

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

A solution of 4-methyl-3-thiosemicarbazide (902 mg, 8.58 mmol), nicotinic acid (960 mg, 7.80), EDCI (1.64 g, 8.58 mmol), HOBt (1.16 g, 8.58 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at r.t. o.n. The reaction mixture was diluted with EA (100 mL), successively washed with 10% aq. hydrochloric acid, water, sat. aq. Na₂CO₃, water and then brine. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was stirred in NaOH (53.4 mL, 66.7 mmol, 5% aq.) at 60°C o.n. The mixture was cooled to r.t., then brought to pH about 6 using 1N aq. HCl. The aq. phase was sat. with solid NaCl, then extracted with EA. The combined organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, concentrated and dried *in vacuo* to give the title compound (180 mg). ¹H-NMR: 11.6 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H).

Example 3

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%). ¹H NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): 8.78 (dd, 2H), 7.75 (dd, 2H), 3.59 (s, 3H).

Example 4

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

Isonicotinohydrazide (5.4 g, 39 mmol) and cyclopropyl isothiocyanate (4.1 g, 41 mmol) were mixed in 2-propanol (100 ml) and heated to 70 °C o.n. The reaction was cooled to r.t.

and evaporated to dryness. H₂O (170 mL) followed by NaHCO₃ (6.7 g, 80 mmol) was added to the residue and the mixture was refluxed o.n. The reaction mixture was cooled to rt, acidified with concentrated hydrochloric acid and the title compound 9.0 g (94%) was collected by filtration. ¹H NMR: 0.63 (m, 2 H) 1.00 (m, 2 H) 3.25 (m, 1 H) 7.75 (d, 2 H) 8.74 (m, 2 H)

Example 5

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). ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.81 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.82 (s, 3H).

Example 6

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-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (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). ¹H NMR (CDCl₃) 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 7

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 KMnO₄ (1.15 g, 7.28 mmol) in H₂O (50 mL) drop-wise. Stirred at RT for 3 hours. Added sodium hydrogen sulfite until purple color 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). ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.89 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

5 Example 8

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-methylsulfonyl-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
10 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). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.86 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.25 (m, 2H),
15 1.01 (m, 2H).

Example 9

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

1.75 g (9.15 mmol) 4-Methyl-5-pyridin-3-yl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione and
20 2.47 g (17.8 mmol) K₂CO₃ were dissolved, respectively suspended in MeCN (25 mL) and five drops of DMF were added, followed by 0.81 mL (9.18 mmol) methyl chloroacetate. The reaction was stirred under argon at r.t. o.n. After filtration the filtrate was taken up in EA and washed with water. To the aq. layer was added brine and sodium bicarbonate, followed by extraction with DCM and EA. All organic layers were pooled and evaporated
25 to dryness. Flash chromatography (DCM/MeOH=70/1 to 10/1) gave 2.19 g (91%) of the title compound.

¹H-NMR: 8.89 (d, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.46 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)

30 Example 10

[(4-Methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic acid

46

2.00 g (7.50 mmol) methyl [(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetate was dissolved in MeOH (30 mL). 0.45 g (8.0 mmol) Potassium hydroxide was added. After stirring at r.t. for 18 h the temperature was increased to 50°C. After further 3 h more potassium hydroxide was added (0.20 g) and stirring continued for additional 3 h. The mixture was cooled, diluted with aq. KOH and washed with EA. The aq. layer was acidified to pH 2 and evaporated to dryness, giving crude title product, which was used directly in the next step. ¹H-NMR(DMSO-d₆): 8.98 (d, 1 H), 8.80 (dd, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.66 (s, 3 H).

Example 11

N'-(3-Chlorophenyl)-2-[(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetohydrazide

Crude [(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic acid from the previous step was dissolved under argon in DMF/MeCN (20 mL/20mL), followed by addition of 1.04 g (7.81 mmol) HOBt, 1.40 g (7.30 mmol) EDCI, 2 mL (20.6 mmol) DEA and 0.85 g (7.86 mmol) 3-chlorophenylhydrazine. After stirring for 1.5 hours the volume was reduced *in vacuo* and diluted with water. Extraction with EA, followed by washing with Na₂CO₃, citric acid and finally brine gave after evaporation a crude which was purified over silica (DCM/MeOH=30/1) yielding 1.07 g (40%) of the title compound. ¹H-NMR (DMSO-D₆): 8.89 - 8.93 (m, 1 H), 8.74 (dd, 1 H), 8.07 - 8.18 (m, 2 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.62 - 6.74 (m, 3 H), 4.03 (s, 2 H), 3.65 (s, 4 H).

Example 12

5-(1-Chloroethyl)-2-(3-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

SOCl₂ (1 mL, 8.4 mmol) was added to a solution of 2-(3-chlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (500 mg, 2.1 mmol) in DCM (15 mL). After stirring for 3 h the solvent and excess SOCl₂ were removed *in-vacuo*. Flash chromatography (MeOH/DCM 1:30) gave the title compound in 500 mg yield. ¹H NMR: 1.9 (d, 3 H) 5.0 (q, 1 H) 7.2 (ddd, 1 H) 7.4 (t, 1 H) 7.9 (dt, 1 H) 8.0 (t, 1 H) 11.9 (s, 1 H)

AT
47**Example 13****2-(3-chlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one**

Sodium borohydride (300 mg, 7.9 mmol) in water (70 mL) was added to a solution of 5-acetyl-2-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (2 g, 8.4 mmol) in MeOH (40 mL). Acetic acid (2 mL) was added after stirring for 5 min. The MeOH was removed under reduced pressure. After 12 h at 7°C the title compound was filtered off as in 2 g yield. ¹H-NMR: 1.5 (d, 3 H) 4.7 (q, 1 H) 7.1 (d, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.8 (d, 1 H) 7.9 (s, 1 H)

Example 14**5-acetyl-2-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one**

Phosgene (3.5 mmol) in toluene (1.8 mL) was added dropwise to a mixture of N'-(3-chlorophenyl)-2-oxopropanimidohydrazide (500 mg, 2.7 mmol) and pyridine (560 µL, 7.1 mmol) in toluene (5 mL). The mixture was stirred for 2 h at r.t. under nitrogen, followed by filtration and washing with toluene. The solid was taken up in DCM and washed with water and brine. The solution was dried and concentrated. Flash chromatography (MeOH/DCM 1:40) gave the title compound in 200 mg yield. LC-MS (M⁺ -1) 236

Example 15**N'-(3-chlorophenyl)-2-oxopropanimidohydrazide**

3-Chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (10 g, 44 mmol) in water (300 mL) was added to a mixture of 3-chloropentane-2,4-dione (6 g, 44 mmol) and potassium acetate (8 g, 88 mmol) in MeOH (500 mL) at 0° C. After stirring for 30 min a formed solid was filtered off and recrystallized from MeOH. The crystals were re-dissolved in MeOH (200 mL) and the solution was added to 7 M ammonia in MeOH (100 mL). After stirring for 1 h, water was added leading to a precipitate which was filtered off and dried, giving the title compound in 5.5 g yield. LC-MS (M⁺ -1) 210

Example 16**Ethyl 1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate**

3-Chlorophenylhydrazine hydrochloride (4.6 g, 25.7 mmol) in EtOH (100 mL) was added at 0 °C to a stirred solution of ethyl 2-formyl-3-oxopropanoate (3.7 g, 25.7 mmol) [J.Heterocyclic Chem. 1993, 30, 865-872] in EtOH (80 mL). After addition was completed

the reaction was allowed to reach rt, followed by stirring o.n. The reaction mixture was concentrated and the residue was recrystallized from EtOH to give 4.2 g (65%) of the title compound. ¹H NMR: 1.29 (t, 3H) 4.25 (q, 2H) 7.25 (d, 1H) 7.34 (t, 1H) 7.51 (d, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.37 (s, 1H)

Example 17

[1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanol

A solution of ethyl 1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (4.2g, 16.8 mmol) in Et₂O (100 mL) was slowly added to a stirred solution of LiAlH₄ (1.65 g, 43 mmol) in Et₂O (80 mL) at rt under nitrogen. The mixture was allowed to reach rt and was stirred for additional 1.5 h, followed by quenching via sequential addition of H₂O (2.6 mL), THF (6 mL) and 15 % aq. NaOH (2.6 mL). The mixture was stirred for 20 min, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give 3.4 g (97%) of the title compound. ¹H NMR: 4.68 (s, 2H) 7.24 (m, 1H) 7.36 (t, 1H) 7.53 (m, 1H) 7.72 (m, 2H) 7.91 (s, 1H)

Example 18

1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

MnO₂ was added to a solution of [1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]methanol (3.4 g) in DCM (60 mL) at rt. The mixture was stirred at 40 °C o.n. The mixture was filtered through celite and the celite was washed with DCM (100 mL). The filtrate was evaporated to dryness to give 2.5 g (76%) of the title compound.. ¹H NMR: 7.35 (d, 1H) 7.33 (t, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.79 (t, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 9.96 (s, 1H)

Example 19

1-[1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]ethanol

A solution of 1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (2.5 g, 12 mmol) in Et₂O (100 mL) was added to MeMgCl in THF (11 mL, 3 M, 30 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 15 min and at rt for 2 h. Sat. aq. NH₄Cl was added and the mixture was extracted with Et₂O. The organic phase was dried and concentrated to give 2.7 g (100 %) of the title compound. ¹H NMR: 1.50 (d, 3H) 4.92 (q, 1H) 7.18 (m, 1H) 7.30 (t, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.66 (t, 1H) 7.81 (s, 1H)

49

Example 20**1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol**

5 A solution of 2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde (1.2 g, 5.8 mmol) [J. Med. Chem, 1978, 21, 1254-1260] in Et₂O (70 mL) was added to MeMgCl in THF (4.8 mL, 3 M, 14.4 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 30 min and at rt for 1 h. Sat. aq. NH₄Cl was added and the mixture was extracted with EA. The organic phase was dried and concentrated to give 1.14 g (100%) of the title compound. ¹H NMR: 1.58 (d, 3H)
10 5.08 (q, 1H) 7.25 (m, 1H) 7.33 (t, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.88 (m, 1H) 8.02 (t, 1H)

Example 21**4-(1-chloroethyl)-2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazole**

2 drops of DMF were added to 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol (190
15 mg, 0.85 mmol) in SOCl₂ (3 mL) and the reaction was heated at 70 °C for 2 h. The excess SOCl₂ was evaporated and the residue was dried *in vacuo* to give the title compound in 206 mg (100%) yield. ¹H NMR: 1.95 (d, 3H) 5.28 (q, 1H) 7.31 (m, 1H) 7.40 (t, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.95 (m, 1H) 8.08 (t, 1H)

Example 22**1-(3-chlorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid methyl ester**

A solution of 3-chlorobenzenediazonium chloride was prepared from 3-chloroaniline (2.2 mL, 21 mmol) in 10 % HCl (35 mL) and sodium nitrite (1.73 g, 25 mmol) in water (8 mL) 0 °C. This solution was added drop-wise with stirring to a mixture of methyl isocyanate
25 (1.8 mL, 20 mmol), sodium acetate (13.1 g, 160 mmol), methanol (80 mL) and water (24 mL) over a period of 30 minutes at 0-5 °C. Stirring was continued for 1 h at the same temperature; then, methanol was removed in vacuo and the resultant products were extracted with EtOAc (500 mL). The combined organics were washed successively with 1 N HCl (100 mL), saturated NaHCO₃ (100 mL), water (100 mL) and brine (50 mL), then
30 dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The crude solid was recrystallized from boiling benzene to give 1.54 g (32 %) of the title compound as a brown solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ

(ppm): 8.66 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.66 (m, 1 H), 7.47 – 7.53 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.60 (s, 2H).

Example 23

[1-(3-Chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-methanol

A mixture of lithium borohydride (94 mg, 4.3 mmol) in 2-propanol (17 mL) was treated with 1-(3-chlorophenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid methyl ester (0.50 g, 2.1 mmol). The flask was closed, and the reaction stirred overnight at room temperature. Water (5 mL) was added to decompose excess hydride, and the reaction mixture was adsorbed onto silica gel. Chromatography (SPE, 60 - 100 % EtOAc in hexanes) gave 186 mg (42%) of the desired product as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.55 (s 1H), 7.75 (t, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.47 (t, 1 H), 7.40 (dt, 1H), 4.88 (d, 2H), 2.41 (t, 1H).

Example 24

Methanesulfonic acid 1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl ester

[1-(3-Chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-methanol (87 mg, 0.42 mmol) was suspended in CH₂Cl₂ (5 mL) and the suspension was cooled to 0 °C. To this was added methanesulfonyl chloride (0.050 mL, 0.65 mmol) and triethylamine (0.12 mL, 0.86 mol). This solution was stirred at 0 °C for 1 h. To the reaction mixture in an ice bath was added cold saturated NaHCO₃ solution (5 mL). The organic phase was washed with brine (5 mL) then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give 99 mg (78 %) of a yellow oil, which NMR showed to be a 1:2 mixture of the title compound and 3-Chloromethyl-1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazole. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (s, 0.67 H), 8.55 (s, 0.33 H), 7.71 (t, 1 H), 7.58 (dt, 1H), 7.41 – 7.49 (m, 2H), 5.42 (s, 1.27 H), 4.73 (s, 0.79 H), 2.82 (s, 2.3 H).

Example 25

[1-(3-Chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-methanol

1-Azido-3-chlorobenzene (0.56 g, 3.7 mmol) and propargyl alcohol (0.18 mL, 3.1 mmol) were dissolved in t-butanol/water 1:1 (12 mL). Sodium ascorbate (1 M solution, 0.6 mL, 0.6 mmol) and copper sulfate pentahydrate (15 mg, 0.06 mmol) were added, and the

5 mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water and brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. Chromatography (SPE, 5 % MeOH in 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂) gave 275 mg (42 %) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.80 (apparent t, J = 2 Hz, 1H), 7.65 (dq, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.45 – 7.49 (m, 2H), 4.92 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7 Hz, 1H).

Example 26

Methanesulfonic acid 1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl ester

10 Methanesulfonyl chloride (0.11 mL, 1.4 mmol) was added to a solution of [1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-methanol (0.20 g, 0.95 mmol) and triethylamine (0.27 mL, 1.9 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. Cold NaHCO₃ (saturated solution, 5 mL) was added, then the organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated crude yellow oil was triturated with ether
15 to give 0.17 g (63 %) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.82 (td, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.45 – 7.55 (m, 2H), 5.48 (d, 2H), 5.48 (d, 2H).

Example 27

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

20 1.04 g (2.77 mmol) N'-(3-chlorophenyl)-2-[(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetohydrazide was suspended in THF (100 mL) and cooled on an ice-water bath. 0.45 mL (5.62 mmol) TEA and 0.51 mg (3.14 mmol) CDI were added and the reaction was stirred under Ar at r.t. for 15.5 hours. Since no conversion had taken place, dioxane (50 mL) was added giving a homogeneous reaction mixture which was heated to 68°C. To this,
25 additional 0.45 mL (5.62 mmol) TEA and 0.51 mg (3.14 mmol) CDI were added and finally 1.5 mL (2.8 mmol) of 20% phosgene in toluene together with 0.45 mL (5.62 mmol) TEA, followed by stirring for 2 h. Additional same amounts of phosgene and TEA were added after this and stirring again for 30 minutes. The reaction mixture was reduced *in vacuo*
30 to about 2/3 of original volume, poured on ice/brine and extracted with EA, followed by washing with Na₂CO₃. The aq. layers were re-extracted with EA and the

organics pooled, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness. The crude was filtered over silica (DCM/MeOH=30/1) and purified over silica using DCM/MeOH = 30/1, giving crude product which was further purified over silica using a slow gradient DCM neat to DCM/MeOH=80/1 to 1/1 giving after evaporation and drying 593 mg (53%) of the title compound. ¹H NMR: 8.87 (s, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 7.93 - 8.06 (m, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H)

Example 28

2-(3-chlorophenyl)-5-{1-[methyl(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)amino]ethyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

NaH (3 mg, 0.1 mmol) was added to a solution of methyl-(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-amine (16 mg, 0.09 mmol) in DMF(2 mL) under nitrogen. After stirring for 10 min a solution of 5-(1-chloroethyl)-2-(3-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (20 mg, 0.08 mmol) in DMF (1 mL) was added. After stirring for 1 h, 10 mL sat. aq. ammonium chloride was added and the mixture was extracted with EA. The organic phase was dried and concentrated. Prep. HPLC gave the desired product in 9 mg yield. ¹H NMR: 1.6 (d, 3 H), 2.8 (s, 3 H), 3.6 (s, 3 H), 4.7 (q, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.3 (t, 1 H), 7.6 (s, 2 H), 8.0 (d, 1 H), 8.0 (s, 1 H), 8.8 (s, 2 H), 11.4 (s, 1 H)

Example 29

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

NaH (28 mg, 1.16 mmol) was added to a solution of 1-[1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]ethanol (100 mg, 0.45 mmol) and 4-[4-methyl-5-(methylsulfonyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine (101 mg, 0.45 mmol) in DMF (5 mL). The reaction was stirred at 60 °C o.n. Brine was added and the mixture was extracted with EA. The organic phase was dried and concentrated. The product was purified by flash column chromatography (DCM to DCM-MeOH 40:1) afforded 43 mg (25%) of the title compound. ¹H NMR: 1.79 (d, 3H), 3.42 (s, 3H), 5.61 (q, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.73 (d, 2H)

Example 30

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

Cs₂CO₃ (171 mg, 0.52 mmol) was added to a solution of 3-[4-methyl-5-(methylsulfonyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine (80 mg, 0.35 mmol) and 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol (80 mg, 0.35 mmol) in DMF (20 mL). The reaction was stirred at 60 °C for 40 h. Brine was added and the mixture was extracted with EA. The organic phase was dried and concentrated. The product was purified by flash column chromatography (DCM to DCM-MeOH 40:1) to afford 23 mg (17%) of the title compound. ¹H NMR: 1.95 (d, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.40 (q, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.09 (t, 1H), 8.74 (d, 2H)

Example 31

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

Cs₂CO₃ (130 mg, 0.40 mmol) was added to a solution of 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (85 mg, 0.39 mmol) and 4-(1-chloroethyl)-2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazole (95 mg, 0.39 mmol) in DMF (4 mL). The reaction was stirred at 60 °C for 24 h. Brine was added and the mixture was extracted with EA. The organic phase was dried and concentrated. The product was purified by flash column chromatography (DCM to DCM-MeOH 40:1) to afford 113 mg (68 %) of the title compound. ¹H NMR: 0.73 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.98 (d, 3H), 3.16 (m, 1H), 5.42 (q, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.70 (dd, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.75 (dd, 2H)

Example 32

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

A solution of methanesulfonic acid 1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl ester (28 mg, 0.09 mmol), potassium carbonate (38 mg, 0.27 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (20 mg, 0.09 mmol) in acetonitrile (3 mL) was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was diluted with

EtOAc (15 mL), then washed with water (10 mL). The aqueous phase was re-extracted with CH₂Cl₂ (10 mL), and the combined organics were washed with brine (15 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated onto silica gel. Flash chromatography (SPE, 2-5 % MeOH in 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc) gave 14 mg (38 %) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (d, J = 6 Hz, 2 H), 8.53 (s, 1H), 7.73 – 7.78 (m, 3H), 7.57 (dt, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (dt, J = 8, 2 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2H), 3.29 (s, J = 4 Hz, 1H), 1.15 – 1.28 (m, 4H).

Example 33

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

Sodium hydride (60 % oil dispersion, 12 mg, 0.30 mmol) was added to a solution of [1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-methanol (47 mg, 0.22 mmol) in DMF (3 mL) under argon and the mixture was stirred for 45 minutes. 4-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (39 mg, 0.15 mmol) was added, and the mixture was heated to 80 °C and stirred for 40 h. The reaction mixture was extracted with EtOAc (50 mL) and CH₂Cl₂ (25 mL), and the combined organics were washed with water (3 x 20 mL) and brine (30 mL), then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated onto silica gel.

Chromatography (SPE, 5 % MeOH in 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc) afforded 18 mg of the title compound as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.75 (d, 2H), 8.60 (d, 1H), 7.78 – 7.80 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.67 – 7.74 (m, 3H), 5.76 (d, 2H), 3.22 (m, 1H), 1.08 – 1.12 (m, 2H), 0.86 – 0.90 (m, 2H).

Example 34

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

A mixture of methanesulfonic acid 1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl ester (40 mg, 0.14 mmol), potassium carbonate (58 mg, 0.42 mmol) and 4-methyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (27 mg, 0.14 mmol) in acetonitrile (5 mL) was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water, and the aqueous phase was re-extracted with CH₂Cl₂. The combined

organics were washed with water and brine, then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated onto silica gel. Chromatography (SPE, 5-15 % MeOH in 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) yielded 39 mg (73 %) of a white solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.80 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.58 – 7.64 (m, 3H), 7.46 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J = 7, 2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.65 (s 3H).

Example 35

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

A mixture of methanesulfonic acid 1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl ester (40 mg, 0.14 mmol), potassium carbonate (58 mg, 0.42 mmol) and 4-cyclopropyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thione (31 mg, 0.14 mmol) in acetonitrile (5 mL) was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water, and the aqueous phase was re-extracted with CH_2Cl_2 . The combined organics were washed with water and brine, then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated onto silica gel. Chromatography (SPE, 5-15 % MeOH in 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) yielded 45 mg (79 %) of a white solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (dd, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (t, 1 H), 7.74 (dd, 2H), 7.63 (dt, 1H), 7.37 – 7.48 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 1.14 – 1.27 (m, 2H), 0.77 – 0.82 (m, 2H).

Example 36

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

Sodium hydride (60 % oil dispersion, 13 mg, 0.32 mmol) was added to a solution of [1-(3-chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-methanol (50 mg, 0.24 mmol) in DMF (3 mL), and the mixture was stirred for 45 minutes at room temperature. 4-(4-Cyclopropyl-5-methanesulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine (42 mg, 0.16 mmol) was added, and the mixture was heated to 80 °C in an oil bath and stirred for 40 h. The mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with water (2 x 15 mL), and the aqueous phases were combined and re-extracted with CH_2Cl_2 (10 mL). The combined organics were washed with brine (2 x 10 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated onto silica gel.

Chromatography (SPE, 3-30 % MeOH in 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc) afforded 18 mg (19 %) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.75 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.83 (td, J = 2, 0.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5, 2 Hz, 2H), 7.67 (dt, J = 7, 2 Hz, 1H), 7.42 – 7.51 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 3.16 (t, J = 4 Hz, 1H), 1.08 – 1.16 (m, 2H), 0.76 – 0.80 (m, 2H).

Example 37

(1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethyl acetate and (1S)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol

Vinyl acetate (350 μL, 3.8 mmol) was added to 1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol (650 mg, 2.9 mmol) and Novozyme 435® (80 mg) in toluene (10 mL) and the mixture was stirred at r.t. under an argon-atmosphere for 24 h. The mixture was filtered through celite and the celite was washed with DCM. The combined filtrate was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM to DCM-MeOH 40:1) to give 320 mg (45%) of (1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethyl acetate. ¹H NMR: 1.70 (d, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 6.13 (q, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 8.10 (t, 1 H). (1S)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol was also obtained, in 49 % yield. ¹H NMR: 1.65 (d, 3 H), 5.15 (q, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.10 (t, 1 H)

Example 38

(1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol

Lithium hydroxide monohydrate (102 mg, 2.43 mmol) was added to (1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethyl acetate (323 mg, 1.21) in THF/water 1:1 (10 mL). After 18 h stirring at r.t the volume of the mixture was reduced *in vacuo* to about ½, followed by dilution with brine and extraction with EtOAc. 270 mg (100%) of the title compound was obtained after evaporation and drying. ¹H NMR: 1.64 (d, 3 H), 5.13 (q, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 8.08 (t, 1 H)

Example 39

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

ST
57

Ca₂CO₃ (326 mg, 1.0 mmol) was added to a solution (1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethanol (149 mg, 0.67 mmol) and 4-[4-methyl-5-(methylsulfonyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine (149 mg, 0.66 mmol) in DMF (5 mL). The reaction was stirred at 60 °C for 48 h. Brine was added and the mixture was extracted 3 times with EtOAc. The organic phase was dried and concentrated. The product was purified by flash column chromatography (SiO₂, DCM to DCM-MeOH 40:1) to give 69 mg (27%) of the title compound. ¹H NMR: 1.95 (d, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 6.40 (q, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.65 (d, 2 H), 7.97 (m, 2 H), 8.10 (t, 1 H), 8.76 (br. s., 2 H)

10 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
15 *et al.*, *Neuron* 8:169 (1992), Miller *et al.*, *J. Neuroscience* 15: 6103 (1995), Balazs, *et al.*, *J. Neurochemistry* 69:151 (1997). The methodology described in these publications is incorporated herein by reference. Conveniently, the compounds of the invention can be studied by means of an assay that measures the mobilization of intracellular calcium, [Ca²⁺]_i in cells expressing mGluR5.

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

FLIPR experiments were done using a laser setting of 0.800 W and a 0.4 second CCD camera shutter speed. Each FLIPR experiment was initiated with 160 µl of buffer present
25 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. EC₃₀ and IC₃₀ determinations were made from data obtained from 8-point concentration response curves (CRC) performed in duplicate. Agonist CRC were generated by scaling all
30 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.

88
50

We have validated a secondary functional assay for mGluR5d as described in WO97/05252 based on Inositol Phosphate (IP₃) turnover. IP₃ accumulation is measured as an index of receptor mediated phospholipase C turnover. GHEK cells stably expressing the human mGluR5d receptors were incubated with [3H] myo-inositol overnight, washed three times in HEPES buffered saline and pre-incubated for 10 min with 10 mM LiCl.

Compounds (agonists) were added and incubated for 30 min at 37°C. Antagonist activity was determined by pre-incubating test compounds for 15 min, then incubating in the presence of glutamate (80 μM) 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 [Ca²⁺]_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 MgCl₂, 0.7 mM NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 0.422 mg/ml NaHCO₃, 2.4 mg/ml HEPES, 1.8 mg/ml glucose and 1 mg/ml BSA Fraction IV (pH 7.4).

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

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

59

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

5 GHEK stably expressing the human mGluR5d receptor were seeded onto 24 well poly-L-lysine coated plates at 40×10^4 cells /well in media containing 1 μ Ci/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
10 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 μ M) or DHPG (30 μ M) for 30 min. The reaction was terminated by the
15 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

20 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.

25

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.

30

b) Inositol Phosphate Separation

Elute glycerophosphatidyl inositols with 8 ml 30 mM ammonium formate.

60

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

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

Screening for compounds active against tleas

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.

61

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

Abbreviations

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

Results

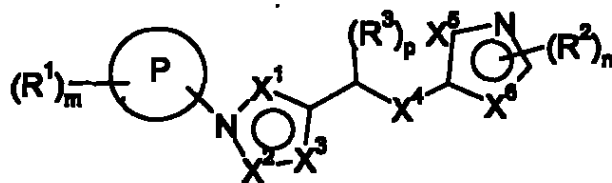
20 Typical IC₅₀ values as measured in the assays described above are 10 μ M or less. In one aspect of the invention the IC₅₀ is below 2 μ M. In another aspect of the invention the IC₅₀ is below 0.2 μ M. In a further aspect of the invention the IC₅₀ is below 0.05 μ M.

Compound	FLIPR IC ₅₀
4-(5-{1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine	27 nM
4-[5-({1-(3-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl)thio]-4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine	265 nM

62

CLAIMS

1. A compound according to Formula II,



Formula II

wherein,

P is aryl;

if $m = 1$ then R^1 is attached to P at the meta position of the ring P relative to the attachment point of P to the 5-membered ring, and if $m = 2$ then R^1 is attached to P at the 2-, and 5-positions of the ring P to the 5-membered ring;

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} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, OC_{0-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-6} alkylaryl, OC_{0-6} alkylaryl, CHO,

$(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} alkyl OR^5 , OC_{2-6} alkyl OR^5 , C_{1-6} alkyl $(CO)R^5$, OC_{1-6} alkyl $(CO)R^5$, C_{0-6} alkyl CO_2R^5 , OC_{1-6} alkyl CO_2R^5 , C_{0-6} alkylcyano, OC_{2-6} alkylcyano, C_{0-6} alkyl NR^5R^6 , OC_{2-6} alkyl NR^5R^6 , C_{1-6} alkyl $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} alkyl $(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} alkyl $NR^5(CO)R^6$, OC_{2-6} alkyl $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} alkyl $NR^5(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} alkyl SR^5 , OC_{2-6} alkyl SR^5 , C_{0-6} alkyl $(SO)R^5$, OC_{2-6} alkyl $(SO)R^5$, C_{0-6} alkyl SO_2R^5 , OC_{2-6} alkyl SO_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 atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^5 and R^6 are independently selected from a group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl and aryl;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of CR^4 , and N;

X³ is selected from the group consisting of CR⁴, N, and O; wherein at least one of X¹ X² and X³ is not N:

R⁴ is selected from the group consisting of H, =O, C₁₋₆alkyl, OH;

R^3 is selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, hydroxy, C_{0-6} alkylcyano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alkylhalo, halo, C3-7cycloalkyl, $O(CO)C_{1-4}$ alkyl, C_{1-4} alkyl(SO) C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkyl(SO₂) C_{0-4} alkyl, (SO) C_{0-4} alkyl, (SO₂) C_{0-4} alkyl, OC_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylOR⁵ and C_{0-4} alkylNR⁵R⁶;

X⁴ is selected from the group consisting of CR⁷R⁸, NR⁷, O, S, SO, and SO₂;

R⁷ and R⁸ are independently selected from a group consisting of hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl and aryl;

X⁵ and X⁶ are independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

R^2 is selected from the group consisting of hydroxy, C_{0-6} alkylcyano, $=NR^3$, $=NOR^3$, C_{1-6} 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(SO₂) C_{0-4} alkyl, (SO) C_{0-4} alkyl, (SO₂) C_{0-4} alkyl, C_{1-4} alkylOR³, C_{0-4} alkylNR³R⁶ and a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from C, N, O and S, and wherein said ring may be substituted by one or more A; and

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

A is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halo, nitro, oxo, C₀-alkylcyano, C₀₋₄alkylC₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylhalo, OC₁₋₆alkylhalo, C₂₋₆alkenyl, C₀₋₃alkylaryl, C₀₋₆alkylOR⁵, OC₂₋₆alkylOR⁵, C₁₋₆alkylSR⁵, OC₂₋₆alkylSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆alkylcyano, OC₁₋₆alkylCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆alkyl(CO)R⁵, C₁₋₆alkyl(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C₁₋₆alkylNR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵R⁶, C₀₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alkyl(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alkylNR⁵(SO₂)R⁶, SO₂R⁴, C₁₋₆alkylNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alkyl(SO₂)R⁵, C₀₋

alkyl(SO₂)R⁵, C₀₋₆alkyl(SO)R⁵, OC₂₋₆alkyl(SO)R⁵ and a 5- or 6-membered ring containing one or more atoms independently selected from the group consisting of C, N, O and S;

m is selected from 1 and 2;

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

5 p is selected from 1 and 2; and

and a salts or hydrates thereof,

2. A compound according to claim 1 wherein P is phenyl.

3. A compound according to claim 1 wherein X⁴ is selected from CR⁷R⁸, NR⁷, O and S.

4. A compound according to claim 1 wherein X⁵ is N.

10 5. A compound according to claim 4 wherein X⁶ is N.

6. A compound according to claim 4 wherein X⁶ is O.

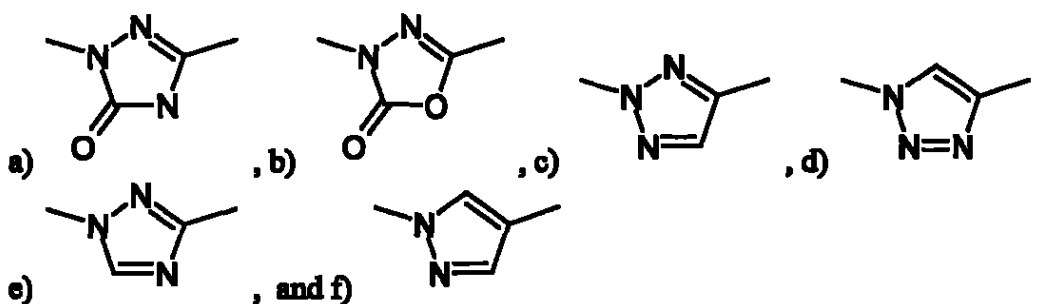
7. A compounds according to claim 1 wherein X⁵ is C and X⁶ is N.

8. A compound according to claim 1 wherein R² is selected from aryl and C₀₋₆heteroaryl

9. A compound according to claim 1 wherein R² is selected from 4-pyridyl, 3-pyridyl and
15 phenyl.

10. A compound according to claim 1 wherein R² is a 5- or 6-membered ring containing atoms independently selected from C, N, O and S, which ring may be substituted by one or more A.

11. A compound according to claim 1 wherein the ring containing X¹, X², and X³ is se-
20 lected from the group consisting of:



12. A compound according to claim 1 wherein X¹ and X² are N and X³ is C.

13. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

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

2-(3-chlorophenyl)-5-{1-[methyl(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)amino]ethyl}-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

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

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

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

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

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

15 4-{5-[1-(3-Chloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethylsulfanyl]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine

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

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

20 4-(5-((1*R*)-[2-(3-chlorophenyl)-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine

14. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 13, in association with one or more pharmaceutically acceptable diluent, excipients and/or inert carrier.

15. The pharmaceutical composition according to claim 14, for use in the treatment of mGluR 5 mediated disorders.

16. The compound according to any one of claims 1 to 13, for use in therapy.

66

17. The compound according to any one of claims 1 to 13, for use in treatment of mGluR 5 mediated disorders.

18. Use of the compound according to any one of claims 1 to 13, in the manufacture of a medicament for the treatment of mGluR 5 mediated disorders.

5 19. A method of treatment of mGluR 5 mediated disorders, comprising administering to a mammal, including man in need of such treatment, a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 13.

20. The method according to claim 19, for use in treatment of neurological disorders.

21. The method according to claim 19, for use in treatment of psychiatric disorders.

10 22. The method according to claim 19, for use in treatment of chronic and acute pain disorders.

23. The method according to claim 19, for use in treatment of gastrointestinal disorders.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/005200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/4439 A61P25/00 A61P29/00
A61P1/00

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/029210 A (MERCK & CO. INC; COSFORD, NICHOLAS, D; RÖPPE, JEFFREY; CHEN, CHIXU; SM) 10 April 2003 (2003-04-10) page 3, line 7 - line 21; claims 1,5,10,11,16-21,25-45; example 4	1-24
X	WO 03/077918 A (MERCK & CO., INC; SMITH, NICHOLAS, D; COSFORD, NICHOLAS, D. P; REGER,) 25 September 2003 (2003-09-25) page 3, line 10 - line 28; claims 1,5,10-13,17-37; example 67	1-24
X	WO 03/037274 A (ICAGEN, INC; ATKINSON, ROBERT, NELSON; GROSS, MICHAEL, FRANCIS) 8 May 2003 (2003-05-08) page 25, line 30 - page 26, line 33; claims 1-8,10-12,18-24; compound 367 -/-	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

23 June 2005

Date of mailing of the international search report

01/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6818 Patentamt
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hanisch, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/005200

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/014902 A (ASTRAZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; STE) 19 February 2004 (2004-02-19) page 27, line 5 - page 28, line 3; claims 1,11-20; examples 96,103	1-24
P,Y	WO 2004/014881 A (ASTRA ZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; ST) 19 February 2004 (2004-02-19) claims 1-12,18-27	1-24

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 085747-0487	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/005200	International filing date (day/month/year) 17/02/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/02/2004
Applicant ASTRAZENECA AB		

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

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

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

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/005200

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-24 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.

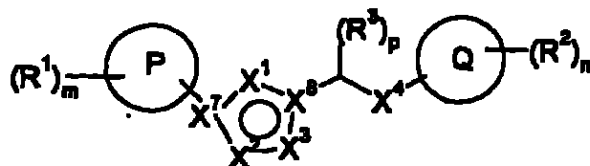
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2005/005200

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to new compounds of formula I,



(I)

wherein P, Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R¹, R², R³, m, n, and p are as defined as in formula I, or salts, or hydrates thereof, processes for their preparation and new intermediates used in the preparation thereof, pharmaceutical compositions containing said compounds and to the use of said compounds in therapy, especially for the treatment of mGluR5 receptor mediated disorders, and for the treatment of neurological disorders, psychiatric disorders, gastrointestinal disorders and pain disorders.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/005200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03029210 A	10-04-2003	CA 2462289 A1 EP 1434773 A2 JP 2005508344 T WO 03029210 A2 US 2004186295 A1	10-04-2003 07-07-2004 31-03-2005 10-04-2003 23-09-2004
WO 03077918 A	25-09-2003	AU 2003213783 A1 CA 2478799 A1 EP 1485093 A1 WO 03077918 A1	29-09-2003 25-09-2003 15-12-2004 25-09-2003
WO 03037274 A	08-05-2003	CA 2465207 A1 EP 1451160 A2 WO 03037274 A2 US 2005049237 A1	08-05-2003 01-09-2004 08-05-2003 03-03-2005
WO 2004014902 A	19-02-2004	AU 2003264018 A1 CA 2495179 A1 WO 2004014902 A2 US 2004106607 A1	25-02-2004 19-02-2004 19-02-2004 03-06-2004
WO 2004014881 A	19-02-2004	AU 2003259068 A1 CA 2494987 A1 EP 1529045 A2 WO 2004014881 A2 US 2004152699 A1	25-02-2004 19-02-2004 11-05-2005 19-02-2004 05-08-2004

PATENT COOPERATION TREAT

73
Doc. 12 13
cc: ABM
(13/01/05)

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

FOLEY & LARDNER
Attn. Bent, Stephen A.
Washington Harbour
3000 K Street, N.W., Suite 500
Washington, D.C. 20007-5143
UNITED STATES OF AMERICA

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

Doc. 12 13
8/31/05 Oct. 19 0mids
(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

01/07/2005

Applicant's or agent's file reference

085747-0487

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/005200

International filing date
(day/month/year)

17/02/2005

Applicant

ASTRAZENECA AB

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

Filing of amendments and statement under Article 18:

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

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

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

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

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

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

Within 18 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 18 months.

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

Name and mailing address of the International Searching Authority

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

Authorized officer

Federico Bonomelli

74

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 18. 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 18, only the claims may be amended.

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

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

When?

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

Where not to file the amendments?

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

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

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

75 75

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

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

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

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

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 18, 19 and 20; new claims 21 and 22 added."

"Statement under article 18(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 18(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 18(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 18, 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 18 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.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Rta: EL ORGANISMO DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

PCT

A
FOLEY & LARDNER
Att. 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)	
01.07.2005	
Referencia del Solicitante o Agente 085747-0487 5999-0526 (manuscrito)	PROCEDER Ver abajo, puntos 1 y 4
Referencia Internacional PCT/US 2005/005200	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 17.02.2005
Solicitante ASTRAZENECA AB	

- ☒ 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 48):

¿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.
- ☐ 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.
- ☐ 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.
- Recordatorios:**
Brevemente tras el transcurso 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^{ter}.1 a 90^{ter}.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 preescriptas 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 Applicant's Guide, Volumen II, capítulo nacional, así como el sitio de internet de WIPO.

Nombre y Dirección Postal del ISA Oficina de Patentes Europeas, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 851 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Federico Bonomelli
--	---

Formulario PCT/ISA/220 (enero 2004)

(Ver instrucciones en hoja adjunta)

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

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

INSTRUCCIONES PARA MODIFICACIONES SEGÚN ARTÍCULO 19

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

¿Que partes de una solicitud internacional pueden ser modificadas?

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

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

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

¿Hasta cuando se pueden presentar modificaciones?

Dentro de los dos meses a partir del envío del Informe de búsqueda internacional o dentro de dieciséis meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde. No obstante, las modificaciones son consideradas como válidas cuando son enviadas a la Oficina Internacional luego del plazo establecido pero antes de la conclusión de las preparaciones técnicas para la publicación internacional (regla 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 aparezcan una hoja de reemplazo deben estar numeradas con cifras arábigas. Así, cuando se elimina una reivindicación, las demás no deben ser numeradas nuevamente. En el caso de una nueva numeración, las reivindicaciones deben ser numeradas en forma sucesiva (normas administrativas, ítem 205b)).

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

¿Qué documentos deben acompañar a las modificaciones?

Escrito adjunto (ítem 205b)):

Las modificaciones se deben presentar con un escrito adjunto.

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

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

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 unidas), en particular, si:

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

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

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

"Declaración según artículo 19(1)" (Regla 48.4)

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 48.4)

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.

74

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A
ver formulario PCT/ISA/220

**INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(regla PCT Nº 43bis.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

PCT/US 2005/005200

**Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)**

17.02.2005

**Fecha de Prioridad
(día/mes/año)**

18.02.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
C07D401/14, C07D413/14, A61K31/4439, A61P25/00, A61P29/00, A61P1/00

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 43bis.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 Falencias 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 88.1bis(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 corresponde, 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 Europeas

D - 80298 Munich

Tel.: +49 89 2399 - 0; Tx: 523858 epmu d

Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Apoderado

Hanisch, I

Tel: +49 89 2399-7880

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (enero 2004)

Campo N° 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

Campo N° II Prioridad

1. ☒ No fue considerada la validez de la reivindicación de prioridad porque el Organismo de Búsqueda Internacional no está en posesión de una copia de la solicitud anterior cuya prioridad fue reivindicada o, de haber sido requerida, de una traducción de la solicitud anterior. No obstante, este Informe fue establecido asumiendo que el dato relevante es la fecha de prioridad reivindicada (reglas 43bis.1 y 84.1).
2. ☐ Este Informe se confeccionó sin tomar en consideración la prioridad reivindicada, dado que se comprobó que la reivindicación de prioridad era inválida (reglas 43bis.1 y 84.1). En consecuencia, a los efectos de este Informe es válida la fecha de presentación internacional mencionada anteriormente como fecha oficial.
3. Observaciones adicionales, si corresponden

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/US 2005/005200

Campo N° 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 N° 19 – 24 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque

- ☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones N° 19 – 24 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 N° son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (especificar):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones N° están 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 N° .
- ☐ 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 N° V Resolución fundada según regla PCT 43b/a.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 | SI | Reivindicaciones: | 1 – 24 |
| | No | Reivindicaciones: | |
| Actividad inventiva | SI | Reivindicaciones: | |
| | No | Reivindicaciones: | 1 – 24 |
| Aplicabilidad industrial | SI | Reivindicaciones: | 1 – 18 |
| | No | Reivindicaciones: | |
2. Documentos y aclaraciones:
 ver hoja adjunta

Campo N° VI Documentos definidos mencionados

1. Documentos definidos publicados (reglas 43b/a.1 y 70.10)
 y/o
2. revelaciones no escritas (reglas 43b/a.1 y 70.9)
 ver formulario 210

Con respecto al ítem III

Las reivindicaciones 19 – 24 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 ítem V

El estado de la técnica relevante está provisto por

- (A) WO 03 029210
- (B) WO 03 077918
- (C) WO 03 037274

Novedad

Los presentes compuestos parecen ser novedosos en el sentido del artículo PCT 33(2). Los mismos difieren esencialmente de los de (A) y (B) en que los presentes estipulan que al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 no es nitrógeno. Aquella parte de la presente fórmula general que se superpone con la fórmula general de (C) es considerada como que representa una selección novedosa de la misma.

Actividad Inventiva

El problema subyacente en la presente solicitud parece ser la provisión de otros moduladores mGluR5 útiles para el tratamiento de, entre otros, trastornos neurológicos/psiquiátricos/gastrointestinales o dolores.

(A) es considerado como el representante de compuestos revelados en el estado de la técnica más cercano con la actividad deseada y que están impedidos de caer en el presente ámbito por medio de una estipulación que excluye la posibilidad de que el anillo que contiene X^1 - X^3 sea tetrazol. Se hace notar que una estipulación establece generalmente la novedad en un objeto, pero, no obstante, no puede establecer una actividad inventiva. (A) revela la intercambiabilidad general en el presente campo tecnológico de tetrazolillo con otros heteroarillos que pueden caer en el presente ámbito (ver pp. 44 y siguientes). Por otro lado, (C) revela derivados de pirazolillo que se superponen con la presente fórmula general y que son útiles para el tratamiento de los trastornos deseados, tales como dolor, y trastornos neurológicos, por ejemplo, psicosis. El compuesto 387 de (C) es tan cercano al presente objeto que difiere solo en que el anillo fenilo está monosustituido por cloro en la posición para en lugar de en la posición meta. (C) es relevante para la evaluación de la actividad inventiva aún cuando no indica ninguna modulación mGluR5, ya que, aunque el descubrimiento de un mecanismo que origina una entidad química en el cuerpo puede ser una pieza importante de conocimiento científico, no es considerado como una contribución tecnológica al estado de la técnica. Solo el efecto terapéutico de un medicamento, por ejemplo, el tratamiento de trastornos específicos, es relevante para la evaluación de la actividad inventiva. En consecuencia, con todo esto en la mente, el experto en la materia puede arribar a los presentes compuestos sin ningún esfuerzo inventivo. Un actividad inventiva en el sentido del artículo 33(3) solo puede ser reconocido, por ello, para aquellos compuestos presentes que resuelven el problema establecido y poseen un efecto mejorado inesperado *vis-à-vis* el estado de la técnica.

También se debe tomar conciencia de que los compuestos de la presente reivindicación 1 parecen carecer de una realización estructural novedosa e inventiva, ya que el anillo que los distingue de los de (A) y (B) poseen una estructura genérica con respecto a X^1 - X^3 . Por ello, durante el trámite regional puede ser elevada una objeción de carencia de uniformidad.

Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 19 – 24 acerca de la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad puede depender también de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de *reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamientos medicinales*, pero permite, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido para un primer uso en tratamientos médicos y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento medicinal.

Con respecto al ítem VI

(D) (=WO 2004 014902) y (E) (= WO 2004 014881) son documentos intermedios, ambos presentados el 08.08.2003, publicados el 19.02.2004, reivindicando un derecho de prioridad el 09.08.2002. No constituyen el estado de la técnica según los procedimientos del artículo PCT II. Además, su contenido parece no afectar la novedad porque los compuestos de la presente solicitud difieren esencialmente de los mismos en que el anillo P está enlazado a un nitrógeno del heterociclo de cinco miembros que contiene X¹-X³, no a un carbono como en (D) y (E).

No obstante, (D) y (E) pueden ser relevantes para la actividad inventiva, dependiendo esencialmente del análisis de los derechos de prioridad reclamados en la presente solicitud, o sea, acerca de la cuestión de si (D) y (E) son anteriores o no. El análisis exhaustivo solo puede tener lugar en los procedimientos regionales.

PATENT COOPERATION TREATY

85
85

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/005200

International filing date (day/month/year)
17.02.2005

Priority date (day/month/year)
18.02.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/14, C07D413/14, A81K31/4439, A81P25/00, A81P29/00, A81P1/00

Applicant
ASTRAZENECA AB

Declined
 9/30/05
 Resp + add Demand

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

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523655 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Hanisch, I

Telephone No. +49 89 2369-7880



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/005200

86

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 84.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 84.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/005200

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. 19-24 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19-24 with respect to industrial applicability 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/US2005/005200

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-24
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/005200

Re Item III.

Claims 19-24 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.

Relevant prior art is provided by

- (A) WO 03029210
- (B) WO 03077918
- (C) WO 03037274

Novelty

The current compounds appear to be novel in the sense of Article 33(2) PCT. They essentially differ from (A) and (B) on account of the current proviso that at least one of X^1 , X^2 and X^3 is not nitrogen. That part of the current general formula which overlaps with the general formula of (C) is considered to represent a novel selection therefrom.

Inventive Step

The problem underlying the present application appears to be the provision of further mGluR5 modulators which are useful for the treatment of i.a. neurological /psychiatric/gastrointestinal disorders or pain.

(A) is considered to represent the closest state of the art disclosing compounds of the desired activity which are only prevented from falling within the current scope by means of a proviso which excludes the possibility of the X^1 - X^3 containing ring being tetrazole. It should be noted that a proviso in general may establish novelty of a subject-matter, however, it cannot establish an inventive step. (A) discloses the general interchangeability in the current technical field of tetrazolyl with other heteroaryls which would fall within the current scope (see pp 44f). Moreover, (C) discloses pyrazolyl derivatives which overlap with the current general formula and which are useful for the treatment of the desired disorders such as pain and neurological disorders, e.g. psychoses. Compound 367 of (C) even is so close to the

current subject-matter that it only differs in the phenyl ring being mono-substituted by chloro in the para- instead of the meta-position. (C) is relevant for the assessment of inventive step even if it does not give any indication of mGluR5 modulation since although a discovery of a mechanism a chemical entity triggers in the body may be an important piece of scientific knowledge, it is not considered as a technical contribution to the art. It is only the therapeutic effect of a medicament, i.e. treating specific diseases, which is relevant for the assessment of inventive step. Consequently, with all this in mind the skilled person would have arrived at the present compounds without any inventive effort. An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT could therefore only be acknowledged for those of the current compounds which solve the given problem and have an unexpected improved effect vis-à-vis the closest state of the art.

Awareness should further be raised that the compounds of current claim 1 appear to lack a common novel and inventive structural feature since the ring which distinguishes them from (A) and (B) has a generic structure on account of X^1-X^2 . A non-unity objection may thus be raised during the regional proceedings.

Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 19-24 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re item VI.

(D) (= WO 2004014902) and (E) (= WO 2004014881) are intermediate documents, both filed on 08.08.2003, published on 19.02.2004 and claiming a priority right on 09.08.2002. They are not prior art according to the Chapter II PCT proceedings. Further, their content appears not to affect the novelty because the compounds of the present application essentially differ therefrom in that ring P is linked to a nitrogen of the five-membered heterocycle containing X^1-X^2 , not to a carbon as in (D) and (E).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/005200

However, (D) and (E) might be relevant for inventive step depending essentially on the analysis of the claimed priority rights of the present application, i.e. on the question whether (D) and (E) are prior art or not. The extensive examination will only be performed in the regional proceedings.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/005200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/4439 A61P25/00 A61P29/00
A61P1/00

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/029210 A (MERCK & CO. INC; COSFORD, NICHOLAS, D; ROPPE, JEFFREY; CHEN, CHIXU; SM) 10 April 2003 (2003-04-10) page 3, line 7 - line 21; claims 1,5,10,11,16-21,25-45; example 4	1-24
X	WO 03/077918 A (MERCK & CO., INC; SMITH, NICHOLAS, D; COSFORD, NICHOLAS, D. P; REGER,) 25 September 2003 (2003-09-25) page 3, line 10 - line 28; claims 1,5,10-13,17-37; example 67	1-24
X	WO 03/037274 A (ICAGEN, INC; ATKINSON, ROBERT, NELSON; GROSS, MICHAEL, FRANCIS) 8 May 2003 (2003-05-08) page 25, line 30 - page 26, line 33; claims 1-8,10-12,18-24; compound 367 -/-	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

23 June 2005

Date of mailing of the international search report

01/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2580 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8040, Tx 31 951 apo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Hanisch, I

93-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/005200

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2004/014902 A (ASTRAZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; STE) 19 February 2004 (2004-02-19) page 27, line 5 - page 28, line 3; claims 1, 11-20; examples 96, 103	1-24
P, Y	WO 2004/014881 A (ASTRA ZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; ST) 19 February 2004 (2004-02-19) claims 1-12, 18-27	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/005200

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-24 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/US2005/005200

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
WO 03037274	A	08-05-2003	CA 2465207 A1	08-05-2003
			EP 1451160 A2	01-09-2004
			WO 03037274 A2	08-05-2003
			US 2005049237 A1	03-03-2005
WO 2004014902	A	19-02-2004	AU 2003264018 A1	25-02-2004
			CA 2495179 A1	19-02-2004
			WO 2004014902 A2	19-02-2004
			US 2004106607 A1	03-06-2004
WO 2004014881	A	19-02-2004	AU 2003259068 A1	25-02-2004
			CA 2494987 A1	19-02-2004
			EP 1529045 A2	11-05-2005
			WO 2004014881 A2	19-02-2004
			US 2004152699 A1	05-08-2004

95
95

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

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

Referencia del solicitante o del agente 085747-0487	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 3.abajo	
Referencia Internacional PCT/US 2005/005200	Fecha de presentación Internacional 17.02.2005	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 18.02.2004
Solicitante ASTRAZENECA AB		

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

Este Informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 2 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 N° 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 N° .

☐ 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 2005/005200

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

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

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

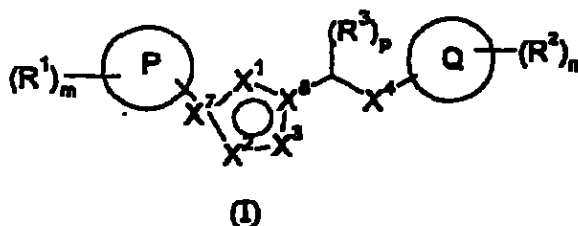
1. ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este 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 N°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas

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

Campo IV: Texto del resumen (continuación del ítem 5 de la hoja 1)

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que responden a la fórmula I,



en la cual P, Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R¹, R², R³, m, n, y p están definidos como en la fórmula I, o sales o hidratos del mismo, a procedimientos para su preparación y a nuevos intermediarios utilizados en la preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y al uso de tales compuestos en terapias, en particular, en el tratamiento de trastornos producidos por el receptor mGluR5, y en el tratamiento de desórdenes neurológicos, psiquiátricos, gastrointestinales y dolorosos.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/US 2005/005200

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC7 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/4439 A61P25/00 A61P29/00 A61P1/00		
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		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las plazas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 03/029210 A (MERCK & CO. INC.; COSFORD, NICHOLAS, D; ROPPE, JEFFREY; CHEN, CHIXU; SM) 10 de abril de 2003 (2003.04.10) página 3, renglón 7 – renglón 21; reivindicaciones 1, 5, 10, 11, 16 – 21, 25 – 45; ejemplo 4	1 – 24
X	WO 03/077918 A (MERCK & CO. INC.; SMITH, NICHOLAS, D; COSFORD, NICHOLAS, D. P; REGER) 25 de septiembre de 2003 (2003.09.25) página 3, renglón 10 – renglón 28; reivindicaciones 1, 5, 10 – 13, 17 – 37; ejemplo 67	1 – 24
X	WO 03/037274 A (ICAGEN, INC.; ATKINSON, ROERT, NELSON; GROSS, MICHAEL, FRANCIS) página 25, renglón 30 – página 26, renglón 33; reivindicaciones 1 – 8, 10 – 12, 18 – 24; compuesto 364	1 – 24
—//—		
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C		
☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"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
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"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
"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)	"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
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
27 de junio de 2005		01.07.2005
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: 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Hanisch, I

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/US 2005/005200

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
P, Y	WO 2004/014902 A (ASTRAZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC.; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; STE) 19 de febrero de 2004 (2004.02.19) página 27, renglón 5 – página 28, renglón 3; reivindicaciones 1, 11 - 20; ejemplos 96, 103	1 - 24
P, Y	WO 2002/014881 A (ASTRAZENECA AB; NPS PHARMACEUTICALS, INC.; WENSBO, DAVID; XIN, TAO; ST) 19 de febrero de 2004 (2004.02.19) reivindicaciones 1 - 12, 18 - 27	1 - 24

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

Referencia Internacional

PCT/US 2005/005200

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 2482289 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
WO 03037274 A	08.05.2003	CA 2485207 A1	08.05.2003
		EP 1451260 A2	01.09.2004
		WO 03037274 A2	08.05.2003
		US 2005049237 A1	03.03.2005
WO 2004014902 A	19.02.2004	AU 2003264018 A1	25.02.2004
		CA 2495179 A1	19.02.2004
		WO 2004014902 A2	19.02.2004
		US 2004106607 A1	03.06.2004
WO 2004014881 A	19.02.2004	AU 2003259068 A1	25.02.2004
		CA 2494987 A1	19.02.2004
		EP 1529045 A2	11.05.2005
		WO 2004014881 A2	19.02.2004
		US 2004152699 A1	05.08.2004

- (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 2005/080379 A1**

- (51) Clasificación Internacional de patentes: C07D 401/14, 413/14, A61K
31/4439, A61P 25/00, 29/00, 1/00**
- (21) Número de solicitud internacional: PCT/US2005/005200**
- (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:
60/545,289 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): 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). JOHANSS N,
Martin [SE/SE]; c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE). MALMBERG, Johan [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). SLASSI, Abdelmalik
[CA/CA]; c/o NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga,
Ontario L4V 1V7 (CA). WENSBO, David [SE/SE]; c/o AstraZeneca R &
D Headquarters, Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).**
- (74) Agente: BENT, Stephen, A. et. al.; Foley & Lardner LLP, Washington
Harbour, 3000 K Street, NW, Suite 500, Washington, DC 20007-5143
(US).**
- (81) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario,
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,**

RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha límite para modificar las reivindicaciones y será republicado en caso de recibir modificaciones

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

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

(57) **Resumen**

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de la fórmula I, en donde P, Q, X¹, X², X³, X⁴, X⁷, X⁸, R¹, R², R³, m, n, y p tienen los valores definidos en la fórmula I, o sus sales o hidratos, procesos para su preparación y nuevos intermediarios usados en su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso terapéutico de los mismos, especialmente para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5, y para el tratamiento de trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, trastornos gastrointestinales y trastornos de dolor crónico y agudo.

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una nueva clase de compuestos, con formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en una terapia. La presente invención se relaciona además con procesos para preparar dichos compuestos y con nuevos intermediarios preparados en los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

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

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

Los subtipos metabotrópicos del receptor de glutamato se pueden subdividir en tres grupos, Grupo I, Grupo II y Grupo III, basado en 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 GI."

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

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

El concepto de 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.

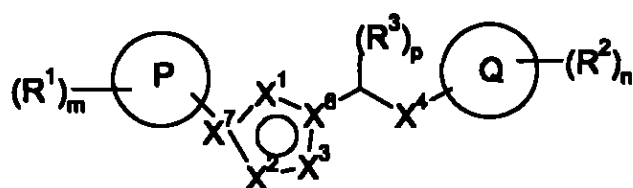
El concepto de "reflujo G.I." se define en el presente como el fluido proveniente del estómago que puede pasar al esófago debido a que, en esos momentos, se pierde temporariamente la barrera mecánica.

El concepto de 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 INVENCION

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



Fórmula I

en donde,

P se selecciona entre arilo y heteroarilo

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

alquilinilo, OC₂₋₆alquilinilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, OC₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, OC₀₋₆alquilarilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₀₋₆alquilCO₂R⁵, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, C₀₋₆alquilciano, OC₂₋₆alquilciano, C₀₋₆alquilNR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵, C₀₋₆alquilSO₂R⁵, OC₂₋₆alquilSO₂R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y arilo;

X¹, X², y X³, se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por CR⁴, N, O y S;

en donde al menos uno de X¹, X², y X³ no es N;

X⁷ y X⁸ se seleccionan entre el grupo formado por C y N de modo que cuando X⁷ es N, X⁸ es C y cuando X⁷ es C, X⁸ es N;

R⁴ se selecciona entre el grupo formado por H, =O, C₁₋₆alquilo, OH;

X⁴ se selecciona entre el grupo formado por CR⁷R⁸, NR⁷, O, S, SO, y SO₂;

R⁷ y R⁸ se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y arilo;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por H, C_{1-6} alquilo, hidroxil, C_{0-6} alquilciano, oxo, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵ y C_{0-4} alquilNR⁵R⁶;

R^3 opcionalmente se puede unir al anillo Q para formar un grupo cíclico fusionado;

R^7 o R^8 opcionalmente puede unirse a R^3 o al anillo Q para formar a un grupo cíclico o cíclico fusionado respectivamente;

el anillo Q tiene entre 5 y 7 miembros y puede ser cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

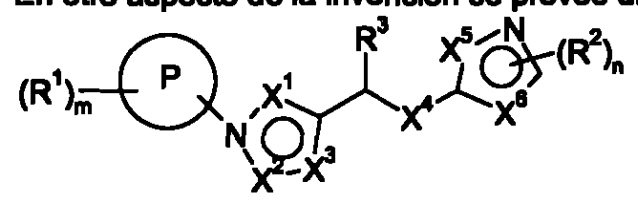
R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidroxil, C_{0-6} alquilciano, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquilcicloalquilo, C_{0-6} alquilheterocicloalquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{0-6} alquilarilo,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

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

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

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
n se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
una sal o hidrato del mismo.

En otro aspecto de la invención se provee un compuesto de la fórmula II



Fórmula II

en donde,
P se selecciona entre arilo y heteroarilo;
R¹ se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P y se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, halo, nitrógeno, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋

alquilhalo, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, OC₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, OC₂₋₆alquinilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, OC₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, OC₀₋₆alquilarilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₀₋₆alquilCO₂R⁵, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, C₀₋₆alquilciano, OC₂₋₆alquilciano, C₀₋₆alquilNR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵, C₀₋₆alquilSO₂R⁵, OC₂₋₆alquilSO₂R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y arilo;

X¹ y X² se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por CR⁴, y N;

X³ se selecciona entre el grupo formado por CR⁴, N, y O; en donde al menos uno de X¹ X² y X³ no es N;

R⁴ se selecciona entre el grupo formado por H, =O, C₁₋₆alquilo, OH;

R³ se selecciona entre el grupo formado por H, C₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₀₋₆alquilciano, oxo, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alquilhalo, halo, C₃₋₇cicloalquilo, O(CO)C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO₂)C₀₋₄alquilo,

(SO)C₀₋₄alquilo, (SO₂)C₀₋₄alquilo, OC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilOR⁵ y C₀₋₄alquilNR⁵R⁶;

X⁴ se selecciona entre el grupo formado por CR⁷R⁸, NR⁷, O, S, SO, y SO₂;

R⁷ y R⁸ se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y arilo;

X⁵ y X⁶ se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R² se selecciona entre el grupo formado por hidroxil, C₀₋₆alquilciano, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alquilhalo, halo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, C₀₋₆alquilheteroarilo, C₀₋₆alquilocicloalquilo, C₀₋₆alquilheterocicloalquilo, OC₁₋₄alquilo, OC₀₋₆alquilarilo, O(CO)C₁₋₄alquilo, (CO)OC₁₋₄alquilo, C₀₋₄alquil(S)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO₂)C₀₋₄alquilo, (SO)C₀₋₄alquilo, (SO₂)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquilOR⁵, C₀₋₄alquilNR⁵R⁶ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre C, N, O y S, y en donde dicho anillo puede sustituirse con uno o más A; y

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

A se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxil, halo, nitro, oxo, C₀₋₆alquilciano, C₀₋₄alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₂₋₆alquenilo, C₀₋₃alquilarilo, C₀₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₁₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆alquilciano, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C₁₋₆alquilNR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₀₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋

$\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, SO_3R^5 , $\text{C}_{1-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{R}^5$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{R}^5$ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

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

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

p se selecciona entre 1 y 2; y

sus sales o hidratos ,

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

En aún otro aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, o fórmula II 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 o fórmula II 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 proveen procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I y fórmula II 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 INVENCION

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

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

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

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

forma similar 'C₁₋₃' significa un grupo carbono que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono

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

Los grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y pueden ser, sin carácter taxativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo, t-hexilo. El término C₁₋₃alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono y puede ser metilo, etilo, n-propilo o i-propilo.

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

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

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

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

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "alquilhalo" significa un grupo alquilo según se ha definido, que es sustituido con halo según se ha definido. El término "C₁₋₆alquilhalo" puede incluir, sin carácter taxativo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o bromopropilo. El término "OC₁₋₃alquilhalo" puede incluir, sin

carácter taxativo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi.

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

En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada. El término C₂₋₆alquinilo con entre 2 y 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples, y puede ser, sin carácter taxativo etinilo, propargilo, butinilo, i-butinilo, pentinilo, i-pentinilo y hexinilo.

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

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

benzooxazolilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopirimidinilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, piridonilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, piridilo, imidazopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo y purinilo.

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

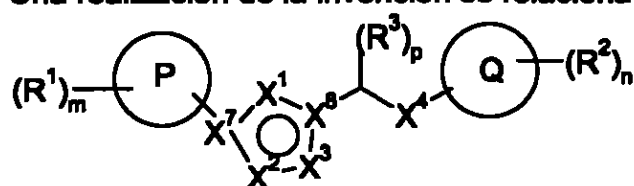
En esta memoria descriptiva, salvo que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado cíclico saturado, opcionalmente sustituido en donde uno o más de los átomos de carbono se reemplazan con heteroátomo. El término "heterocicloalquilo" incluye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

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 " $=NR^5$ " y " $=NOR^5$ " incluyen grupos imino- y oximo- que tienen un sustituyente R^5 y pueden ser, o ser parte de , grupos que incluyen, sin carácter taxativo iminoalquilo, iminohidroxi, iminoalcoxi, amidina, hidroxiamidina y alcoxiamidina. Cuando el subíndice es el número entero 0 (cero) el grupo al cual se refiere el subíndice, indica que el grupo está ausente, es decir que hay un enlace directo entre los grupos. En esta memoria descriptiva salvo que se indique de otro modo el término "anillos fusionados" se refiere a dos anillos que comparten 2 átomos comunes.

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

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



Fórmula I

en donde,

P se selecciona entre arilo y heteroarilo

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 hidrógeno, 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} alquil C_{3-6} cicloalquilo, OC_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilarilo, OC_{0-6} alquilarilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$,

O(CN)OR⁵, C₁₋₆alquilor⁵, OC₂₋₆alquilor⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₀₋₆alquilCO₂R⁵, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, C₀₋₆alquilciano, OC₂₋₆alquilciano, C₀₋₆alquilNR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilSR⁵, OC₂₋₆alquilSR⁵, C₀₋₆alquil(SO)R⁵, OC₂₋₆alquil(SO)R⁵, C₀₋₆alquilSO₂R⁵, OC₂₋₆alquilSO₂R⁵, C₀₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y arilo;

X¹, X², y X³, se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por CR⁴, N, O y S;

en donde al menos uno de X¹, X², y X³ no es N;

X⁷ y X⁸ se seleccionan entre el grupo formado por C y N de modo que cuando X⁷ es N, X⁸ es C y cuando X⁷ es C, X⁸ es N;

R⁴ se selecciona entre el grupo formado por H, =O, C₁₋₆alquilo, OH;

X⁴ se selecciona entre el grupo formado por CR⁷R⁸, NR⁷, O, S, SO, y SO₂;

R⁷ y R⁸ se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo y arilo;

R³ se selecciona entre el grupo formado por H, C₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₀₋₆alquilciano, oxo, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alquilhalo, halo, C₃₋₇cicloalquilo,

O(CO)C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO₂)C₀₋₄alquilo, (SO)C₀₋₄alquilo, (SO₂)C₀₋₄alquilo, OC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilOR⁵ y C₀₋₄alquilNR⁵R⁶;

R³ opcionalmente se puede unir al anillo Q para formar un grupo cíclico fusionado;

R⁷ o R⁶ opcionalmente puede unirse a R³ o al anillo Q para formar a un grupo cíclico o cíclico fusionado respectivamente;

el anillo Q tiene entre 5 y 7 miembros y puede ser carbocíclico, heterocíclico, arilo heteroarilo;

R² se selecciona entre el grupo formado por hidroxí, C₀₋₈alquilciano, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alquilhalo, halo, C₁₋₈alquilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₀₋₈alquilarilo, C₀₋₈alquilheteroarilo, C₀₋₈alquilocicloalquilo, C₀₋₈alquilheterocicloalquilo, OC₁₋₄alquilo, OC₀₋₈alquilarilo, O(CO)C₁₋₄alquilo, (CO)OC₁₋₄alquilo, C₀₋₄alquil(S)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO₂)C₀₋₄alquilo, (SO)C₀₋₄alquilo, (SO₂)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquilOR⁵, C₀₋₄alquilNR⁵R⁶ 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;

en donde cualquier C₁₋₈alquilo, arilo o heteroarilo definido bajo R¹, R² y R³ puede sustituirse con uno o más A;

A se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxí, halo, nitro, oxo, C₀₋₈alquilciano, C₀₋₄alquilC₃₋₈cicloalquilo, C₁₋₈alquilo, C₁₋₈alquilhalo, OC₁₋₈alquilhalo, C₂₋₈alquenilo, C₀₋₃alquilarilo, C₀₋₈alquilOR⁵, OC₂₋₈alquilOR⁵, C₁₋

alquilSR^5 , $\text{OC}_2\text{-alquilSR}^5$, $(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{OC}_2\text{-alquilciano}$, $\text{OC}_1\text{-alquilCO}_2\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}^5$, $\text{OC}_1\text{-alquil}(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{C}_1\text{-alquil}(\text{CO})\text{R}^5$, NR^5OR^6 , $\text{C}_1\text{-alquilNR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquilNR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquil}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_1\text{-alquil}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquilNR}^5(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, SO_3R^5 , $\text{C}_1\text{-alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquil}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_0\text{-alquil}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_0\text{-alquil}(\text{SO})\text{R}^5$, $\text{OC}_2\text{-alquil}(\text{SO})\text{R}^5$ 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;

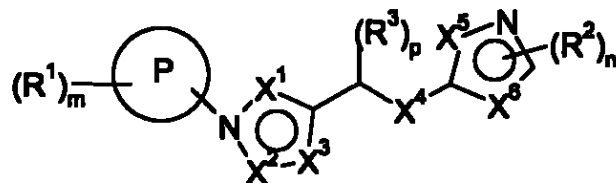
m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

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

p se selecciona entre 1 y 2; y

una sal o hidrato del mismo.

Otra realización de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula II



Fórmula II

en donde,

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 hidrógeno, hidroxilo, halo, nitrógeno, $\text{C}_1\text{-alquilhalo}$, $\text{OC}_1\text{-alquilhalo}$, $\text{C}_1\text{-alquilo}$, $\text{OC}_1\text{-alquilo}$, $\text{C}_2\text{-alqueno}$, $\text{OC}_2\text{-alqueno}$, $\text{C}_2\text{-alquinilo}$, $\text{OC}_2\text{-alquinilo}$, $\text{C}_0\text{-alquilC}_3\text{-cicloalquilo}$, $\text{OC}_0\text{-alquilC}_3\text{-cicloalquilo}$,

C_{0-6} alquilarilo, OC_{0-6} alquilarilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, C_{1-6} alquilOR⁵, OC_{2-6} alquilOR⁵, C_{1-6} alquil(CO)R⁵, OC_{1-6} alquil(CO)R⁵, C_{0-6} alquilCO₂R⁵, OC_{1-6} alquilCO₂R⁵, C_{0-6} alquilciano, OC_{2-6} alquilciano, C_{0-6} alquilNR⁵R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵R⁶, C_{1-6} alquil(CO)NR⁵R⁶, OC_{1-6} alquil(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(CO)R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alquilSR⁵, OC_{2-6} alquilSR⁵, C_{0-6} alquil(SO)R⁵, OC_{2-6} alquil(SO)R⁵, C_{0-6} alquilSO₂R⁵, OC_{2-6} alquilSO₂R⁵, C_{0-6} alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵(SO₂)R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} alquilNR⁵(CO)OR⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵(CO)OR⁶, 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;

R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y arilo;

X^1 y X^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por CR^4 , y N;

X^3 se selecciona entre el grupo formado por CR^4 , N, y O; en donde al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 no es N;

R^4 se selecciona entre el grupo formado por H, =O, C_{1-6} alquilo, OH;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por H, C_{1-6} alquilo, hidroxilo, C_{0-6} alquilciano, oxo, =NR⁵, =NOR⁵, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵ y C_{0-4} alquilNR⁵R⁶;

X^4 se selecciona entre el grupo formado por CR^7R^8 , NR^7 , O, S, SO, y SO_2 ;

R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y arilo;

X^5 y X^6 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, C_{0-6} alquilciano, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6}

alquilheteroarilo, C_{0-6} alquilocicloalquilo, C_{0-6} alquilheterocicloalquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{0-6} alquilarilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, $(CO)OC_{1-4}$ alquilo, C_{0-4} alquil(S) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵, C_{0-4} alquilNR⁵R⁶ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre C, N, O y S, y en donde dicho anillo puede 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;

A se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, oxo, C_{0-6} alquilciano, C_{0-4} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilhalo, OC_{1-6} alquilhalo, C_{2-6} alquenilo, C_{0-3} alquilarilo, C_{0-6} alquilOR⁵, OC_{2-6} alquilOR⁵, C_{1-6} alquilSR⁵, OC_{2-6} alquilSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC_{2-6} alquilciano, OC_{1-6} alquilCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC_{1-6} alquil(CO)R⁵, C_{1-6} alquil(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C_{1-6} alquilNR⁵R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵R⁶, C_{0-6} alquil(CO)NR⁵R⁶, OC_{1-6} alquil(CO)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(CO)R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C_{0-6} alquil(SO₂)NR⁵R⁶, OC_{2-6} alquil(SO₂)NR⁵R⁶, C_{0-6} alquilNR⁵(SO₂)R⁶, OC_{2-6} alquilNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵,

$C_{1-6}alquilNR^5(SO_2)NR^5R^6$, $OC_{2-6}alquil(SO_2)R^5$, $C_{0-6}alquil(SO_2)R^5$, $C_{0-6}alquil(SO)R^5$, $OC_{2-6}alquil(SO)R^5$ 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;

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

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

p se selecciona entre 1 y 2;

y sus sales o hidratos ,

Otra realización la invención se relaciona con los compuestos:

3-(3-clorofenil)-5-[[4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]metil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

2-(3-clorofenil)-5-{1-[metil(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]etil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

4-(5-{1-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

4-[5-({1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etil}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina y

4-(5-{(1R)-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

o una sal o hidrato del mismo.

Esta invención se relaciona con triazoles y otros compuestos heterocíclicos de fórmulas I y II, con una variable P. En una realización de la invención P se selecciona entre arilo y heteroarilo. En otra realización P es arilo y en aún otra realización P es fenilo.

de acuerdo con las Fórmulas I y II, P puede sustituirse con entre 0 y 4 sustituyentes R¹. En una realización de la invención P tiene al menos un sustituyente R¹. En una realización de la invención P tiene un sustituyente R¹. En una realización preferida, el sustituyente R¹ está en posición meta respecto de X⁷. En otra realización de la invención P tiene 2 sustituyentes R¹. En una realización preferida los sustituyentes R¹ están en la posición 2 (meta) y posición 5 (orto) respecto de X⁷. En una realización de la invención R1 se selecciona entre hidrógeno, hidroxí, halo, nitro, C₁₋₆alquilhalo, OC₁₋₆alquilhalo, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, OC₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, OC₂₋₆alquinilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, OC₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, OC₀₋₆alquilarilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, C₁₋₆alquilOR⁵, OC₂₋₆alquilOR⁵, C₁₋₆alquil(CO)R⁵, OC₁₋₆alquil(CO)R⁵, C₀₋₆alquilCO₂R⁵, OC₁₋₆alquilCO₂R⁵, C₀₋₆alquilciano, OC₂₋₆alquilciano, C₀₋₆alquilNR⁵R⁶, OC₂₋₆alquilNR⁵R⁶, C₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆alquil(CO)NR⁵R⁶, C₀₋

$\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilSR}^5$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilSR}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{R}^5$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{R}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilSO}_2\text{R}^5$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilSO}_2\text{R}^5$, $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^5OR^6 , $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S. En otra realización de la invención R^1 se selecciona entre halo,

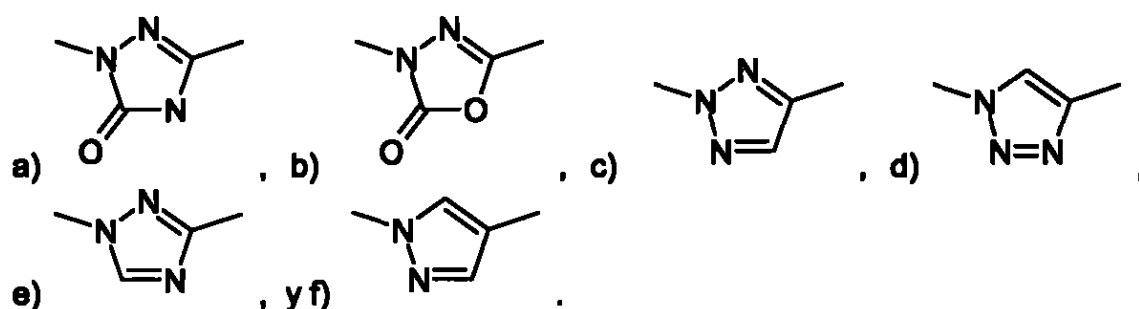
$\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{0-6}\text{alquilociano}$. En otra realización R^1 se selecciona entre Cl, F, CN y metilo.

Entre las realizaciones de la invención se incluyen aquéllas en donde R^5 y R^6 se seleccionan entre hidrógeno, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{3-7}\text{cicloalquilo}$ y arilo.

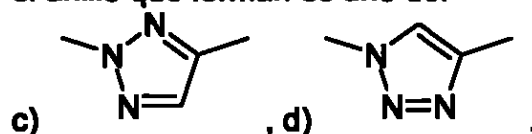
La Fórmula I permite las variables X^7 y X^8 . En una realización de la invención X^7 y X^8 se seleccionan entre C y N, de modo que cuando X^7 es N, X^8 es C y cuando X^7 es C, X^8 es N.

Las Fórmulas I y II proveen las variables X^1 , X^2 y X^3 . En una realización de la invención X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan en forma independiente entre CR^4 , N, O y S de modo que al menos uno de X^1 , X^2 , y X^3 no es N. En otra realización de la invención al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 no es CR^4 . En otra realización de la invención X^1 y X^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por CR^4 , y N, y X^3 se selecciona entre el grupo formado por CR^4 , N, y O de modo que al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 no es N.

En aún otra realización de la invención X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan de modo que el anillo que forman es uno de:



En aún otra realización de la invención X^1 X^2 y X^3 se seleccionan de modo que el anillo que forman es uno de:



Cuando X^1 , X^2 o X^3 es CR^4 , la variable R^4 se selecciona entre H, =O, C_{1-6} alquilo, OH. En realizaciones específicas R^4 es H, =O. En una realización preferida R^4 es H.

Un grupo ligante compuesto por un átomo de carbono y una variable X^4 , une el anillo de cinco miembros que contiene las variables X^1 X^2 y X^3 al anillo Q. El átomo de carbono tiene uno o dos sustituyentes R^3 que se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, hidroxilo, C_{0-6} alquilciano, oxo, =NR⁵, =NOR⁵, C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, O(CO) C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, OC C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵ y C_{0-4} alquilNR⁵R⁶. En una realización preferida R^3 se selecciona entre el grupo formado por H y C_{1-6} alquilo. Preferentemente R^3 es H o metilo.

La variable X^4 se selecciona entre CR^7R^8 , NR⁷, O, S, SO, y SO₂. En una realización específica X^4 se selecciona entre CR^7R^8 , NR⁷, O, S. Las variables R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y arilo. En una realización R^7 y R^8 se seleccionan en forma

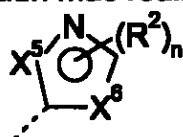
independiente entre hidrógeno y C₁₋₆alquilo. En realizaciones específicas R⁷ y R⁸ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y metilo.

En realizaciones de la invención, R³ opcionalmente se puede unir al anillo Q, formando así un grupo cíclico fusionado.

En otras realizaciones de la invención R⁷ o R⁸ opcionalmente puede unirse a R³ para formar un grupo cíclico.

En aún otras realizaciones de la invención R⁷ o R⁸ opcionalmente puede unirse a Q para formar un grupo cíclico fusionado.

La Fórmula 1 provee un anillo Q, que contiene entre 5 y 7 miembros y puede ser cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En realizaciones específicas de la invención el anillo Q es un anillo de 5 miembros. En más realizaciones específicas de la invención Q es un anillo heteroaromático. En aún más realizaciones específicas de la invención Q es:



como se muestra en la fórmula II.

Como se establece en la fórmula II el anillo contiene dos variables X⁵ y X⁶. En realizaciones de la invención X⁵ y X⁶ se seleccionan en forma independiente entre C, N, O y S. En una realización preferida de la invención X⁵ y X⁶ son ambos N. En otra realización X⁵ es C y X⁶ es N. En aún otra realización preferida X⁵ es N y X⁶ es O.

Las Fórmulas I y II permiten entre 0 y 4 variables R² en el anillo Q o el anillo que contiene X⁵ y X⁶, respectivamente. En una realización de la invención se provee una variable R². En otra realización de la invención se proveen dos variables R². Las variables, R² se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, hidroxilo, C₀₋₆alquilciano, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄alquilhalo, halo, C₁₋

alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, C₀₋₆alquilheteroarilo, C₀₋₆alquilocicloalquilo, C₀₋₆alquilheterocicloalquilo, OC₁₋₄alquilo, OC₀₋₆alquilarilo, O(CO)C₁₋₄alquilo, (CO)OC₁₋₄alquilo, C₀₋₄alquil(S)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquil(SO₂)C₀₋₄alquilo, (SO)C₀₋₄alquilo, (SO₂)C₀₋₄alquilo, C₁₋₄alquilOR⁵, C₀₋₄alquilNR⁵R⁶ 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 átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N y O y en donde dicho anillo y dicho anillo fusionado pueden sustituirse con uno o más A; en una realización preferida de la invención la variable R² se selecciona entre H, C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilarilo, C₃₋₆cicloalquilo y C₀₋₆alquilheteroarilo. En una realización preferida de la invención hay una variable R² que se selecciona entre C₀₋₆alquilarilo, y C₀₋₆alquilheteroarilo, más preferentemente entre arilo y heteroarilo y aún más preferentemente entre 4-piridilo, 3-piridilo y fenilo. En otra realización preferida cuando hay dos variables R² la primera se selecciona entre el grupo arilo y heteroarilo, y la segunda se selecciona entre C₁₋₆alquilo y C₃₋₆cicloalquilo. En otra realización preferida de la invención una variable es 4-piridilo y la otra es metilo. En otra realización preferida de la invención una variable es 4-piridilo y la otra es ciclopropilo.

Las Fórmulas I y II también permiten la variable R² y cualquier grupo C₁₋₆alquilo, arilo, o heteroarilo definido bajo R¹ y R³ ser además sustituido con una o más variables A.

Las variables A se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, oxo, C₀₋₆alquilciano, C₀₋₄alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋

alquilhalo , $\text{OC}_1\text{-alquilhalo}$, $\text{C}_2\text{-alquenilo}$, $\text{C}_0\text{-alquilarilo}$, $\text{C}_0\text{-alquilOR}^5$, $\text{OC}_2\text{-alquilOR}^5$, $\text{C}_1\text{-alquilSR}^5$, $\text{OC}_2\text{-alquilSR}^5$, $(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{OC}_2\text{-alquilciano}$, $\text{OC}_1\text{-alquilCO}_2\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}^5$, $\text{OC}_1\text{-alquil}(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{C}_1\text{-alquil}(\text{CO})\text{R}^5$, NR^5OR^6 , $\text{C}_1\text{-alquilNR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquilNR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquil}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_1\text{-alquil}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquilNR}^5(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_0\text{-alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, SO_3R^5 , $\text{C}_1\text{-alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{OC}_2\text{-alquil}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_0\text{-alquil}(\text{SO}_2)\text{R}^5$, $\text{C}_0\text{-alquil}(\text{SO})\text{R}^5$, $\text{OC}_2\text{-alquil}(\text{SO})\text{R}^5$ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S. En una realización adicional de la invención A se selecciona entre Cl, F, CN, Me, OMe, y OH.

Las realizaciones de la invención incluyen formas de sal de los compuestos de la fórmula I y II. Las sales para usar en composiciones farmacéuticas serán sales aceptables para uso farmacéutico, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de la fórmula I.

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

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

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

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

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

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 más específicamente, un compuesto de la fórmula II, 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 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 inhibitor 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 las fórmulas I y II según se ha definido, para su uso en terapia.

La invención se relaciona con compuestos de las fórmulas I y II según se ha definido, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el mGluR5.

La invención se relaciona con compuestos de la fórmulas I y II según se ha definido, para su uso en el o tratamiento de mal de Alzheimer demencia senil, demencia inducida por SIDA, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Corea de Huntington, migraña, epilepsia, esquizofrenia, depresión, ansiedad, ansiedad aguda, trastornos oftalmológicos como por ejemplo retinopatías, retinopatías diabéticas, glaucoma, trastornos auditivos neuropáticos, como por ejemplo, tinnitus, neuropatías inducidas por quimioterapia, neuralgia postherpética y neuralgia trigeminal, tolerancia, dependencia, Fragilidad del cromosoma X, autismo, retardo mental, esquizofrenia y Síndrome de Down.

La invención se relaciona con compuestos de las fórmulas I y II según se ha definido, para su uso en el tratamiento del dolor relacionado con migraña, dolor inflamatorio, trastornos de dolor neuropático como por ejemplo neuropatías diabéticas, artritis y enfermedades reumatoideas, dolores lumbares, dolor posoperatorio 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 las fórmulas I y II 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 las fórmulas I y II 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 las fórmulas I y II para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

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

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

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad, así como el tratamiento de trastornos de la alimentación inhibiendo la ingesta excesiva de alimentos y la obesidad resultante y las complicaciones asociadas con la misma.

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

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 las fórmulas I y II, según se ha definido.

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

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" incluye tratamiento así como prevención, salvo que se indique expresamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "para uso terapéutico" se deben interpretar en forma acorde.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se indique lo contrario, los términos "antagonista" e "inhibidor" significa un compuesto que bloquea de cualquier modo, parcial o completamente, la vía de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el ligando. El término "trastorno", salvo que se indique lo contrario, significa cualquier condición y enfermedad asociados con la actividad del receptor de glutamato metabotrópico.

Uso No-Médico

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de las fórmulas I y II, sales o hidratos de los mismos, también son útiles como medios farmacológicas 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 las fórmulas I y II o sales o hidratos de los mismos. Los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención se describen en este documento.

A partir de la siguiente descripción de dichos procesos, se debe entender que , cuando corresponda, se agregarán, y posteriormente se retirarán, grupos protectores adecuados a los diversos reactivos e intermediarios de una manera fácilmente comprensible por el especialista en el arte de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores, así como los ejemplos de grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Se entiende además que una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente por manipulación química se puede realizar en cualquier producto intermedio o final de la síntesis hacia el producto final y que el tipo posible de transformación está limitado por la incompatibilidad de otras funciones realizadas por la molécula en esa etapa en las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Tales incompatibilidades inherentes y la manera de evitarlas mediante las transformaciones adecuadas y el orden correcto de los pasos de la síntesis resultará evidente y fácil de comprender al experto en el arte de la síntesis orgánica. A continuación, se presentan ejemplos de transformaciones, cabe

destacar que las transformaciones descrita 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) o, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Las técnicas de purificación de productos intermedios y finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase reversa y directa en columna o placa giratoria, recristalización, destilación o extracción líquido/líquido, o sólido/líquido conocida por los expertos en el arte. Las definiciones de sustituyentes y grupos son las que se proporcionan en la fórmula I a menos que se indique lo contrario. Los términos "temperatura ambiente" y "temperatura del ambiente" significan, a menos que se indique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25° C.

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

Abreviaturas

atm	atmósfera
ac.	acuoso
CDI	N,N'-Carbonildiimidazol
DCC	N,N-Diciclohexyicarbodiimida
DCM	Diclorometano

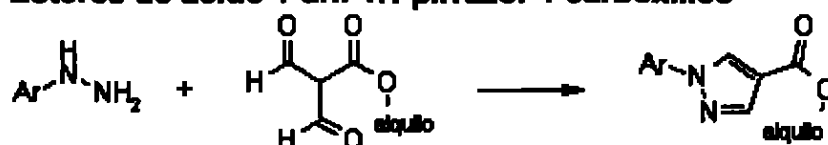
DEA	N,N-Diisopropil etilamina
DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxido
EA	Acetato de etilo
EDCI	clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
h	hora(s)
HOBt	N-Hydroxibenzotriazol
HBTU	hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
MCPBA	ácido <i>m</i> -clorobenzóico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	Metanol
<i>m</i>	minutos
nBuLi	1-butil litio
Novozyme 435®	<i>Candida Antartica Lipase</i> con soporte de polímero (Novozymes, Bagsvaerd, Denmark)
o.n.	durante la noche
RT, rt, r.t.	temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
BOC	tert-butoxicarbonilo

<i>n</i>Bu	butilo normal
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
PPTS	<i>p</i>-toluensulfonato de piridinio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
<i>p</i>TsOH	ácido <i>p</i>-toluenesulfónico
SPE	extracción de fase sólida (suele contener gel de sílice para minicromatografía).
sat.	saturado
<i>n</i>-BuLi	1-butilitio
OMs	éster sulfonato de mesilato o metano
OTs	éster sulfonato de tosilato, toluen sulfonato o 4-metilbenceno
HetAr	heteroarilo
NaOAc	acetato de sodio
EtOAc	Etil acetato
EtOH	etanol
Etl	yodoetano
Et	etilo
Mel	yodometano
MeMgCl	cloruro de metilmagnesio
Me	metilo
NMR	resonancia nuclear magnética
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	HPLC con espectrografía de masa

Preparación de productos Intermedios

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

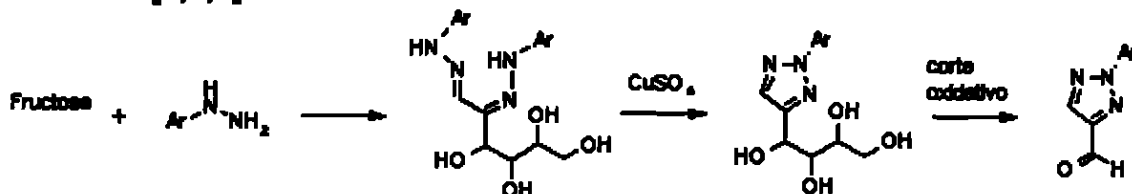
Ésteres de ácido 1-aryl-1H-pirrazol-4-carboxílico



Esquema 1

Con referencia al esquema 1, los ésteres de ácido pirazol carboxílico pueden obtenerse mediante la reacción de 3-arylhidrazinas con 2-formil-3-oxopropanoato de alquilo, en solventes tales como etanol, a temperaturas de entre 40 y 140°C [Holzer, W.; Seiringer, G.; J. Heterocycl. Chem.; 1993, 30: 865-872].

2-aryl-2H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehídos

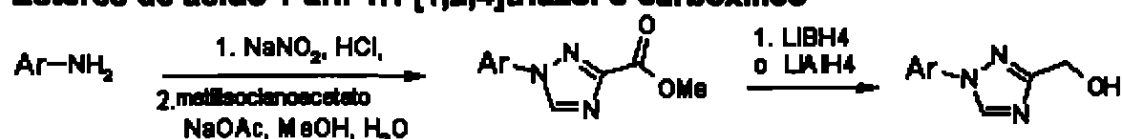


Esquema 2

Con referencia al esquema 2, los [1,2,3]triazol-4-carbaldehídos pueden obtenerse a partir de aril glucosatriazoles por corte oxidativo, empleando, por ejemplo, ácido periódico en mezclas acuosas de dioxano o THF, entre -20 y 120°C. Los aril glucosatriazoles pueden obtenerse mediante la ciclización del

intermediario de aril glucosazona, en presencia de sulfato de cobre (II), en mezclas acuosas, por ejemplo, de dioxano o THF, entre -20 y 120°C. A su vez, la aril glucosazona se prepara acoplando arilhidrazinas con fructosa en ácido acético y agua, a -20-120°C [Buckler, R.; Hartzler, H.; Kurchacova, E.; Nichols, G.; Phillips, B.; J. Med. Chem.; 1978; 21(12): 1254-1260, y Riebsomer, J.; Sumrell, G.; J. Org. Chem.; 1948; 13(6): 807-814]

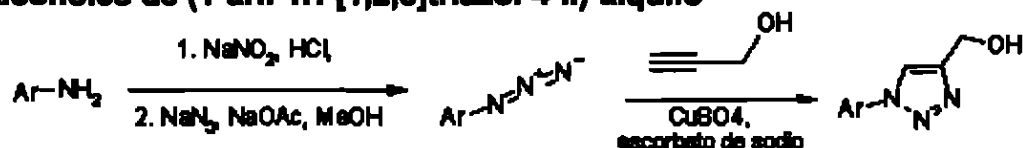
Ésteres de ácido 1-aril-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico



Esquema 3

Con referencia al esquema 3, los derivados de 1-aril-1H-1,2,4-triazol pueden prepararse a partir de anilinas disponibles comercialmente, que se someten a una diazotización inicial, seguida por la ciclización del 1,2,4-triazol usando metilisocianocinatos (véase Matsumoto, K., Suzuki, M., Tomie, M., Yoneda, N. y Miyoshi, M.: *Synthesis*, 1975, 609-610). El éster resultante se somete posteriormente a una reducción para dar el alcohol correspondiente (véase Genin, M.J. et al: *J. Med. Chem.* 2000, 43, 953-970).

Alcoholes de (1-aril-1H-[1,2,3]triazol-4-Il)-alquillo

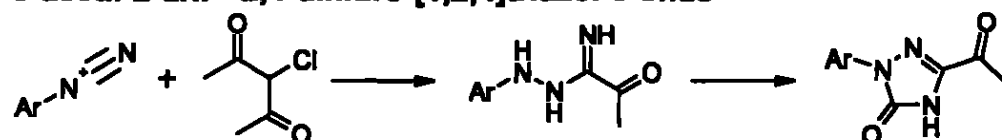


Esquema 4

Con referencia al esquema 4, los derivados de 1-aril-1H-1,2,3-triazol pueden prepararse a partir de anilinas disponibles comercialmente, que se someten a una diazotización inicial, seguida por la conversión de la sal de diazonio en la azida correspondiente usando NaN₃. Luego puede ciclarse la aril

azida en un alcohol propargílico en una forma regioespecífica, usando CuSO_4 catalítico para dar el intermediario de alcohol de [1,2,3]triazol (véase Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V., Sharpless, K.B.: *Angew., Chem. Intl. Ed.* 2002, 41, 14: 2596-2599.)

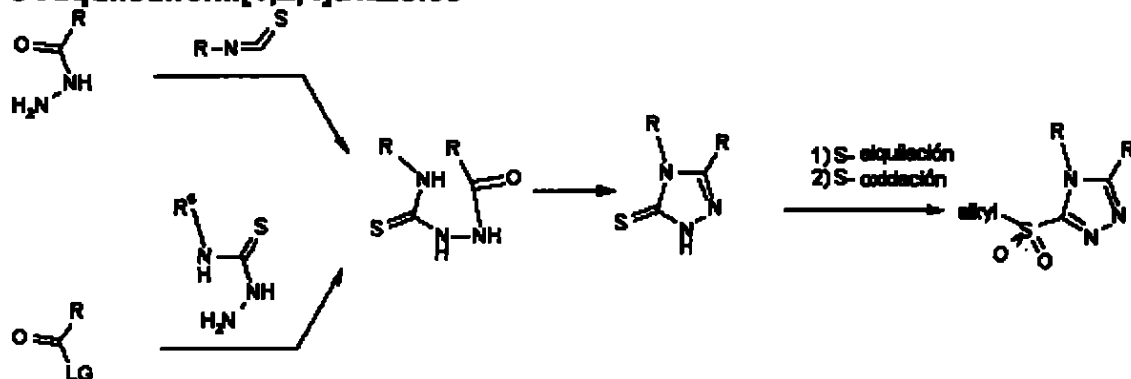
5-acetil-2-aryl-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-onas



Esquema 5

Con referencia al esquema 5, las 5-acetil-[1,2,4]triazol-3-onas pueden prepararse mediante la ciclización de 2-oxo-N'-arilpropanimidohidrazida con dicloruro de carbonilo o carbonil dimidazol, en solventes tales como tolueno, dioxano o THF, a temperaturas de entre 40 y 140°C. Los grupos 2-Oxo-N' pueden sintetizarse mediante la reacción de sales de arildiazonio, por ejemplo, la sal de tetrafluoroborato, con 3-halopentan-2,4-dionas, por ejemplo, donde halo = cloro, en presencia de acetato de potasio, en metanol/agua una temperaturas de entre -40 y 40°C, para dar un intermediario que posteriormente se trata *in-situ* con amoníaco en, por ejemplo, metanol, etanol, dioxano o THF [Patente de los EEUU N° 4400517, 1983].

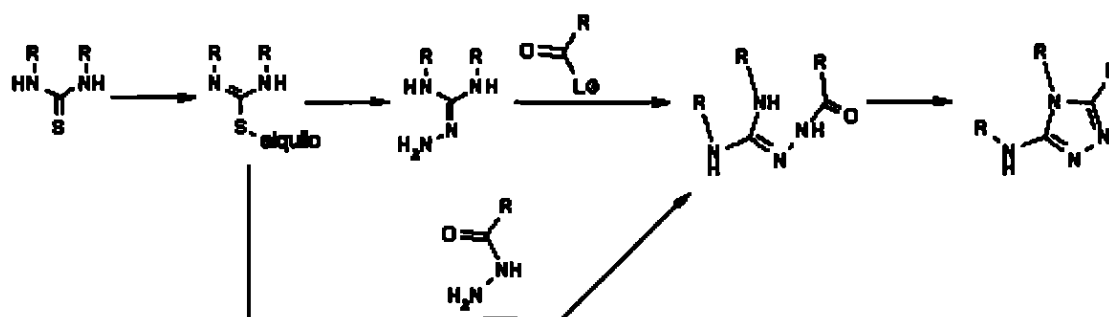
3-Alquilsulfonil[1,2,4]triazoles



Esquema 6

Con referencia al esquema 6, los 3-alkilsulfonil[1,2,4]triazoles pueden prepararse a partir de las correspondientes dihidro-[1,2,4]triazolonas mediante la alquilación inicial del átomo de azufre con haluros de alquilo primario, tales como MeI y EtI (el alquilo es Me y Et, respectivamente) en MeOH, EtOH, THF, acetona o semejantes, entre -30 y 100°C , a lo que sigue la oxidación del átomo de azufre 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. Las dihidro[1,2,4]triazolonas se preparan, por ejemplo, mediante la N-acilación inicial de una tiosemicarbazida, usando cualquier agente acilante apropiado, tal como cloruros, bromuros o fluoruros de ácidos (LG es Cl, Br o F) en, por ejemplo, piridina, o ácidos (LG es OH) que se activan *in situ* merced al tratamiento con reactivos de activación convencionales, tales como DCC, DIC, EDCI o HBTU, con o sin la presencia de co-reactivos, tales como HOBT o DMAP, en solventes apropiados, tales como DMF, DCM, THF o MeCN, a una temperatura de entre -20 y 100°C , a lo que sigue el cierre del anillo del intermediario cíclico formado inicialmente, ya sea en forma espontánea, bajo condiciones de acilación, o con calentamiento a 50 - 150°C , en piridina o en solventes acuosos, en presencia de una base, tal como NaHCO_3 o Na_2CO_3 , con o sin co-solventes, tales como dioxano, THF, MeOH, EtOH o DMF. Este intermediario acíclico también puede formarse mediante el tratamiento de la acil hidrazida apropiada con un isotiocianato apropiado, por ejemplo, en 2-propanol, DCM, THF o semejantes, entre -20 y 120°C .

3-amino[1,2,4]triazoles



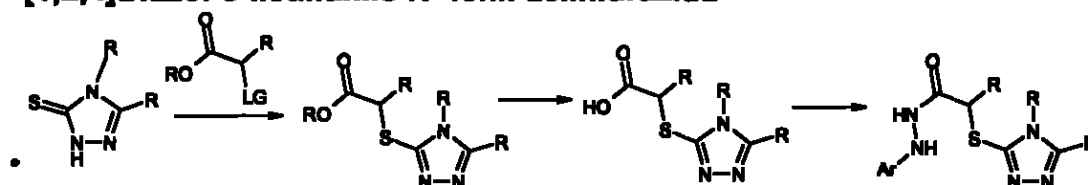
Esquema 7

Con referencia al esquema 7, los 3-amino[1,2,4]triazoles pueden obtenerse tratando diamidas carbonohidrazónicas con un agente acilante apropiado que contiene un grupo saliente LG, en un solvente apropiado, tal como THF, piridina o DMF, entre -20 y 100°C. La reacción conduce inicialmente a un intermediario que forma un anillo de triazol en forma espontánea o forzada, empleando un calentamiento a 50-200°C, por ejemplo, en piridina o DMF. El grupo saliente LG puede ser cloro o cualquier otro grupo saliente apropiado, por ejemplo, generado a través del tratamiento in situ del ácido correspondiente (LG es OH) con reactivos de activación apropiados, como se describió previamente en la presente documentación. Las diamidas carbonohidrazónicas pueden generarse a partir de isotioureas, donde la porción de S-alquilo (por ejemplo, S-Me o S-Et) actúa como un grupo saliente frente a un tratamiento con hidrazina, en solventes tales como piridina, metanol, etanol, 2-propanol, THF o semejantes, entre -20 y 180°C. El intermediario también puede generarse en forma directa, empleando el tratamiento de las isotioureas con acil hidrazidas, bajo las mismas condiciones descritas para la reacción con hidrazina. Las isotioureas se obtienen mediante la S-alquilación de las tioureas correspondientes,, por ejemplo, con MeI o EtI, en acetona, EtOH, THF, DCM o semejantes, entre -100 y 100°C.

Otros heteroaromáticos de 5 miembros

Pueden hallarse otros métodos para preparar anillos heteroaromáticos de 5 miembros, útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I, en la literatura y en libros tales como "Katritzky y A.F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, 2ª edición. 2000".

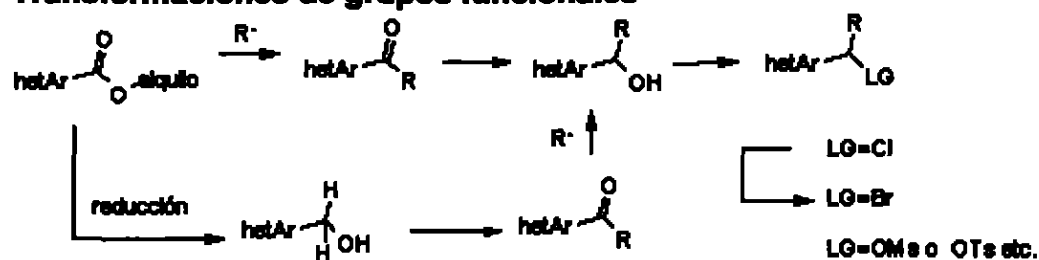
[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilo N'-fenil acilhidrazida



Esquema 8

Con referencia al esquema 8, las [1,2,4]triazol-3-ilsulfanilo N'-aril acilhidrazidas pueden obtenerse mediante la reacción del ácido correspondiente con aril hidrazinas, bajo condiciones de unión convencionales, como se describió previamente en la presente documentación. Los ácidos pueden obtenerse mediante la hidrólisis del alquil éster correspondiente, usando condiciones convencionales, tales como hidróxido de potasio, en solventes tales como metanol o THF/agua, a temperaturas de entre 0 y 100°C. La alquilación de una triazol tiona, por ejemplo, con cloro acetato o propionato de metilo, bajo condiciones convencionales, como se describe más adelante en la presente documentación, proporciona el éster de alquilo.

Transformaciones de grupos funcionales

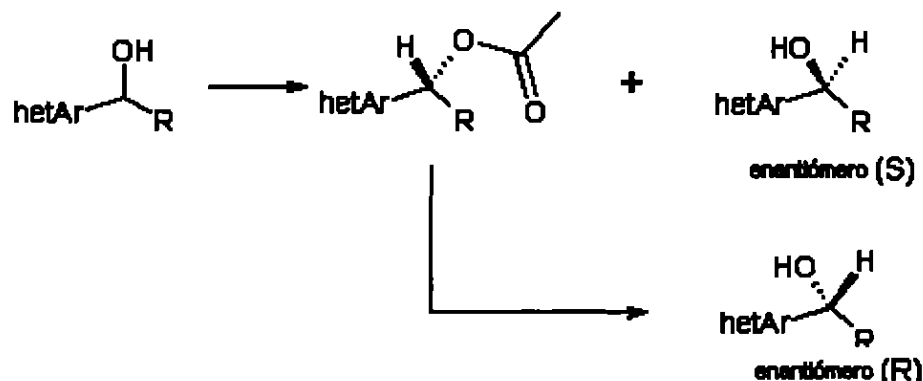


Esquema 9

Con referencia al esquema 9, los alcoholes alifáticos pueden convertirse en los haluros correspondientes, por ejemplo, empleando métodos convencionales, por ejemplo, usando trifenilfosfina en combinación con yodo, N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida, o, como alternativa, efectuando un tratamiento con tribromofosfina o cloruro de tionilo. Los alcoholes pueden transformarse en otros grupos salientes, 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 yoduros correspondientes empleando un tratamiento con sales de bromuro, por ejemplo LiBr, o sales de yoduro, tales como LiI. Otros métodos convencionales para obtener los alcoholes incluyen la reducción de los grupos que contienen carbonilo correspondientes, tal como ésteres de metilo o etilo, aldehídos o cetonas, empleando agentes reductores comunes, tales como boranos, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como complejos por ejemplo, de rutenio o iridio, o como alternativa, paladio sobre carbón. Las cetonas y los alcoholes secundarios pueden obtenerse efectuando el tratamiento de los ésteres de ácido carboxílico y los aldehídos, respectivamente, con el nucleófilo de carbono apropiado, tal como los reactivos de alquil-Grignard o los reactivos alquil-litio, de acuerdo con los protocolos convencionales. Los aldehídos heteroaromáticos pueden prepararse a partir de los correspondientes alcoholes primarios, empleando procedimientos de

oxidación bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica, tales como el empleo de MnO_2 como oxidante, o efectuando una oxidación de Swern.

Preparación estereoselectiva de alcoholes secundarios quirales



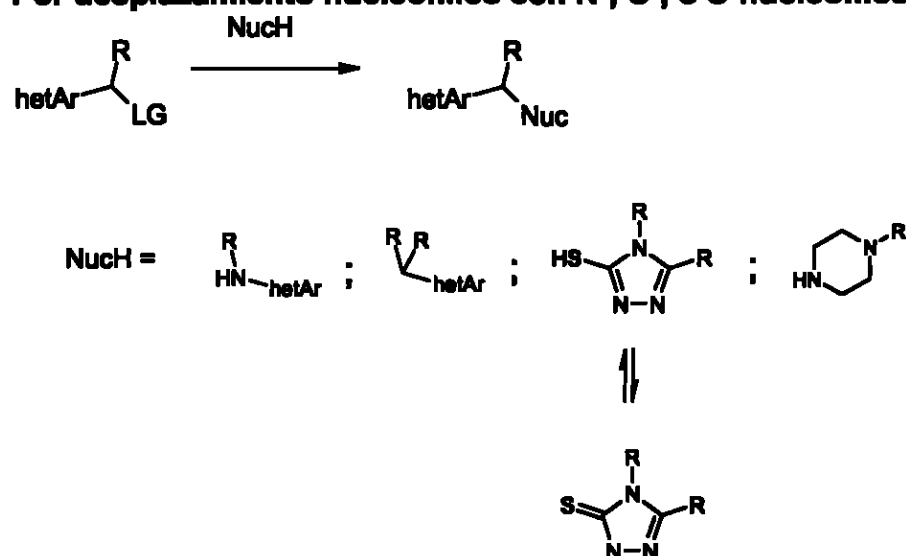
Esquema 9a

Pueden obtenerse productos como enantiómeros puros o enriquecidos, como se ilustra en el en esquema 9a, (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.

Preparación de los compuestos finales

Los siguientes métodos de preparación no limitantes de los compuestos finales de fórmula I se ilustran y se ejemplifican en dibujos, donde los grupos genéricos, u otros elementos estructurales de los intermediarios, corresponden a los aquellos en la fórmula I. Debe comprenderse que un intermediario que contenga cualquier otro grupo genérico o elemento estructural distinto de los de fórmula I podrá usarse en las reacciones ejemplificadas, con la salvedad de que este grupo o elemento no obstaculice la reacción y pueda ser convertido químicamente en el grupo o elemento correspondiente de fórmula I en una etapa posterior, conocida por aquellos entrenados en la técnica.

Por desplazamiento nucleofílico con N-, C-, o S-nucleófilos

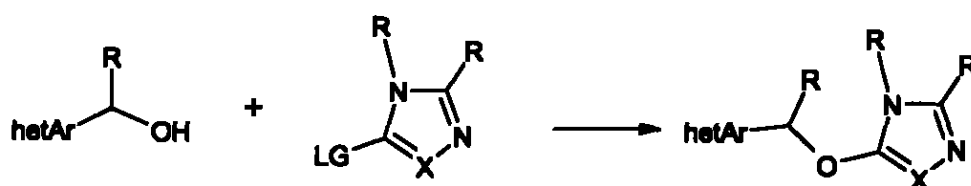


Esquema 10

Con referencia al esquema 10, compuestos de fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, mediante la formación de enlaces a través del desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente (LG), donde el átomo nucleofílico puede ser el átomo de amino-nitrógeno de una amina heterocíclica, el carbono alfa de un heteroaromático sustituido con alquilo, el átomo de azufre

de un tautómero de [1,2,4]triazol-3-tiol y el átomo de nitrógeno de una amina alifática secundaria, tal como un derivado de piperazina. Los átomos de amino-nitrógeno de las aminas heterocíclicas y los carbonos alfa de los heteroaromáticos sustituidos con alquilo generalmente no reaccionan en la forma neutra protonada, y, por consiguiente, preferiblemente se convierten en forma completa o parcial en más formas aniónicas nucleofílicas, empleando un tratamiento con bases en solventes apropiados, tales como diispropilamina de litio o *n*-BuLi en THF, dietil éter o tolueno, o NaH, por ejemplo, en DMF, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , en acetonitrilo o cetonas tales como 2-butanona, ya sea in situ o justo antes de la reacción con un electrófilo apropiado que contiene un grupo saliente, a una temperatura de entre -100 y $150^\circ C$. Los átomos de azufre de los [1,2,4]triazol-3-tioles y los átomos de nitrógeno de las aminas alifáticas secundarias pueden ser suficientemente nucleofílicos para desplazar un grupo saliente en las formas neutras correspondientes, pero preferiblemente se agrega una base, tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , TEA, DEA o semejantes, para facilitar la reacción en solventes tales como acetonitrilo, DMF o DCM, entre 0 y $150^\circ C$. Para los nucleófilos de carbono, el grupo saliente es preferiblemente bromo, para otros ejemplos de nucleófilos, los grupos salientes LG apropiados incluyen cloro, bromo, OM y OT. Opcionalmente, puede haber cantidades catalíticas o estequiométricas de un ioduro de metal alcalino, tal como LiI, presentes en la reacción, para facilitar su desarrollo mediante el desplazamiento in situ del grupo saliente hacia el yodo.

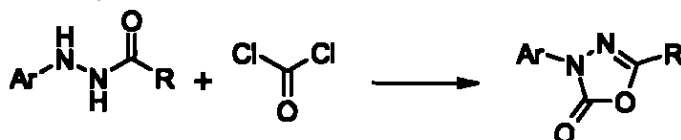
Por conexión con oxígeno nucleofílico



Esquema 11

Con referencia al esquema 11, los compuestos de fórmula I (donde X^4 , como se ilustra en la fórmula I, es O) pueden prepararse mediante la formación de enlaces, a través del reemplazo nucleofílico de un grupo saliente (LG), donde un alcohol actúa como O-nucleófilo bajo condiciones básicas. La base usada puede incluir bases hídras fuertes, por ejemplo, NaH , o bases más suaves, tales como Cs_2CO_3 , a temperaturas de entre 0 y 80°C en solventes polares apróticos, tales como DMF o acetonitrilo, al tiempo que, para los alcoholes quirales, la base preferida es Cs_2CO_3 , que permite obtener directamente productos como enantiómeros puros. Los ejemplos de grupos salientes apropiados son los alquilsulfonilos, tales como metansulfonilo y etansulfonilo, y los halógenos, tales como cloro.

Por formación de anillos con una 3-aryl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona 5 sustituida



Esquema 12

Con referencia al esquema 12, los compuestos de fórmula I pueden prepararse condensando acil hidrazidas sustituidas apropiadamente con fosgeno, en presencia de bases tales como TEA o DEA, en solventes tales como dioxano, THF, DCM, tolueno o DMF, entre 50 y 200°C , como se describe

para oxadiazolonas similar, por ejemplo, en J. Med. Chem. 1993, 36, 1157-1167.

La invención también se relaciona con los siguientes compuestos, que se pueden usar como intermediarios en la preparación de compuestos de la fórmula I;

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina
 4-Metil-5-piridin-3-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona
 4-Metil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona
 4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3H-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
 [(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acetato de metilo
 ácido [(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acético
 N'-(3-Clorofenil)-2-[(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acetohidrazida
 5-(1-Cloroetil)-2-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona
 2-(3-clorofenil)-5-(1-hidroxietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona
 5-acetil-2-(3-clorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona
 N'-(3-clorofenil)-2-oxopropanimidohidrazida
 1-(3-clorofenil)-1H-pirrazol-4-carboxilato de etilo
 [1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]metanol
 1-(3-clorofenil)-1H-pirrazol-4-carbaldehído
 1-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]etanol
 1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etanol

154

4-(1-cloroetil)-2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol

metiléster de ácido 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-metanol

1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetiléster de ácido metansulfónico

[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetiléster de ácido metansulfónico

Ejemplos

A continuación se ilustra la invención a partir de los siguientes ejemplos no limitativos.

Métodos generales

Todos los materiales de partida se obtienen en el comercio o han sido descritos en la literatura correspondiente.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se registraron en espectrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 o Varian +400 operando a 300, 400 y 400 MHz para ^1H RMN respectivamente, utilizando TMS o la señal del solvente residual como referencia, en cloroformo deuterizado como solvente a menos que se indique lo contrario. Todos los desplazamientos químicos informados se expresan en ppm en la escala delta, y la separación fina de las señales que aparecen en los registros (s= singulete, br s: singulete amplio, d= doblete, t= triplete, q= cuarteto, m= multiplete).

Las separaciones por cromatografía líquida analítica en línea seguidas por detección de los espectros de masa fueron registradas con un equipo Waters LCMS que consiste en un espectrómetro Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masa cuádrupolo individual ZQ. El espectrómetro de masa se equipó con una fuente de iones electroatomizados en modalidad de iones

positivos o negativos. El voltaje de la atomización de iones era de ± 3 kV y se efectuó un barrido con el espectrómetro de masa a partir de m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0,8 s. A la columna= X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 x 50 mm, 3,5 mm y se aplicó un gradiente lineal entre 5% t 100% de acetonitrilo en 10 mM de acetato de amonio (ac.) o en 0,1% TFA (ac.).

La cromatografía preparativa de fase reversa se ejecutó en un HPLC Gilson autopreparativo con detector por arreglo de diodos utilizando un XTerra MS C8, 19x300mm, 7 mm como columna.

La purificación por cromatotron se efectuó sobre placas de vidrio rotatorias cubiertas con gel de sílice / yeso (Merck, 60 PF-254 con sulfato de calcio), con una capa de recubrimiento de 1, 2, o 4 mm utilizando un cromatotron TC Research 7924T. La purificación de los productos también se efectuó por cromatografía flash en columnas de vidrio rellenas de sílice.

El calentamiento por microondas se efectuó en un microondas Smith Synthesizer Single-mode que producía una irradiación continua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suecia).

Ejemplo 1

Metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina

Una mezcla de 1000 mg (4,35 mmol) de iodhidrato de N-amino-N',N"-dimetil-guanidina (Henry; Smith; J.Amer.Chem.Soc.; 73; 1951; 1858) y 774 mg (4,35 mmol) de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo en 3ml de piridina se calentó bajo radiación de microondas durante 5 min a 160°C. Se agregó K₂CO₃ ac. sat. y la mezcla se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica combinada se secó y se concentró. La recristalización de etanol, agua y EA dio 216 mg (26%) del

156

compuesto del título. ^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 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)

Ejemplo 2

4-Metil-5-piridin-3-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona

Una solución de 4-metil-3-tiosemicarbazida (902 mg, 8,58 mmol), ácido nicotínico (960 mg, 7,80), EDCI (1,64 g, 8,58 mmol), HOBt (1,16 g, 8,58 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (100 mL), a continuación se lavó con ácido clorhídrico ac. 10%, agua, Na_2CO_3 ac. sat., agua y luego salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se agitó en NaOH (53,4 mL, 66,7 mmol, 5% aq.) a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se llevó a un pH de aproximadamente 6 usando HCl ac. 1N. La fase acuosa se saturó con NaCl sólido, luego se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (180 mg). ^1H -NMR: 11,6 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H).

Ejemplo 3

4-Metil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-iona

Se mezclaron clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (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 la 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 hasta temperatura ambiente, la solución se neutralizó con ácido

157

clorhídrico 6N. El precipitado formado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (sólido color amarillo pálido, 16,4 g, 55%). ^1H NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,78 (dd, 2H), 7,75 (dd, 2H), 3,59 (s, 3H).

Ejemplo 4

4-Ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona

Se mezclaron isonicotinohidrazida (5,4 g, 39 mmol) y isotiocianato de ciclopropilo (4,1 g, 41 mmol) en 2-propanol (100 ml) y se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se agregó H_2O (170 mL) seguido por NaHCO_3 (6,7 g, 80 mmol) al residuo y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y el compuesto del título 9,0 g (94%) se recogió por filtración. ^1H NMR: 0,63 (m, 2 H) 1,00 (m, 2 H) 3,25 (m, 1 H) 7,75 (d, 2 H) 8,74 (m, 2 H)

Ejemplo 5

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 con 200 mL de 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). ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,81 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Ejemplo 6**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-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (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%, como un sólido color beige). ^1H 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 7**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_2O (50 mL) por goteo. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó sulfito ácido de sodio hasta producirse un color violeta. Se extrajo con 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). ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,89 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

Ejemplo 8**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 producirse un color violeta. La mezcla de 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). ^1H 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 9

[(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)ilo]acetato de metilo

Se disolvieron 1,75 g (9,15 mmol) de 4-Metil-5-piridin-3-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona y 2,47 g (17,8 mmol) de K_2CO_3 , respectivamente suspendidos en MeCN (25 mL) y se agregaron cinco gotas de DMF, seguidas por 0,81 mL (9,18 mmol) de cloroacetato de metilo. La reacción se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante la noche.. Después de la filtración el filtrado se capturó en EA y se lavó con agua. A la capa acuosa se agregó salmuera y bicarbonato de sodio, y luego se extrajo con DCM y EA. Todas las capas orgánicas se combinaron y se evaporó a sequedad. La cromatografía flash (DCM/MeOH=70/1 a 10/1) dio 2,19 g (91%) del compuesto del título.

^1H -NMR: 8,89 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H)

Ejemplo 10

ácido [(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)ilo]acético

Se disolvieron 2,00 g (7,50 mmol) de [(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acetato de metilo en MeOH (30 mL). Se agregó 0,45 g (8,0 mmol) de hidróxido de potasio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h la temperatura se aumentó hasta 50°C. Después de otras 3 h se agregó más hidróxido de potasio (0,20 g) y se continuó agitando durante otras 3 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con KOH acuoso y se lavó con EA. La capa acuosa se acidificó a pH 2 y se evaporó a sequedad, para dar el producto del título crudo, que se usó directamente en el paso siguiente. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 8,98 (d, 1 H), 8,80 (dd, 1 H), 8,26 - 8,35 (m, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H).

Ejemplo 11

N'-(3-Clorofenil)-2-[(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acetohidrazida

Se disolvió ácido [(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acético crudo del paso anterior bajo argón en DMF/MeCN (20 mL/20mL), y después se agregó 1,04 g (7,81 mmol) de HOBt, 1,40 g (7,30 mmol) de EDCI, 2 mL (20,6 mmol) DEA y 0,85 g (7,86 mmol) 3-clorofenilhidrazina. Después de agitar durante 1,5 horas el volumen se redujo al vacío y se diluyó con agua. La extracción con EA, y luego se lavó con Na_2CO_3 , ácido cítrico y finalmente salmuera dio después de la evaporación un crudo que se purificó sobre sílice (DCM/MeOH=30/1) dando 1,07 g (40%) del compuesto del título. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$: 8,89 - 8,93 (m, 1 H), 8,74 (dd, 1 H), 8,07 - 8,18 (m, 2 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 6,62 - 6,74 (m, 3 H), 4,03 (s, 2 H), 3,65 (s, 4 H).

Ejemplo 12

5-(1-Cloroetil)-2-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Se agregó SOCl_2 (1 mL, 8,4 mmol) a una solución de 2-(3-clorofenil)-5-(1-hidroxietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (500 mg, 2,1 mmol) en DCM (15 mL). Después de agitar durante 3 h el solvente y el exceso de SOCl_2 se eliminaron al vacío. La cromatografía flash (MeOH/DCM 1:30) dio el compuesto del título en 500 mg de rendimiento. ^1H NMR: 1,9 (d, 3 H) 5,0 (q, 1 H) 7,2 (ddd, 1 H) 7,4 (t, 1 H) 7,9 (dt, 1 H) 8,0 (t, 1 H) 11,9 (s, 1 H)

Ejemplo 13

2-(3-clorofenil)-5-(1-hidroxietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Se agregó borohidruro de sodio (300 mg, 7,9 mmol) en agua (70 mL) a una solución de 5-acetil-2-(3-clorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (2 g, 8,4 mmol) en MeOH (40 mL). Se agregó ácido acético (2 mL) después de agitar durante 5 min. El MeOH se eliminó bajo presión reducida. Después de 12 h a 7°C el compuesto del título se filtró dando 2 g. ^1H -NMR: 1,5 (d, 3 H) 4,7 (q, 1 H) 7,1 (d, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,8 (d, 1 H) 7,9 (s, 1 H)

Ejemplo 14

5-acetil-2-(3-clorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Se agregó fosgeno (3,5 mmol) en tolueno (1,8 mL) por goteo a una mezcla de N'-(3-clorofenil)-2-oxopropanimidohidrazida (500 mg, 2,7 mmol) y piridina (560 μL , 7,1 mmol) en tolueno (5 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y a continuación se filtró y se lavó con tolueno. El sólido se tomó en DCM y se lavó con agua y salmuera. La solución se secó y se concentró. La cromatografía flash (MeOH/DCM 1:40) dio el compuesto del título con 200 mg de rendimiento. LC-MS ($\text{M}^+ - 1$) 236

Ejemplo 15

N'-(3-clorofenil)-2-oxopropanimidohidrazida

452
162

Se agregó tetrafluoroborato de 3-Clorobencendiazonio (10 g, 44 mmol) en agua (300 mL) a una mezcla de 3-cloropentan-2,4-diona (6 g, 44 mmol) y acetato de potasio (8 g, 88 mmol) en MeOH (500 mL) a 0° C. Después de agitar durante 30 min el sólido formado se filtró y se recrystalizó a partir de MeOH. Los cristales se redisolviaron en MeOH (200 mL) y la solución se agregó a amoníaco 7 M en MeOH (100 mL). Después de agitar durante 1 h, se agregó agua para obtener un precipitado que se filtró y se secó, dando el compuesto del título con 5,5 g de rendimiento. LC-MS ($M^+ - 1$) 210

Ejemplo 16

1-(3-clorofenil)-1H-pirrazol-4-carboxilato de etilo

Se agregó clorhidrato de 3-Clorofenilhidrazina (4,6 g, 25,7 mmol) en EtOH (100 mL) a 0 °C a una solución agitada de 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (3,7 g, 25,7 mmol) [J.Heterocyclic Chem. 1993, 30, 865-872] en EtOH (80 mL). Después de finalizar la adición la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recrystalizó a partir de EtOH para dar 4,2 g (65%) del compuesto del título. ^1H NMR: 1,29 (t, 3H) 4,25 (q, 2H) 7,25 (d, 1H) 7,34 (t, 1H) 7,51 (d, 1H) 7,68 (s, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,37 (s, 1H)

Ejemplo 17

[1-(3-clorofenil)-1H-pirrazol-4-il]metanol

Una solución de 1-(3-clorofenil)-1H-pirrazol-4-carboxilato de etilo (4,2g, 16,8 mmol) en Et₂O (100 mL) se agregó lentamente a una solución agitada de LiAlH₄ (1,65 g, 43 mmol) en Et₂O (80 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante otra 1,5 h, y luego se fraguó por adición consecutiva de H₂O (2,6 mL), THF (6

mL) y NaOH ac. 15 % (2,6 mL). La mezcla se agitó durante 20 min, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 3,4 g (97%) del compuesto del título. ¹H NMR: 4,68 (s, 2H) 7,24 (m, 1H) 7,36 (t, 1H) 7,53 (m, 1H) 7,72 (m, 2H) 7,91 (s, 1H)

Ejemplo 18

1-(3-clorofenil)-1H-pirrazol-4-carbaldehído

Se agregó MnO₂ a una solución de [1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]metanol (3,4 g) en DCM (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con DCM (100 mL). El filtrado se evaporó a sequedad para dar 2,5 g (76%) del compuesto del título.. ¹H NMR: 7,35 (d, 1H) 7,33 (t, 1H) 7,60 (d, 1H) 7,79 (t, 1H) 8,16 (s, 1H) 8,43 (s, 1H) 9,96 (s, 1H)

Ejemplo 19

1-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]etanol

Una solución de 1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,5 g, 12 mmol) en Et₂O (100 mL) se agregó a MeMgCl en THF (11 mL, 3 M, 30 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó NH₄Cl ac. sat. y la mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 2,7 g (100 %) del compuesto del título. ¹H NMR: 1,50 (d, 3H) 4,92 (q, 1H) 7,18 (m, 1H) 7,30 (t, 1H) 7,49 (m, 1H) 7,63 (s, 1H) 7,66 (t, 1H) 7,81 (s, 1H)

Ejemplo 20

1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etanol

Una solución de 2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (1,2 g, 5,8 mmol) [J.Med. Chem, 1978, 21, 1254-1260] en Et₂O (70 mL) se agregó a

MeMgCl en THF (4,8 mL, 3 M, 14,4 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó NH₄Cl ac. sat. y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 1,14 g (100%) del compuesto del título. ¹H NMR: 1,58 (d, 3H) 5,08 (q, 1H) 7,25 (m, 1H) 7,33 (t, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,88 (m, 1H) 8,02 (t, 1H)

Ejemplo 21

4-(1-cloroetil)-2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol

Se agregaron 2 gotas de DMF a 1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etanol (190 mg, 0,85 mmol) en SOCl₂ (3 mL) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. El exceso de SOCl₂ se evaporó y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título con 206 mg (100%) de rendimiento. ¹H NMR: 1,95 (d, 3H) 5,28 (q, 1H) 7,31 (m, 1H) 7,40 (t, 1H) 7,83 (s, 1H) 7,95 (m, 1H) 8,08 (t, 1H)

Ejemplo 22

metiléster de ácido 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Una solución de cloruro de 3-clorobencenodiazonio se preparó a partir de 3-cloroanilina (2,2 mL, 21 mmol) en HCl 10 % (35 mL) y nitrito de sodio (1,73 g, 25 mmol) en agua (8 mL) 0 °C. Esta solución se agregó por goteo con agitación a una mezcla de isocianato de metilo (1,8 mL, 20 mmol), acetato de sodio (13,1 g, 160 mmol), metanol (80 mL) y agua (24 mL) a lo largo de un período de 30 minutos a 0-5 °C. Se continuó la agitación durante 1 h a la misma temperatura; luego, se eliminó el metanol al vacío y los productos resultantes se extrajeron con EtOAc (500 mL). Los orgánicos combinados se lavaron a continuación con HCl 1 N (100 mL), NaHCO₃ saturado (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (50 mL), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido crudo se recristalizó a partir de benceno en ebullición

para dar 1,54 g (32 %) del compuesto del título como un sólido color marrón. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,66 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,66 (m, 1 H), 7,47 – 7,53 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,60 (s, 2H).

Ejemplo 23

[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-metanol

Una mezcla de borohidruro de litio (94 mg, 4,3 mmol) en 2-propanol (17 mL) se trató con metiléster de ácido 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,1 mmol). El recipiente se cerró, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (5 mL) para descomponer el exceso de hidruro, y la mezcla de reacción se adsorbió en gel de sílice. La cromatografía (SPE, 60 - 100 % EtOAc en hexanos) dio 186 mg (42%) del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,55 (s 1H), 7,75 (t, 1H), 7,58 (dt, 1H), 7,47 (t, 1 H), 7,40 (dt, 1H), 4,88 (d, 2H), 2,41 (t, 1H).

Ejemplo 24

1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetiléster de ácido metansulfónico

Se suspendió [1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-metanol (87 mg, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y la suspensión se enfrió hasta 0 °C. A esto se agregó cloruro de metansulfonilo (0,050 mL, 0,65 mmol) y trietilamina (0,12 mL, 0,86 mol). Esta solución se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción en un baño de hielo se agregó solución fría saturada de NaHCO_3 (5 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL) luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 99 mg (78 %) de un aceite color amarillo, que resultó ser según NMR una mezcla 1:2 del compuesto del título y 3-Clorometil-1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,59

166

(s, 0,67 H), 8,55 (s, 0,33 H), 7,71 (t, 1 H), 7,58 (dt, 1H), 7,41 – 7,49 (m, 2H), 5,42 (s, 1,27 H), 4,73 (s, 0,79 H), 2,82 (s, 2,3 H).

Ejemplo 25

[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

Se disolvieron 1-Azido-3-clorobenceno (0,56 g, 3,7 mmol) y propargilalcohol (0,18 mL, 3,1 mmol) en t-butanol/agua 1:1 (12 mL). Se agregaron ascorbato de sodio (solución 1 M, 0,6 mL, 0,6 mmol) y pentahidrato de cobre y sulfato (15 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. La cromatografía (SPE, 5 % MeOH en 1:1 EtOAc/ CH_2Cl_2) dio 275 mg (42 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,00 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,80 (aparente t, $J = 2$ Hz, 1H), 7,65 (dq, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,45 – 7,49 (m, 2H), 4,92 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2,48 (t, $J = 7$ Hz, 1H).

Ejemplo 26

1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetiléster de ácido metansulfónico

Se agregó cloruro de metansulfonilo (0,11 mL, 1,4 mmol) a una solución de [1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (0,20 g, 0,95 mmol) y trietilamina (0,27 mL, 1,9 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se agregó NaHCO_3 frío (solución saturada, 5 mL), luego la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se trituró el aceite amarillo crudo con éter para dar 0,17 g (63 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,18 (s, 1H), 7,82 (td, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 2H), 5,48 (d, 2H), 5,48 (d, 2H).

Ejemplo 27

3-(3-clorofenil)-5-[[[4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]metil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se suspendió 1,04 g (2,77 mmol) de N'-(3-clorofenil)-2-[(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]acetohidrazida en THF (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo-agua. 0,45 mL (5,62 mmol) Se agregaron TEA y 0,51 mg (3,14 mmol) de CDI y la reacción se agitó bajo Ar a temperatura ambiente durante 15,5 horas. Al no haber ocurrido conversión, se agregó dioxano (50 mL) dando una mezcla de reacción homogénea que se calentó a 68°C. A esto, se agregaron otros 0,45 mL (5,62 mmol) de TEA y 0,51 mg (3,14 mmol) de CDI y finalmente 1,5 mL (2,8 mmol) de fosgeno en tolueno 20% junto con 0,45 mL (5,62 mmol) de TEA , y luego se agitó durante 2 h. Se agregaron cantidades equivalentes adicionales de fosgeno y TEA después de esto y se agitó nuevamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se redujo al vacío hasta aproximadamente 2/3 del volumen original, se volcó sobre hielo/salmuera y se extrajo con EA, y luego se lavó con Na₂CO₃. Las copas acuosas se volvieron a extraer con EA y los orgánicos se combinaron, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. El crudo se filtró sobre sílice (DCM/MeOH=30/1) y se purificó sobre sílice usando DCM/MeOH = 30/1, dando producto crudo que se purificó adicionalmente sobre sílice usando un gradiente lento de DCM puro a DCM/MeOH=80/1 a 1/1 dando después de la evaporación y secado 593 mg (53%) del compuesto del título. ¹H NMR: 8,87 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 7,93 - 8,06 (m, 1 H), 7,77 (t, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H)

Ejemplo 28**2-(3-clorofenil)-5-{1-[metil(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]etil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona**

Se agregó NaH (3 mg, 0,1 mmol) a una solución de metil-(4-metil-5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amina (16 mg, 0,09 mmol) en DMF (2 mL) bajo nitrógeno. Después de agitar durante 10 min se agregó una solución de 5-(1-cloroetil)-2-(3-clorofenil)-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (20 mg, 0,08 mmol) en DMF (1 mL). Después de agitar durante 1 h, se agregó 10 mL de cloruro de amonio ac. sat. y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó y se concentró. El análisis por HPLC prep. dio el producto deseado con 9 mg de rendimiento. ¹H NMR: 1,6 (d, 3 H), 2,8 (s, 3 H), 3,6 (s, 3 H), 4,7 (q, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,6 (s, 2 H), 8,0 (d, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 8,8 (s, 2 H), 11,4 (s, 1 H)

Ejemplo 29**4-(5-{1-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina**

Se agregó NaH (28 mg, 1,16 mmol) a una solución de 1-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]etanol (100 mg, 0,45 mmol) y 4-[4-metil-5-(metilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (101 mg, 0,45 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Se agregó salmuera y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (DCM a DCM-MeOH 40:1) dando 43 mg (25%) del compuesto del título. ¹H NMR: 1,79 (d, 3H), 3,42 (s, 3H), 5,61 (q, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,67 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,73 (d, 2H)

Ejemplo 30

4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

Se agregó Cs_2CO_3 (171 mg, 0,52 mmol) a una solución de 3-[4-metil-5-(metilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (80 mg, 0,35 mmol) y 1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etanol (80 mg, 0,35 mmol) en DMF (20 mL). La reacción se agitó a 60 °C durante 40 h. Se agregó salmuera y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (DCM a DCM-MeOH 40:1) para dar 23 mg (17%) del compuesto del título. ^1H NMR: 1,95 (d, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,40 (q, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,09 (t, 1H), 8,74 (d, 2H)

Ejemplo 31

4-[5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etil]tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina

Se agregó Cs_2CO_3 (130 mg, 0,40 mmol) a una solución de 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (85 mg, 0,39 mmol) y 4-(1-cloroetil)-2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol (95 mg, 0,39 mmol) en DMF (4 mL). La reacción se agitó a 60 °C durante 24 h. Se agregó salmuera y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (DCM a DCM-MeOH 40:1) para dar 113 mg (68 %) del compuesto del título. ^1H NMR: 0,73 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,98 (d, 3H), 3,16 (m, 1H), 5,42 (q, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,75 (dd, 2H)

Ejemplo 32

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

Una solución de 1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetiléster de ácido metansulfónico (28 mg, 0,09 mmol), carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-iona (20 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), luego se lavó con agua (10 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (10 mL), y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía flash (SPE, 2-5 % MeOH en 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc) dio 14 mg (38 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,78 (d, J = 6 Hz, 2 H), 8,53 (s, 1H), 7,73 – 7,78 (m, 3H), 7,57 (dt, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,39 (dt, J = 8, 2 Hz, 1 H), 4,82 (s, 2H), 3,29 (s, J = 4 Hz, 1H), 1,15 – 1,28 (m, 4H).

Ejemplo 33

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 12 mg, 0,30 mmol) a una solución de [1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-metanol (47 mg, 0,22 mmol) en DMF (3 mL) bajo argón y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se agregó 4-(5-Metansulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (39 mg, 0,15 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 40 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL) y CH₂Cl₂ (25 mL), y los orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 mL) y salmuera (30 mL), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía

(SPE, 5 % MeOH en 1:1 CH₂Cl₂/ EtOAc) produjo 18 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,75 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 7,78 – 7,80 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,67 – 7,74 (m, 3H), 5,76 (d, 2H), 3,22 (m, 1H), 1,08 – 1,12 (m, 2H), 0,86 – 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 34

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

Una mezcla de 1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetiléster de ácido metansulfónico (40 mg, 0,14 mmol), carbonato de potasio (58 mg, 0,42 mmol) y 4-metil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (27 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y la fase acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía (SPE, 5-15 % MeOH en 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc) dio 39 mg (73 %) de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,80 (dd, J = 5, 2 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (t, J = 2 Hz, 1H), 7,58 – 7,64 (m, 3H), 7,46 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7, 2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,65 (s 3H).

Ejemplo 35

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

Una mezcla de 1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetiléster de ácido metansulfónico (40 mg, 0,14 mmol), carbonato de potasio (58 mg, 0,42 mmol) y 4-ciclopropil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-tiona (31 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla

de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y la fase acuosa se volvió a extraer con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía (SPE, 5-15 % MeOH en 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) dio 45 mg (79 %) de un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8,78 (dd, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,74 (dd, 2H), 7,63 (dt, 1H), 7,37 – 7,48 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 1,14 – 1,27 (m, 2H), 0,77 – 0,82 (m, 2H).

Ejemplo 36

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]metoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 13 mg, 0,32 mmol) a una solución de [1-(3-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (50 mg, 0,24 mmol) en DMF (3 mL), y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 4-(4-Ciclopropil-5-metansulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (42 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C en un baño de aceite y se agitó durante 40 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (2 x 15 mL), y las fases acuosas se combinaron y volvió a extraerse con CH_2Cl_2 (10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía (SPE, 3-30 % MeOH en 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) produjo 18 mg (19 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 9,75 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (td, $J = 2, 0,5$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 2H), 7,67 (dt, $J = 7, 2$ Hz, 1H), 7,42 – 7,51 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,16 (7, $J = 4$ Hz, 1H), 1,08 – 1,16 (m, 2H), 0,76 – 0,80 (m, 2H).

175
173**Ejemplo 37****(1R)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]acetato de etilo y (1S)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etanol**

Se agregó acetato de vinilo (350 μ L, 3,8 mmol) a 1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etanol (650 mg, 2,9 mmol) y Novozyme 435® (80 mg) en tolueno (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con DCM. El filtrado combinado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO₂, DCM a DCM-MeOH 40:1) para dar 320 mg (45%) de acetato de (1R)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etilo. ¹H NMR: 1,70 (d, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 6,13 (q, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,10 (t, 1 H). También se obtuvo (1S)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etanol, con 49 % de rendimiento. ¹H NMR: 1,65 (d, 3 H), 5,15 (q, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 8,10 (t, 1 H)

Ejemplo 38**(1R)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etanol**

Se agregó hidróxido de litio monohidrato (102 mg, 2,43 mmol) a (1R)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il] acetato de etilo (323 mg, 1,21) en THF/agua 1:1 (10 mL). Después de 18 h agitando a temperatura ambiente el volumen de la mezcla se redujo al vacío hasta aproximadamente ½, y luego se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc, se obtuvo 270 mg (100%) del compuesto del título después de la evaporación y el secado. ¹H NMR: 1,64 (d, 3 H), 5,13 (q, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,08 (t, 1 H)

Ejemplo 39**4-(5-((1*R*)-[2-(3-clorofenil)]-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)etoxi)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina**

Se agregó Cs₂CO₃ (326 mg, 1.0 mmol) a una solución (1*R*)-1-[2-(3-clorofenil)]-2*H*-1,2,3-triazol-4-il]etanol (149 mg, 0.67 mmol) y 4-[4-metil-5-(metilsulfonil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridina (149 mg, 0.66 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se agitó a 60 °C durante 48 h. Se agregó salmuera y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (SiO₂, DCM a DCM-MeOH 40:1) para dar 69 mg (27%) del compuesto del título. ¹H NMR: 1.95 (d, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 6.40 (q, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.65 (d, 2 H), 7.97 (m, 2 H), 8.10 (t, 1 H), 8.76 (s ancho, 2 H)

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, [Ca²⁺]_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 WO07/05252, 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 μ l de solución amortiguadora en cada cavidad de la placa. Después de cada adición del compuesto, se tomaron muestras de las señales de fluorescencia, 50 veces a intervalos de 1 segundo seguido de 3 muestras con intervalos de 5 segundos. Las respuestas se midieron como la altura pico de la respuesta dentro de un mismo período.

Se efectuaron determinaciones de los valores de EC_{50} e IC_{50} a partir de los datos obtenidos de curvas de respuesta-concentración de 8 puntos (CRC) realizadas por duplicado. La CRC agonista fue generada llevando a escala todas las respuestas con respecto a la respuesta máxima observadas 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 WO97/05252, basado en el recambio de inositol fosfato (IP_3). La acumulación de IP_3 se mide como un índice del recambio de fosfolipasa C mediada por el receptor. Se incubaron células GHEK, que expresan de forma estable los receptores mGluR5d humanos, con $[^3H]$ mio-inositol durante la noche, se lavaron tres veces con solución amortiguadora salina HEPES y se preincubaron durante 10 minutos con LiCl 10 mM. Se agregaron los compuestos (agonistas) y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. La actividad antagonista se determinó por preincubación de

los compuestos de prueba durante 15 minutos, luego incubación en presencia de glutamato (80 μ M) o DHPG (30 μ M) durante 30 minutos. Las reacciones se terminaron con la adición de ácido perclórico (5%). Se recolectaron muestras y se neutralizaron, y se separaron los inositol fosfatos utilizando columnas de intercambio iónico Gravity-Fed.

En el ensayo que se describe más adelante se proporciona un protocolo detallado de las pruebas con los compuestos de la invención.

Ensayo de la actividad antagonista receptora del Grupo I

Para el análisis con FLIPR, se sembraron células que expresan el mGluR5 humano, tal como se describe en la patente WO07/05252, 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 μ M del indicador de calcio fluorescente, flúor-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregón) en plurónico 0,01%. Todos los ensayos se llevaron a cabo en una solución amortiguadora que contiene NaCl 127 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 2 mM, NaH_2PO_4 0,7 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $NaHCO_3$ 0,422 mg/ml, HEPES 2,4 mg/ml, glucosa 1,8 mg/ml y Fracción IV BSA 1 mg/ml (pH 7,4).

Los experimentos con FLIPR se efectuaron utilizando un dispositivo láser de 0,800 W y una velocidad de obturador de cámara CCD de 0,4 segundos con longitudes de onda de excitación y emisión de 488 nm y 562 nm, respectivamente. Cada experimento con FLIPR comenzó con 160 μ l de solución amortiguadora en cada cavidad de la placa. Se efectuó una adición de 40 μ l de la placa del antagonista y a continuación una adición de 50 μ l de la placa del agonista. Después de cada adición se tomaron muestras de las

señales de fluorescencia, 50 veces a intervalos de 1 segundo seguido de 3 muestras con intervalos de 5 segundos. Las respuestas se midieron como la altura pico de la respuesta dentro de un mismo período.

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

Medición del recambio de inositol fosfato en células completas intactas

Se incubaron células GHEK, que expresan de forma estable los receptores mGluR5d humanos, sobre placas de 24 cavidades recubiertas con poli-L-lisina a razón de 40×10^4 células/cavidad en un medio que contiene 1 μ Ci/cavidad [^{3} H]mio-inositol. Las células se incubaron durante la noche (16 hs), se lavaron tres veces con solución amortiguadora salina HEPES y se incubaron durante 1 hora a 37 °C en solución amortiguadora salina HEPES (NaCl 146 mM, KCl 4,2 mM, $MgCl_2$ 0,5 mM, glucosa 0,1%, HEPES 20 mM, pH 7,4) suplementado con glutamato piruvato transaminasa 1 unidad/ml y piruvato 2 mM. Las células se lavaron una vez con solución amortiguadora salina HEPES y se pre-incubaron durante 10 minutos en solución amortiguadora salina HEPES que contiene LiCl 10 mM. Se agregaron los compuestos (agonistas) y se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. La actividad antagonista se determinó por pre-incubación de los compuestos de prueba durante 15 minutos, luego por incubación en presencia de glutamato (80 μ M) o DHPG (30 μ M) durante 30 minutos. La

reacción se terminó por adición de 0,5 ml de ácido perclórico (5%) sobre hielo, con incubación a 4 °C durante al menos 30 minutos. Las muestras se recolectaron en tubos Falcon de 15 ml y los inositol fosfatos se separaron utilizando columnas Dowex, como se describe a continuación

Ensayo con inositol fosfatos utilizando columnas de intercambio iónico Gravity-Fed

Preparación de las columnas de intercambio iónico

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

a) Tratamiento de las muestras

Se recolectaron muestras en tubos Falcon de 15 ml y se neutralizaron con HEPES 0,375 M, KOH 0,75 M. Se agregaron 4 ml de HEPES / EDTA (2,5 / 0,5 mM, pH 7,4) para precipitar el perclorato de potasio. El sobrenadante se agregó a las columnas Dowex ya preparadas.

b) Separación del inositol fosfato

Se eluyeron los glicerofosfatidilinositoles con 8 ml de formiato de amonio 30 mM.

Se eluyeron los inositol fosfatos totales con 8 ml de formiato de amonio 700 mM / ácido fórmico 100 mM y el eluato se recolectó en viales de centelleo. Se efectuó un recuento del eluato con 8 ml de líquido centellante.

Un aspecto de la invención se relaciona con un método para inhibir la activación del mGluR5, que comprende el tratamiento de una celda que

contiene dicho receptor con una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I.

Pruebas de compuestos activos contra el TLESR

Se utilizan perros adultos Labrador Retriever de ambos sexos, entrenados para pararse sobre una eslinga de Pavlov. Se practican esofagostomías de mucosa a piel y se permite que los perros se recuperen por completo antes de proceder a los experimentos.

Medición de la motilidad

En resumen, después de un ayuno de aproximadamente 17 horas con cantidad ilimitada de agua, se introduce un conjunto de tubo multilumen / orificio lateral (Dentsleeve, Adelaide, Australia del Sur) a través de la esofagostomía para medir las presiones gástricas, del esfínter esofágico inferior (LES) y esofágica. El conjunto se perfunde con agua utilizando una bomba de perfusión manométrica de bajo régimen (Dentsleeve, Adelaide, Australia del Sur). Se hace atravesar un tubo 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 ≤ 2 s antes, en cuyo caso, la relajación se puede clasificar como inducida por tragar. La diferencia de presión entre el LES y el estómago debiera ser menor que 2 mmHg, y la duración de la relajación completa mayor que 1 s.

Abreviaturas

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

IP₃ inositol trifosfato

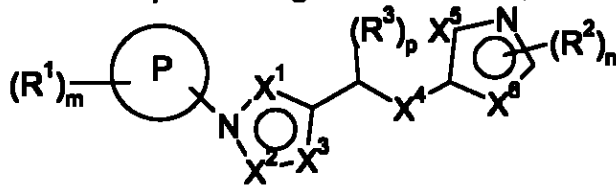
Resultados

Los típicos valores de IC₅₀, medidos en los ensayos que se describieron recién, son de 10 µM o menos. En un aspecto de la invención, el valor de la IC₅₀ es menor que 2 µM. En otro aspecto de la invención, el valor de la IC₅₀ es menor que 0,2 µM. En un aspecto adicional de la invención el valor de la IC₅₀ es menor que 0,05 µM.

Compuesto	FLIPR IC ₅₀
4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piridina	27 nM
4-[5-({[1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-yl]piridina	265 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula II,



Fórmula II

en donde,

P es arilo;

si $m = 1$ entonces R^1 se une a P en la posición meta del anillo P respecto del punto de unión de P con el anillo de 5 miembros, y si $m = 2$ entonces R^1 se une a P en las posiciones 2 y 5 del anillo P con el anillo de 5 miembros;

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

R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y arilo;

X^1 y X^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por CR^4 , y N;

X^3 se selecciona entre el grupo formado por CR^4 , N, y O; en donde al menos uno de X^1 X^2 y X^3 no es N;

R^4 se selecciona entre el grupo formado por H, =O, C_{1-8} alquilo, OH;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por H, C_{1-8} alquilo, hidroxilo, C_{0-8} alquilciano, oxo, = NR^5 , = NOR^5 , C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵ y C_{0-4} alquilNR⁵R⁶;

X^4 se selecciona entre el grupo formado por CR^7R^8 , NR^7 , O, S, SO, y SO₂;

R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y arilo;

X^5 y X^6 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por hidroxilo, C_{0-8} alquilciano, = NR^5 , = NOR^5 , C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{1-8} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{0-8} alquilarilo, C_{0-8} alquilheteroarilo, C_{0-8} alquilcicloalquilo, C_{0-8} alquilheterocicloalquilo, OC_{1-4} alquilo, OC_{0-8} alquilarilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, $(CO)OC_{1-4}$ alquilo, C_{0-4} alquil(S) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵, C_{0-4} alquilNR⁵R⁶ y un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre C, N, O y S, y en donde dicho anillo puede sustituirse con uno o más A; y

134
134

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

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

m se selecciona entre 1 y 2;

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

p se selecciona entre 1 y 2; y

y sus sales o hidratos ,

2. Un compuesto según la reivindicación 1 donde P es fenilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X⁴ se selecciona entre CR⁷R⁸, NR⁷, O y S.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X⁵ es N.

5. Un compuesto según la reivindicación 4 donde X⁶ es N.

6. Un compuesto según la reivindicación 4 donde X⁶ es O.

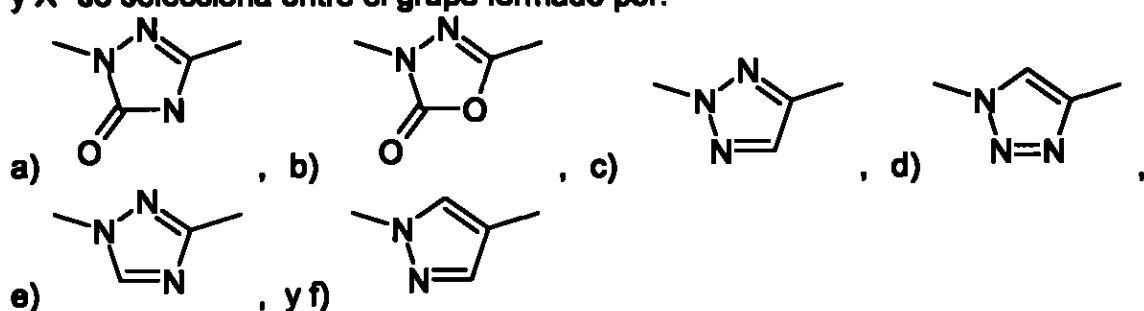
7. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X⁵ es C y X⁶ es N.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^2 se selecciona entre arilo y C_{6-8} heteroarilo

9. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^2 se selecciona entre 4-piridilo, 3-piridilo y fenilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R^2 es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene átomos seleccionados en forma independiente entre C, N, O y S, y dicho anillo puede sustituirse con uno o más A.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 donde el anillo que contiene X^1 , X^2 , y X^3 se selecciona entre el grupo formado por:



12. Un compuesto según la reivindicación 1 donde X^1 y X^2 son N y X^3 es C.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 es seleccionado del grupo formado por:

3-(3-clorofenil)-5-[[[(4-metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]metil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

2-(3-clorofenil)-5-{1-[metil(4-metil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]etil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

4-(5-{1-[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina

4-[5-({1-[2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etil}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina

4-{5-[1-(3-Cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina, y

4-{5-[(1*R*)-[2-(3-clorofenil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il]etoxi]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridina

14. 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 13, en asociación con uno o más diluyente aceptable para uso farmacéutico, excipientes y/o un vehículo inerte.

15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, para usar en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en terapia.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

18. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR 5.

19. 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 13.
20. El método según la reivindicación 19, para usar en el tratamiento de trastornos neurológicos.
21. El método según la reivindicación 19, para usar en el tratamiento de trastornos psiquiátricos.
22. El método según la reivindicación 19, para usar en el tratamiento de trastornos de dolor crónico y agudo.
23. El método según la reivindicación 19, para usar en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.
24. Un método para inhibir la activación de receptores mGluR5, que comprende tratar una célula que contiene dicho receptor con una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1.

PCT
REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

Sheet No. 1

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)

085747-0487

Box No. I TITLE OF INVENTION **TRIAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTOR ANTAGONISTS**

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality: SE

State (that is, country) of residence: SE

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☒

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

NPS PHARMACEUTICALS, INC.
383 Colorow Drive
Salt Lake City, Utah 84108
United States of America

This person is:

☒

applicant only

☐

applicant and inventor

☐

inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☒

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BENT, Stephen A.
FOLEY & LARDNER LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
UNITED STATES OF AMERICA

Telephone No.
(202) 672-3404

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.

189

Continuation of Box. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> EDWARDS, Louise c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CA	State <i>(that is, country)</i> of residence: CA
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> ISAAC, Methvin c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CA	State <i>(that is, country)</i> of residence: CA
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 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 <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: SE	State <i>(that is, country)</i> of residence: SE
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> MALMBERG, Johan c/o AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property SE-151 85 Södertälje Sweden	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: SE	State <i>(that is, country)</i> of residence: SE
This person is applicant For the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 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 <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> 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: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> STAAP, Karin c/o AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property SE-151 85 Södertälje Sweden	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (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: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SLASSI, Abdelmalik c/o NPS Allelix Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (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: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> WENSBO, David c/o AstraZeneca R&D Headquarters Global Intellectual Property SE-151 85 Södertälje Sweden	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (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.	

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(f) to (h) 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, European, 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, European, 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(c)).

Continuation of Box IV

PAVAN K. AGARWAL
 GEORGE C. BECK
 STEPHEN A. BENT
 BETH A. BURROUS
 ALAN I. CANTOR
 WILLIAM T. ELLIS
 JOHN J. FELDHAUS
 MICHAEL D. KAMINSKI
 MARY MICHELLE KILE
 KENNETH E. KROSIN
 GLENN LAW
 PETER G. MACK
 STEPHEN B. MAEBIUS
 BRIAN J. MC NAMARA
 RICHARD C. PEET
 GEORGE E. QUILLIN
 ANDREW B. 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 ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
Item (1) 18 February 2004 (18.02.2004)	60/545,289	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):

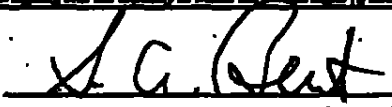
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
-----------------------	--------	------------------------------

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	:

002.1344187.1

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) : 6 description (including sequence listings and/or tables related thereto) : 57 claims : 5 abstract : 1 drawings : : Sub-total number of sheets : 69 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 : 69 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(A)(II)) (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(II) 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): 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)s : : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : : 9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : : 11. ☒ other (specify): Transmittal Sheet, Post Card, Check : 3	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: ENGLISH	
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Must in each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>  Stephen A. Bent, Agent for Applicant		

For International Bureau use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

Sheet No. 7

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 ep

Applicant's or agent's
file reference 085747-0487

Date stamp of the receiving Office

Applicant
ASTRAZENECA AB et al.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE

\$300.00

T

2. SEARCH FEE

\$1,920.00

S

International search to be carried out by IP

(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 69 sheets.

11 first 30 sheets

\$1,134.00

11

12 39 x \$12.00 =

\$ 468.00

12

13 additional component (only if sequence listing and/or tables related thereto are
filed in computer readable form under Section 801(a)(1), or both in that form and
on paper, under Section 801(a)(1)(i)):

x =

\$ 0.00

13

Fee per sheet

Add amounts entered at 11, 12 and 13 and enter total at 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.)

\$1,602.00

I

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

\$3,842.00

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: J19-0741

Date: 17 February 2005

Name: Stephen A. Hart

(Reg. No. 79,768)

Signature:

[Signature]

195 198

PATENT COOPERATION TREATY
GENERAL APPOINTMENT OF AGENT

The undersigned applicant hereby appoints, individually and collectively,

FOLEY & LARDNER LLP

and

PAVAN K. AGARWAL	Reg. No. 40,888
GEORGE C. BECK	Reg. No. 38,072
STEPHEN A. BENT	Reg. No. 29,768
BETH A. BURROUS	Reg. No. 35,087
ALAN I. CANTOR	Reg. No. 28,163
WILLIAM T. ELLIS	Reg. No. 26,874
JOHN J. FELDHAUS	Reg. No. 28,822
MICHAEL D. KAMINSKI	Reg. No. 32,904
MARY MICHELLE KILE	Reg. No. 35,217
KENNETH E. KROSIN	Reg. No. 25,735
GLENN LAW	Reg. No. 34,371
PETER G. MACK	Reg. No. 26,001
STEPHEN B. MARBIUS	Reg. No. 35,264
BRIAN J. MCNAMARA	Reg. No. 32,789
RICHARD C. PEET	Reg. No. 35,792
GEORGE E. QUILLIN	Reg. No. 32,792
ANDREW E. RAWLINS	Reg. No. 34,702
RICHARD L. SCHWAAB	Reg. No. 25,479
MICHELE M. SIMKIN	Reg. No. 34,717
HAROLD C. WEGNER	Reg. No. 25,258

attorneys at law of Washington Harbour, 3000 K Street, N.W., Suite 500, Washington, D.C. 20007-5143, telephone (202) 672-5300 to act on its behalf before the competent International Authorities in connection with any and all international applications filed by it and of which it is the sole applicant, and to receive payments on its behalf.

Signed this 13th day of JANUARY, 2005 at SALT LAKE CITY, UTAH
in U.S.A.

FOR:

NPS Pharmaceuticals, Inc.
383 Colorow Drive
Salt Lake City, Utah 84108

Barton W. Giddings

By:

Barton W. Giddings
(Signature)

Assistant Corporate Secretary
(Title)

PCT
SOLICITUD

El abajo firmante solicita que la presente
Solicitud Internacional
sea procesada de acuerdo con el
Tratado de Cooperación Internacional
en Materia de Patentes

Únicamente para la oficina receptora

Solicitud Internacional N°

Fecha de presentación Internacional

Nombre del organismo receptor y "Solicitud PCT
Internacional"

Referencia del solicitante o del agente: 085747-0474
(en caso deseado) (máximo: 12 caracteres)

Campo N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN Compuestos de triazol y su uso como receptores de antagonistas de glutamato metabotrópico	
Campo N° II SOLICITANTE ☐ Esta persona es también inventor	
Nombre y dirección: (Apellido seguido por el nombre; para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia). ASTRAZENECA AB SE - 151 85 Södertälje Suecia	Teléfono N° Facsimil N° Teleprinter N° N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad: SE	Estado (esto es, país) de residencia: SE
Esta persona es ☐ Todos los estados designados ☒ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☐ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario	
Campo N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)	
Nombre y dirección: (Apellido seguido por el nombre; para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia). NPS PHARMACEUTICALS, INC. 383 Colorow Drive Salt Lake City, Utah 84108 Estados Unidos de América	Esta persona es: ☒ solo solicitante ☐ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad: US	Estado (esto es, país) de residencia: US
Esta persona es ☐ Todos los estados designados ☒ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☐ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario	
☒ Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación.	
Campo N° IV AGENTE O REPRESENTANTE 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. FOLEY LARDNER LLP Washington Harbour 3000 K Street, N.W., Suite 500 Washington, D.C. 20007-5143 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Teléfono N° (202) 672-5404 Facsimil N° (202) 672-5399 Teleprinter N° N° de registro del solicitante, con la oficina 29,768
☐ Dirección Postal: marcar este casillero cuando no está/ha sido autorizado ningún agente o representante común, utilizando el espacio de arriba en lugar de indicar una dirección particular a la cual debe ser enviada la correspondencia.	

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). EDWARDS, Louise c/o NPS Alltelx Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canadá	Esta persona es: ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) 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, Methvin c/o NPS Alltelx Corp. 6850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canadá	Esta persona es: ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) 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). JOHENSSEN, Martin c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property SE - 151 85 Södertälje Suecia	Esta persona es: ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad: SE	Estado (esto es, país) de residencia: SE
Esta persona es solicitante a los propósitos de:	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
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). MALMBERG, Johan c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property SE - 151 85 Södertälje Suecia	Esta persona es: ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) Nº de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad: SE	Estado (esto es, país) de residencia: SE
Esta persona es solicitante a los propósitos de:	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario

☒ Otros solicitantes y/u (otros) inventores están indicados en una hoja de continuación.

002.1344157.1

Continuación de Campo N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)	
Si no es utilizado ninguno de los siguientes subcampos, no incluir esta hoja en el requerimiento	
Nombre y dirección: (Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia). MINIDIS, Alexander c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property SE - 151 85 Södertälje Suecia	Esta persona es: ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad: SE	Estado (esto es, país) de residencia: SE
Esta persona es solicitante a los propósitos de:	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección: (Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia). STAAF, Karin c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property SE - 151 85 Södertälje Suecia	Esta persona es: ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad: 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). SLASSI, Abdelmalek c/o NPS Alltel Corp. 8850 Goreway Drive Mississauga Ontario L4V 1V7 Canada	Esta persona es: ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad: CA	Estado (esto es, país) de residencia: CA
Esta persona es solicitante a los propósitos de:	☐ Todos los estados designados ☐ Todos los estados designados excepto E.E.U.U. ☒ Únicamente E.E.U.U. ☐ Los estados indicados en el campo suplementario
Nombre y dirección: (Apellido seguido por el nombre: para una persona jurídica, la denominación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este campo es la del estado de residencia del solicitante (esto es, país) si no se indica abajo el estado de residencia). WENSSO, David c/o AstraZeneca R & D Headquarters Global Intellectual Property SE - 151 85 Södertälje Suecia	Esta persona es: ☐ solo solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ solo inventor (si este casillero está marcado, no completar abajo) N° de registro del solicitante, con la oficina
Estado (esto es, país) de nacionalidad: 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 (otras) 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(f) a (V), para los cuales está provista una continuación especial, sea insuficiente el espacio para suministrar toda la información, escribir "continuación del campo N°....." (indicar el número del campo) y suministrar la información de la misma manera que la 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 N° III" e indicar, para cada persona adicional, el mismo tipo de información que la requerida en el Campo N° III. El país de la dirección indicado en este campo es el estado (esto es, el país) de residencia del solicitante si no está indicado abajo el estado de residencia; (ii) Si en el campo N° II o en cualquier Subcampo del campo N° III está marcada la indicación "los estados indicados en el campo suplementario": en este caso, escribir "Continuación de campo N° II" o "Continuación del campo N° III" o "Continuación de los campos N° II y N° III" (según sea el caso), indicar el nombre de(la/s) solicitante(s) involucrados y, próximo a (cada uno de) tales nombres, el estado, (y/o, cuando corresponda, Patente ARIPO, Eurselética, Europea u OAPI), los fines por los cuales la persona nombrada es solicitante. (iii) Si en el campo N° II o en cualquier Subcampo del campo N° III el inventor o el inventor/solicitante no es inventor a los fines de todos los estados designados o a los fines de E.E.U.U.: en tal caso, escribir "Continuación de campo N° II" o "Continuación del campo N° III" o "Continuación de los campos N° II y N° III" (según sea el caso), indicar el nombre de(la/s) inventor(es) involucrados y, próximo a (cada uno de) tales nombres, el estado, (y/o, cuando corresponda, Patente ARIPO, Eurselética, Europea u OAPI), e los fines por los cuales la persona nombrada es inventor; (iv) Si existe(n) otro(s) agente(s) adicionalmente a los indicados en el campo N° IV: en tal caso, escribir "Continuación de campo N° IV" e indicar, para cada uno de los otros agentes, el mismo tipo de información que la requerida en el campo N° IV; (v) Si en el campo N° VI existen más de tres solicitudes anteriores cuya prioridad es reclamada: en tal caso, escribir "Continuación del campo N° VI" e indicar, para cada solicitud adicional anterior, el mismo tipo de información que la requerida en el campo N° VI.	Continuación del campo N° 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
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 edición 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 edición", "certificado de adición de inventor" o "certificado de edición 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 la solicitud emparentada (reglas 4.11(a)(iv) y 49bis.1(d)).	

199
199

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) solicitud(e)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
Item (1) 18 de febrero de 2004 (18-02-2004)	60/545,289	US		
Item (2)				
Item (3)				

☐

Otras reivindicaciones de prioridad están indicadas en el campo suplementario

Se solicita a la oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) (solo si la solicitud anterior fue presentada ante el organismo que es la oficina receptora a los fines de la presente solicitud internacional) identificada(s) arriba como:

☒

Todos los Items

☐

Item (1)

☐

Item (2)

☐

Item (3)

☐

Item (4)

☐

Item (5)

☐

otros, ver campo suplementario

* Cuando la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, indicar en el campo suplementario a lo menos un país participe 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):

☐	Campo Nº VIII(i)	Declaración sobre la identidad del inventor	:	Cantidad de declaraciones
☐	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: a) en forma de papel, la siguiente cantidad de hojas Solicitud (incluyendo hojas de declaración) : 6 Descripción (excluyendo listados de secuencias y/o tablas relacionadas con los mismos) : 57 Reivindicaciones : 5 Resumen : 1 Ilustraciones : Subtotal cantidad de hojas : 69 Protocolo de secuencias : Tablas relacionadas : (para ambos, cantidad real de hojas si está presentado en forma de papel, esté o no presentado también en forma legible por computadora; ver (c) más abajo) Total cantidad de hojas : 121 b) ☐ Solo en forma legible por computadora (Sección 80(a)(i)) (i) ☐ Protocolo de secuencias (ii) ☐ Tablas relacionadas c) ☐ También en forma legible por computadora (Sección 80(a)(ii)) (i) ☐ Protocolo de secuencias (ii) ☐ Tablas relacionadas Tipo y cantidad de soportes (disquete, CD-ROM- CD-R, u otro) En los cuales están contenidos los ☐ Protocolo de secuencias ☐ Tablas relacionadas Las copias adicionales deben ser indicadas en los ítem 9(ii) y/o 10 (ii), en la columna derecha)	Esta solicitud internacional está acompañada por los ítem siguientes (marcar abajo los casilleros aplicables e indicar en la columna derecha la cantidad de cada ítem): 1. ☒ Hoja de cálculo de tasas : 1 2. ☐ Poder separado original del agente : 3. ☐ Poder general original del agente : 4. ☒ Copia del poder general del agente, Nº de referencia el existe: : 1 5. ☐ Declaración explicando la falta de firma : 6. ☐ Documento(s) de prioridad identificado(s) en el campo: VI como ítem: : : 7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma): : : 8. ☐ Indicaciones separadas concernientes a organismos u otro material biológico depositados : : 9. ☐ Listados de secuencias en forma legible por computadora (indicar tipo y cantidad de soportes) (i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 13ter (y no como parte de la solicitud internacional) (solo si el casillero (b)(i) o (c)(i) está marcado en la columna izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 13ter : : (ii) ☐ Junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con los listados de secuencias mencionados en la columna izquierda : : 10. ☐ Tablas en forma legible por computadora relacionadas con los listados de secuencias (indicar tipo y cantidad de soportes) (i) ☐ Copia suministrada solo a los fines de la búsqueda internacional, según la regla 802 (b-quater) (y no como parte de la solicitud internacional) : : (ii) ☐ (solo si el casillero (b)(ii) o (c)(ii) está marcado en la columna izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando corresponde, la copia destinada a la búsqueda internacional según la regla 802 (b-quater) : : (iii) ☐ Junto con declaraciones relevantes para identificar la(s) copia(s) con las tablas mencionadas en la columna izquierda : : 11. ☒ Otros (especificar): Tarjeta postal, escrito de envío y cheque : 3
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: 3. Fecha corregida de la recepción real debido a errores 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	2. Ilustraciones ☐ Recibidas ☐ No recibidas
Para uso exclusivo de la Oficina Internacional Fecha de recepción de la copia registrada por la Oficina Internacional: 002.1344157.1	

PCT
HOJA DE CÁLCULO DE TASAS
Anexo de la solicitud

—Para uso exclusivo de la oficina receptora—

Solicitud Internacional N°

Sello fechador de la oficina receptora

Referencia de presentación del
solicitante o del agente: 085747-0487

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 N° IX,
Ingresar subtotal cantidad de hojas
Donde no se aplican los ítem (b) y (c) del campo N° IX,
Ingresar total cantidad de hojas

La Solicitud Internacional comprende 121 hojas

- ☐ 1 Primeras 30 hojas \$ 1,134.00 11
☐ 2 $\frac{39}{\text{Cantidad de hojas excedentes de 30}} \times \frac{\$ 12.00}{\text{Tasa por hoja}} = \$ 468.00$ 12
☐ 3 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) 0.00 13
Sumar montos de 11, 12, 13 e Ingresar tal suma en I ... \$ 1,602.00 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 3,842.00
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

- ☐ Autorización para debitar el total de las tasas indicadas Arriba
☒ (Esta casillero solo debe marcarse si los permiten las condiciones para cuenta bancaria de la oficina receptora)
Autorización para debitar cualquier déficit o acreditar cualquier sobrepego del total de las tasas indicadas arriba
☐ Autorización para debitar la tasa para el documento de Prioridad

Oficina receptora: RO/ US
Cuenta bancaria N°: 19-0741
Fecha: 17 de febrero de 2005
Nombre: Stephen A. Bent
(Reg. N° 29,768)
Firma: (Firmado)

203

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío de la
copia de la Solicitud Internacional
tal como fue publicada o republicada

A:

*BENT, Stephen A.
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
Estados Unidos de América*

Fecha de envío (día/mes/año):

01 de septiembre de 2005 (28.09.2005)

Referencia del solicitante o del agente:

085747-0487

05999-528PWO1 (manuscrito)

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N°:

PCT/US 2005/0005200

Fecha de presentación (día/mes/año):

17 de febrero de 2005 (17.02.2005)

Fecha de prioridad (día/mes/año):

18 de febrero de 2004 (18.02.2004)

Solicitante:

ASTRAZENECA AB et al.

La Oficina Internacional envía mediante la presente los siguientes documentos:

☒ Copia de la Solicitud Internacional tal como fue publicada por la Oficina Internacional el 01 de septiembre de 2005 (01.09.2005) bajo el N° WO 2005/080379

☐ Copia de la Solicitud Internacional tal como fue republicada por la Oficina Internacional el bajo el N° WO

Para una explicación acerca de la razón de esta republicación de la solicitud Internacional se hace referencia a los códigos INID (15), (48) u (88) (según sea el caso) en el frente de la carátula del documento adjunto.

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Beate Grillo-Schmitt

Facsimil N°: +41-22 740 14 35

Formulario PCT/IB/311 (enero 2004)

Facsimil N°: +41-22 338 87 20

PATENT COOPERATION TREATY

PC/US2005/005201

From the INTERNATIONAL BUREAU

Doc

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

BENT, Stephen, A.
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 01 September 2005 (01.09.2005)		
Applicant's or agent's file reference 085747-0487 <i>5999-0526f (wo)</i>		
International application No. PCT/US2005/005200	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		

IMPORTANT NOTICE

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 2005/080379
- ☐ 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 10/7/2005

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beate Giffro-Schmitt
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Facsimile No. +41 22 338 87 20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BENT, Stephen, A.
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 03 May 2005 (03.05.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 085747-0487	International application No. PCT/US2005/005200

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)
EDWARDS, Louise 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 : 21 March 2005 (21.03.2005)

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Anne KARKACHI (Fax 338.87.20)
Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Telephone No. (41-22) 338 9858

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT - RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 03 May 2005 (03.05.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 085747-0487	International application No. PCT/US2005/005200

ATTENTION

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

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

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

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

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

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

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 18828, 18832 and 18834, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

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

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

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

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

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

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

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

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT/US 2005/005200

268
200

PCT

Notificación de Recepción de
Copia Registrada

(Regla PCT 24.2(a))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:

BENT, Stephen A.
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
Estados Unidos de América

Fecha de envío (día/mes/año): 03 de mayo de 2005 (03.05.2005)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente: 085747-0487	Solicitud Internacional N°: PCT/US 2005/005200

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)
EDWARDS, Louise 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

21 de marzo de 2005 (21.03.2005)

Lista de Oficinas designadas:

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

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

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

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

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

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Anne Kartachi (Fax: 338 87 20)

Facsimil N°: (41-22) 338.87.20

Teléfono N°: (41 22) 338 8656

Formulario PCT/IB/301 (enero 2004)

006680699

209.

NOTIFICACIÓN DE RECEPCIÓN DE COPIA REGISTRADA

Fecha de envío (día/mes/año) 03 de mayo de 2005 (03.05.2005)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente: 085747-0487	Solicitud Internacional N°: PCT/US 2005/005200
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.	

INFORMACIÓN DE PLAZOS PARA INGRESAR EN LA FASE NACIONAL

Se recuerda al solicitante que la "fase nacional" debe ser ingresada ante cada una de las oficinas designadas indicadas en la carátula de esta notificación mediante el pago de tasas nacionales y suministrando traducciones, tal como está prescrito por los artículos 22 y 39 y las leyes nacionales aplicables. Además, el solicitante debe cumplir con otros requerimientos especiales aplicables de determinadas oficinas. Es responsabilidad del solicitante asegurar que los pasos necesarios para ingresar en la fase nacional estén ejecutados en el tiempo establecido. La mayoría de las oficinas no emiten 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 18 meses a partir de la fecha de prioridad (ver artículo 39(1)), sino también, en ausencia de la presentación de tal demanda, con respecto a cualquier oficina designada en la cual se aplica el artículo 22(1), modificado en sus efectos a partir del 1 de abril de 2002, en relación con tal oficina designada. Para mayores detalles, ver la PCT Gazette N° 44/2001, del 1 de noviembre de 2001, pp. 19928, 19932 y 19934, así como los ejemplares de PCT Newsletter, octubre y noviembre de 2001 y febrero 2002.

En la práctica, los plazos distintos a 30 meses se aplican continuamente, para varios períodos de tiempo, con respecto a determinadas oficinas designadas o seleccionadas. Para actualizaciones normales de los plazos aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otros plazos), oficina por oficina, remítase a la PCT Gazette (parte "Section IV", publicada semanalmente), al PCT Newsletter (mensual) y a los capítulos nacionales relevantes que figuran en el volumen II la Guía PCT del Solicitante (del cual la versión en papel se actualiza usualmente dos veces al año y la versión de Internet semanalmente). Finalmente, en el sitio de Internet de WIPO está disponible una tabla acumulativa de todos los tiempos límites aplicables para ingresar en la fase nacional, mediante vínculos con varias páginas, el sitio incluye aquellos de Gazette, Newsletter y guía, en <http://wipo.int/pct/en/index/html>.

La información acerca de los requerimientos para presentar una demanda de Examen Preliminar Internacional se encuentra en la Guía PCT del Solicitante, volumen I/A, capítulo IX. Hacemos notar que solo un solicitante que tenga la nacionalidad o sea residente de un país signatario del PCT comprometido por el capítulo II posee los derechos para presentar la demanda de Examen Preliminar Internacional (actualmente, todos los estados signatarios del PCT están comprometidos por el capítulo II).

CONFIRMACIÓN DE DESIGNACIONES PREVENTIVAS

Esta notificación lista solo designaciones específicas realizadas bajo la regla 4.9(a) en el requerimiento. Es importante verificar que estas designaciones sean correctas. Los errores en la designación pueden ser corregidos cuando las designaciones preventivas fueron efectuadas según la regla 4.9(b). Se recuerda por este medio al solicitante que toda designación preventiva debe ser confirmada de acuerdo con la regla 4.9(c) antes de la expiración de 18 meses a partir de la fecha de prioridad (este plazo no será extendido). Si no se confirma, será automáticamente considerada como abandonada por el solicitante. No existirán recordatorios ni invitaciones. La confirmación de una designación consiste en la presentación de un escrito especificando el estado designado concarniente (con indicación del tipo de protección o tratamiento deseado) y el pago de las tasas de designación y de confirmación. El escrito de confirmación y el pago deben llegar a la oficina receptora en el plazo de 15 meses.

REQUERIMIENTOS CON RESPECTO A LOS DOCUMENTOS DE PRIORIDAD

Para los solicitantes que aún no cumplieron con los requerimientos con respecto a los documentos de prioridad, se les recuerda lo siguiente.

Cuando se reivindica la prioridad de una solicitud nacional, regional o internacional anterior, el solicitante debe enviar una copia de tal solicitud anterior, certificada por el Organismo al cual fue presentado ("el documento de prioridad") a la oficina receptora (que lo transmitirá a la Oficina Internacional) o directamente a la Oficina Internacional antes de la expiración de 18 meses a partir de la fecha de prioridad, estableciendo que todo documento de prioridad ha sido enviado a la Oficina Internacional antes de la fecha de la publicación internacional o de la solicitud internacional, en cuyo caso tal documento será considerado como haber sido recibido por la Oficina Internacional el último día del término de 18 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 18 meses y puede quedar sujeto por la oficina receptora al pago de una tasa (regla 17.1(b)).

Si el documento de prioridad concarniente no es enviado a la Oficina Internacional o el 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 concarniente 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 18 meses es la fecha de presentación de la solicitud más antigua por la que se reivindica prioridad.

PATENT COOPERATION TREATY

REVIEWED BY DOCKETING
N 10/14/2005

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEIKLE DUFF, 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

Date of mailing (day/month/year) 30 September 2005 (30.09.2005)	
Applicant's or agent's file reference 5999-0526PWO1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/005200	International filing date (day/month/year) 17 February 2005 (17.02.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address XIN, Tao STEFANAC, Tomislav	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Additional inventors.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Authorized officer Ghislaine BORNET (Fax 338.87.20) Telephone No. (41-22) 338 9525
--	--

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de
una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

MEIKLE DUFF, Andrew
Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP
8110 Gatehouse Road
Suite 800 East
P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
Estados Unidos de América

Fecha de envío (día/mes/año): 30 de septiembre de 2005 (30.09.2005)	
Referencia del solicitante o del agente: 5999-0528PWO1	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/US 2005/005200	Fecha de presentación (día/mes/año): 17 de febrero de 2005 (17.02.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a: ☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección: Alemania	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a: ☒ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección: XIN, Tao STEFANAC, Tomislav	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias: Inventores adicionales		
4. Se envía una copia de esta notificación a: ☒ la Oficina receptora ☒ las Oficinas concernientes designadas ☒ el Organismo de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas concernientes seleccionadas ☐ el Organismo del Examen Preliminar Internacional ☐ otros:		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Ghislaine BORNET (Fax 338.87.20)
Facsimil N°: (41-22) 338.87.20	Teléfono N°: (41-22) 338 9625

Formulario PCT/IB/306 (marzo 1994)

006815754

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BENT, Stephen, A.
Foley & Lardner LLP
Washington Harbour
3000 K Street, NW, Suite 500
Washington, DC 20007-5143
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 08 May 2005 (08.05.2005)	
Applicant's or agent's file reference 085747-0487	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US05/005200	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	

- 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).
- (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.
- (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 Office, 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)	60/545,289	US	23 March 2005 (23.03.2005)

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

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Form PCT/IB/304 (January 2004)

Authorized officer

Giffa Schmitt Beate

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Telephone No. +41 22 338 9241

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

BENT, Stephen A.
Foley & Lardner LLP
 Washington Harbour
 3000 K Street, NW, Suite 500
 Washington, DC 20007-5143
 Estados Unidos de América

Fecha de envío (día/mes/año): 06 de mayo de 2005 (06.05.2005)	
Referencia del solicitante o del agente: no disponible 085747-0487	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/US 2005/005200	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.	

- 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 reclamada. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional, en cumplimiento de la PCT 17.1(a) o (b).
- (al 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.
- (al corresponde) Un asterisco que aparezca próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17.1(a) o (b) (el documento de prioridad fue recibido después del plazo prescrito en la regla 17.1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a la Oficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17.1(b)). Sin embargo, en tanto el documento de prioridad no es suministrado en accordance con la regla 17.1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá 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 PrioridadSolicitud de PrioridadPaís u Oficina Regional
u Oficina receptora del PCTFecha de Recepción o del
Documento de Prioridad18 de febrero de 2004
(18.02.2004)

80/545,289

US

23 de marzo de 2005
(23.03.2005)

La Oficina Internacional de WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Ginebra 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Giffa Schmitt Beate
 Facsimil N° +41 22 338 87 20
 Teléfono N°: +41-22 338 82 41

Facsimil N°: (41-22) 740 14 35
 Formulario PCT/IB/304 (ene 2004)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-077878- -00000-0000
Fec: 2008-08-08 10:54:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTE/IN
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 59,951
FECHA : AGOSTO 8 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO WOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51163131	08/08/2008	1,389,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SENT: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Red: 06-077678-00000-0000

Fax: 2008-08-08 18:54:47 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTE/VI

Evo: 378 FASENACIONALI

Act 411. PRESENTACION. Folios: 215

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 _____

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

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.
- ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo 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, UT 84108,
E.E.U.U

Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Estados Unidos
de América.

Lugar de Constitución: Suecia y Estados Unidos de
América.

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra 11 A No 94 - 76 of 308

Teléfono: 6161948 Fax: 6163976
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Cual _____

Número: 2930616 TP 2698

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: EDWARDS, LOUISE
Dirección NPS Allelix Corp., 6850 Goreway Drive, Mississauga.
Nacionalidad o Domicilio: Ontario L4V 1V7, Canadá.

Ver folio 2

⑤ **PCT (88)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/005200 Fecha: 17 de Febrero de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/080379 A1 Fecha: 1 de Septiembre de 2005

⑥ **Título (54)** Compuestos de Triazol y su uso como antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico

⑦ **Clasificación Internacional** 0 C09D 401/14; 413/14 // A61K 31/4439

⑧ **PRIORIDAD:**

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

18-02-04

(31) Número de Solicitud

601545.289

218

INVENTORES CON DIRECCIÓN Y DOMICILIO

Nombre: ISAAC, Methvin

Dirección: c/o NPS Allelix Corp., 6850 Coreway Drive, Mississauga

Domicilio: Ontario L4V 1V7, Canadá.

Nombre: JOHANSSON, Martin

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property

Domicilio: S - 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: MALMBERG, Johan

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property.

Domicilio: S - 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: MINIDIS, Alexander

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property.

Domicilio: S - 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: STAAF, Karin

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property.

Domicilio: S - 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: SLASSI, Abdelmalik

Dirección: c/o NPS Allelix Corp., 6850 Coreway Drive, Mississauga.

Domicilio: Ontario L4V 1V7, Canadá.

Nombre: WENSBO, David

Dirección: c/o AstraZeneca R & D Headquarters, Global Intellectual Property.

Domicilio: S - 151 85 Södertälje, Suecia

Nombre: XIN, Tao

Dirección: c/o NPS Allelix Corp., 101 College St., 8th fl..

Domicilio: Toronto, Ontario M5G 1L8, Canadá.

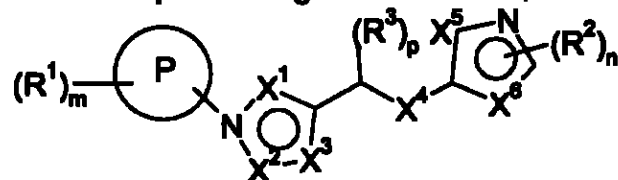
Nombre: STEFANAC, Tomislav

Dirección: c/o NPS Allelix Corp., 101 College St., 8th fl..

Domicilio: Toronto, Ontario M5G 1L8, Canadá.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula II,



Fórmula II

en donde,

P es anillo;

si $m = 1$ entonces R^1 se une a P en la posición meta del anillo P respecto del punto de unión de P con el anillo de 5 miembros, y si $m = 2$ entonces R^1 se une a P en las posiciones 2 y 5 del anillo P con el anillo de 5 miembros;

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

R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y arilo;

X^1 y X^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por CR^4 , y N;

X^3 se selecciona entre el grupo formado por CR^4 , N, y O; en donde al menos uno de X^1 X^2 y X^3 no es N;

R^4 se selecciona entre el grupo formado por H, =O, C_{1-6} alquilo, OH;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por H, C_{1-6} alquilo, hidroxil, C_{0-6} alquilciano, oxo, = NR^5 , = NOR^5 , C_{1-4} alquilhalo, halo, C_{3-7} cicloalquilo, $O(CO)C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquil(SO) C_{0-4} alquilo, C_{1-4} alquil(SO₂) C_{0-4} alquilo, (SO) C_{0-4} alquilo, (SO₂) C_{0-4} alquilo, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilOR⁵ y C_{0-4} alquilNR⁵R⁶;

X^4 se selecciona entre el grupo formado por CR^7R^8 , NR⁷, O, S, SO, y SO₂;

R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y arilo;

X^5 y X^6 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por C, N, O y S;

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

247
221

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS

REFERENCIA	Radicación No.	6 77678
	Solicitud internacional	US2005/005200
	Fecha inicio fase nacional	18/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11119

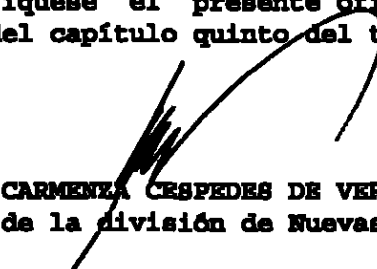
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene las copias de los documentos en que constan las cesiones de los derechos a la patente de los inventores a los solicitantes o a sus causantes. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene los poderes debidamente otorgados, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar los documentos que acreditan la existencia y representación legal de las sociedades solicitantes, cuando éstas fueren personas jurídicas.

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

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


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 129 SET. 2006
adpa1