



No. 14-043450-00000-0000

Fecha: 2014-02-28 17:00:15

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 5

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE ETINILO COMO**
MODULADORES ALOSTÉRICOS DE MGLUR5"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/04**

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

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **28 FEB 2014**



No. 14-043450- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 17:00:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/069599	Fecha 04/10/12
Publicación Internacional No.		WO 2013/050454 A1	Fecha 11/04/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS DE ÉTINILO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DE MGLUR5"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 401/04			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. JAESCHKE		Georg	Alemania
2. LINDEMANN		Lothar	Alemania
3. RICCI		Antonio	Italia
4. RUEHER		Daniel	Suiza
5. STADLER		Heinz	Suiza
6. VIEIRA		Eric	Suiza
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza		Basel	1. Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel, Suiza.
Suiza		Basel	2. Jungstrasse 44, CH-4056 Basel, Suiza.
Suiza		Birsfelden	3. Hauptstrasse 54, CH-4127 Birsfelden, Suiza.
Francia		Raedersdorf	4. 14, rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf, Francia.
Suiza		Basel	5. Dornacherstrasse 154, CH-4053 Basel, Suiza.
Suiza		Frenkendorf	6. Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Suiza.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to		No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD	Bogotá		E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	11184331.4	11/10/07
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0012406	Fecha 03-02-2014	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P.53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 36		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 19		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

2

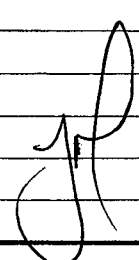
VER ANEXO CD

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 02 28
Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-43450	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 11 ARCHIVOS: 11 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS. EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (3)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012406

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:54:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12401	03/02/2014		64.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134848	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134849	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134850	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134851	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134852	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134853	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134854	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134855	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134856	26/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO
1 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE
INVENCION

Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
515.000.00	515.000.00
	<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043450- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 17:00:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

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

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

Febrero 3 de 2014 - 16:54:21



No. 14-043450- 00000-0000

Fecha: 2014-02-28 17:00:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 EASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 5

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U1

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

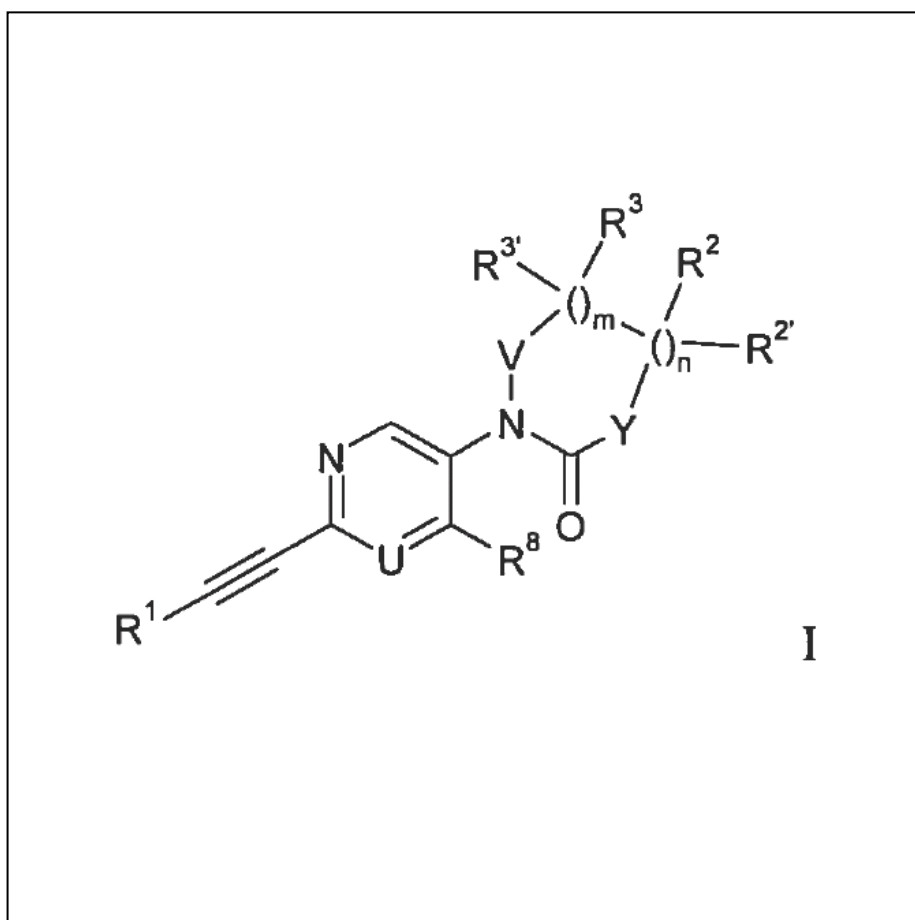
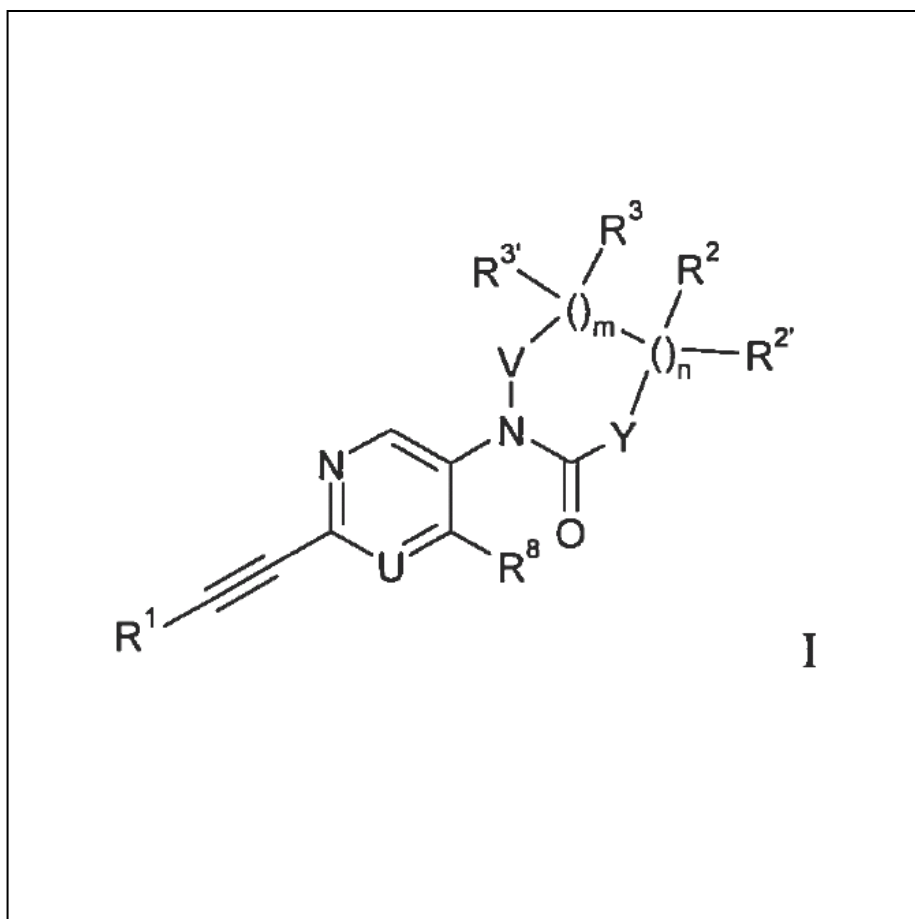
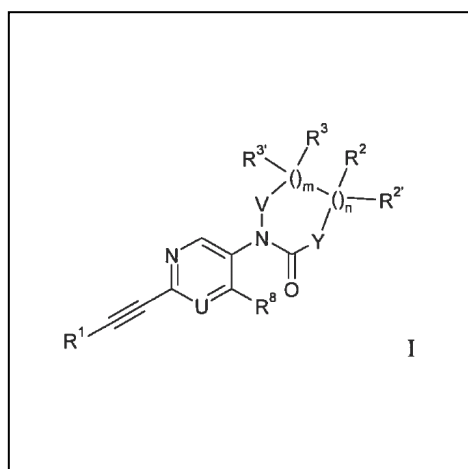
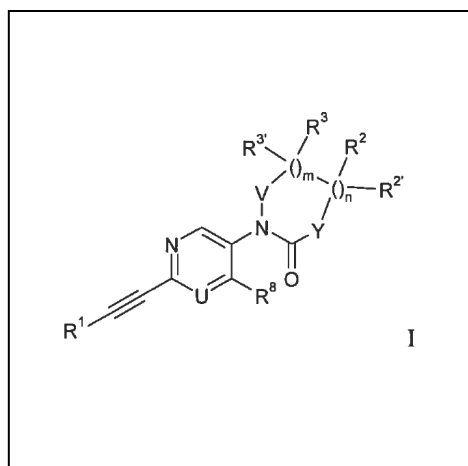
(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(PRESENTADAS EN RESPUESTA A LA OPINIÓN ESCRITA DE
LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL)

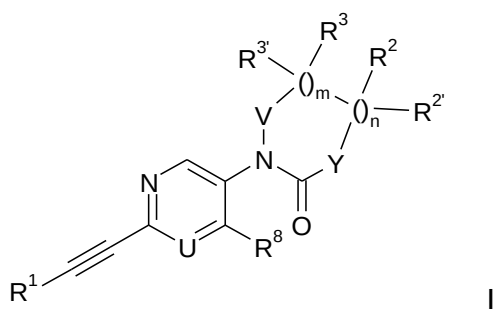
Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia como respuesta a la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda de Internacional.

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

**DERIVADOS DE ETINILO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DE
MGLUR5**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R^{5'})-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

V es -N(R⁶)- o -C(R⁷R^{7'}), en las que R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁷/R^{7'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1, R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

n es el número 0 ó 1; en el caso de que n sea 1, $R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH_2 -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

o si m es el número 1 y n es el número 0, R^3 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_{4-6} ;

o si m es el número 1 y n es el número 1, R^2 y R^3 o R^3 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_{4-6} ;

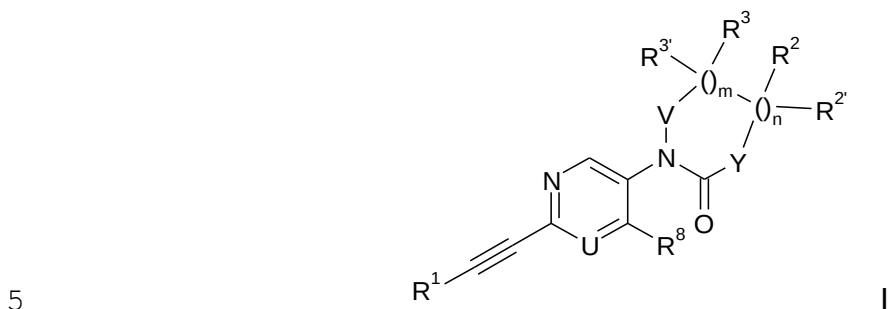
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

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

SECTOR: Química Farmacéutica. Compuestos químicos derivados de etinilo que actúan como agentes moduladores alostéricos del neurotransmisor mGluR5.

DERIVADOS DE ETINILO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DE MGLUR5

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



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R^{5'})-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y
10 R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

V es -N(R⁶)- o -C(R⁷R^{7'}), en las que R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁷/R^{7'} son
con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o
junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;
15

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1, R³/R^{3'} son con independencia
entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de
20 carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

n es el número 0 ó 1; en el caso de que n sea 1, $R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH_2 -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;
o si m es el número 1 y n es el número 0, R^3 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_{4-6} ;
o si m es el número 1 y n es el número 1, R^2 y R^3 o R^3 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_{4-6} ;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

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

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

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

Actualmente se conocen ocho componentes diferentes de estos mGluR y algunos de ellos tienen además subtipos. En función de su homología de secuen-

cia, mecanismos de transducción de señales y selectividad de agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en los tres subgrupos siguientes:

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

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

Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral restringida causada por operaciones de “bypass” o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones que pueden tratarse son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

Los trastornos mediados total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y

la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (Expert Opin. Ther. Patents 12, (12), 2002).

Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos consiste en identificar compuestos que actúen por un mecanismo alostérico, modulando el receptor
5 fijándolo sobre un sitio diferente del sitio de fijación ortostérico muy conservado. Los moduladores alostéricos del mGluR5 han aparecido en fechas recientes como nuevas entidades farmacéuticas que ofrece esta atractiva alternativa. Los moduladores alostéricos se han descrito por ejemplo en WO 2008/151184, WO 2006/048771, WO 2006/129199 y WO 2005/044797 y en Molecular Pharmacology
10 40, 333–336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics vol. 313, nº 1, 199-206, 2005.

En los años más recientes se han producido avances significativos en la comprensión de la patofisiología de diversos trastornos del desarrollo cerebral, lo cual sugiere que esta síntesis proteica en las sinapsas se desencadena con la
15 activación del grupo I de receptores metabotrópicos de glutamato. Estos trastornos incluyen el síndrome de la X frágil, el autismo, el autismo idiopático, el trastorno del complejo de la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis de tipo 1 o síndrome de Rett (Annu. Rev. Med. 62, 31.1-31.19, 2011 y Neuroscience 156, 203-215, 2008).

20 En la técnica anterior se han descrito los moduladores alostéricos positivos. Son compuestos que por sí mismos no activan directamente a los receptores, pero potencian de forma acusada las respuestas estimuladas por los agonistas y aumentan la potencia y la eficacia máxima. La fijación de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista de sitio de glutamato en su sitio de fijación N-
25 terminal extracelular. La modulación alostérica positiva es, pues, un mecanismo atractivo para intensificar la activación del receptor fisiológico apropiado. Hay es-

casez de moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 carecen normalmente de una solubilidad acuosa satisfactoria y presentan una biodisponibilidad oral escasa.

5 Sigue habiendo, pues, demanda de compuestos que superen estos inconvenientes y que proporcionen de modo eficaz moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5.

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

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

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en los casos en los se pueda aplicar: también a las mezclas de enantiómeros o diastereómeros o a sus formas enantiomérica o diastereoméricamente puras, a estos compuestos como sustancias farmacéuticamente activas, a los procesos para su obtención así como a su utilización en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con los moduladores alostéricos del receptor mGluR5, como son la esquizofrenia, el conocimiento, el síndrome de la X frágil o el autismo, y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I.

15
20

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

Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior” indica un grupo hidrocarburo saturado, es decir alifático, que incluye una cadena carbonada lineal o

25

ramificada de 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

El término “alcoxi” indica un grupo $-O-R'$, en el que R' es alquilo inferior recién definido.

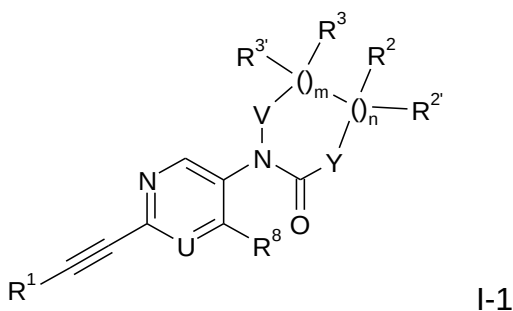
5 El término “etinilo” significa un grupo $-C\equiv C-$.

El término “cicloalquilo” indica un anillo carbonado saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 El término “heteroarilo” indica un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene por lo menos un heteroátomo N, O o S, por ejemplo el piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo o pirazinilo.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, 15 ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

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



20 en la que:

U es N o CH;

R⁸ es hidrógeno;

Y es CH₂, O, -N(CH₃)- o -N(CH₂CH₃)-;

V es CH₂, -NH- o -N(CH₃)-;

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

- 5 m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1, R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior,

n es el número 1;

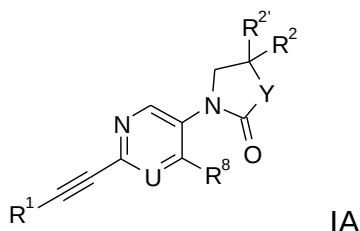
R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

- o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona
6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona
3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
15 1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona
5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
20 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
25 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o

2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

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



en la que:

5 U es N o CH,

R^8 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es $-N(R^4)-$, O o $-C(R^5R^{5'})-$; en las que R^4 es hidrógeno o alquilo inferior y $R^5/R^{5'}$ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

10 R^1 es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

$R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH_2 -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

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

Los ejemplos de compuestos de la fórmula IA son los siguientes:

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

20 1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

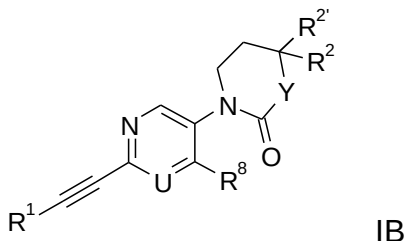
1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona o

3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona.

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



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-; en la que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

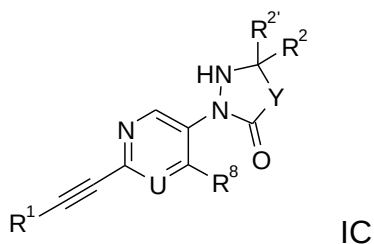
R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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

Es un ejemplo específico de compuestos de la fórmula IB el siguiente:

6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona.

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



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

- 5 Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-; en la que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵ /R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

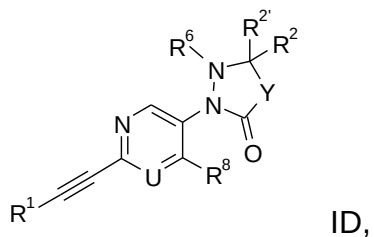
- 10 R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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

- 15 Es un ejemplo de los compuestos de la fórmula IC el siguiente:

5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona.

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



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R^{5'})-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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

Son ejemplos de compuestos de la fórmula I-D:

1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o

2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

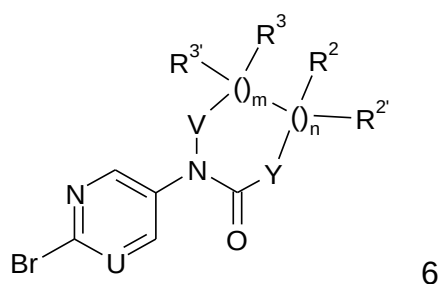
La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis convergentes o sucesivos. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas 1 y 2. Los expertos en química orgánica ya conocen los requisitos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los

índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

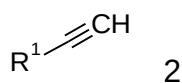
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para los pasos de reacción individuales. El orden de las reacciones no se limita a los descritos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

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

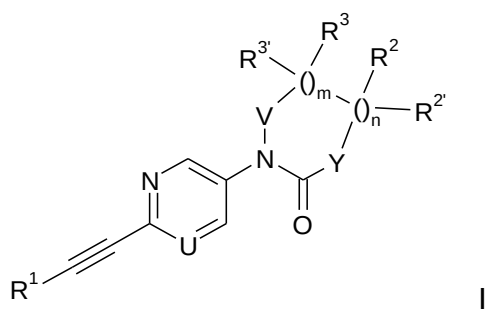
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un aril-acetileno adecuado de la fórmula

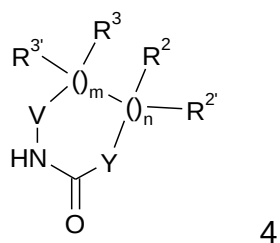


para obtener un compuesto de la fórmula

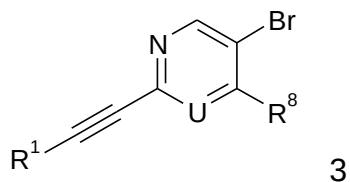


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

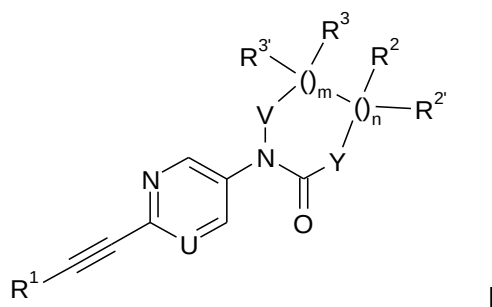
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5 con un compuesto apropiado de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

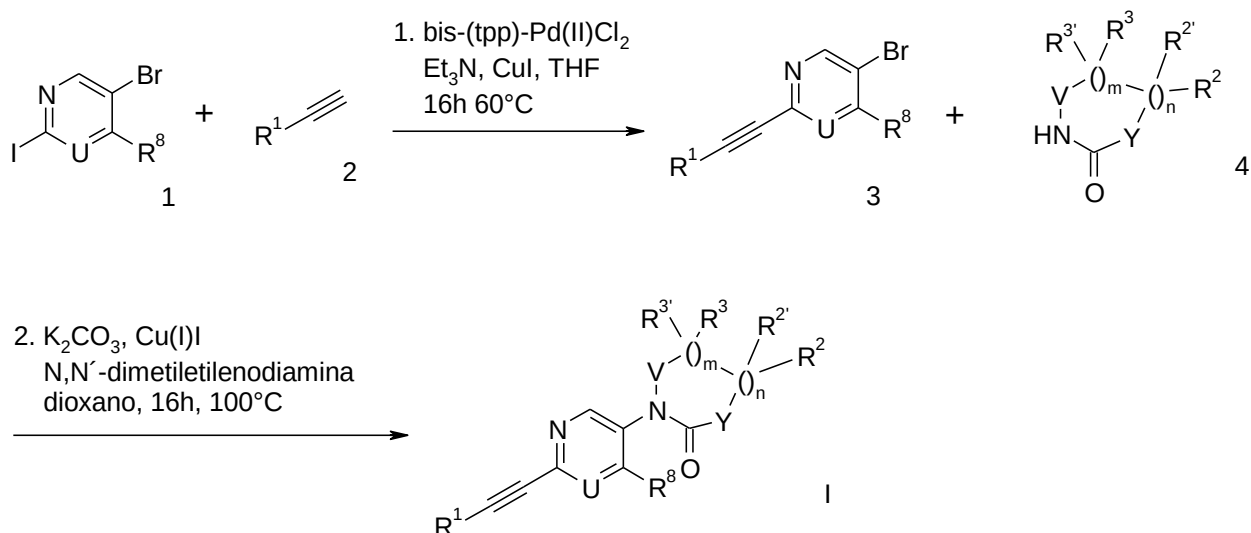


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y,

10 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe con mayor detalle en los esquemas 1 y 2 y en los ejemplos 1 – 16.

Esquema 1

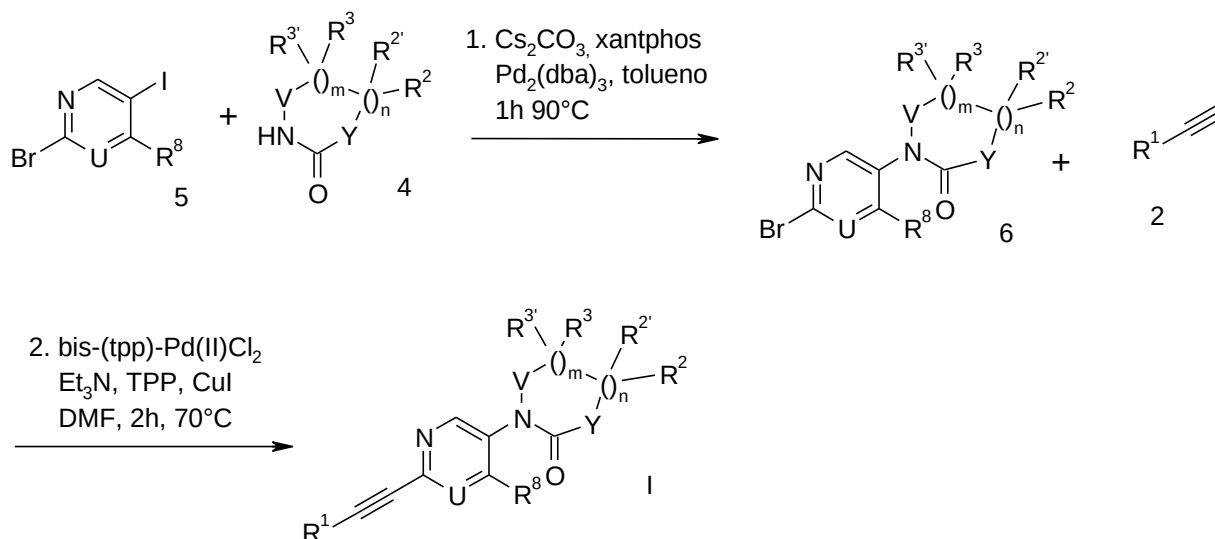


5

Puede obtenerse un compuesto etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I por ejemplo por condensación de Sonogashira de una 5-bromo-2-yodo-piridina o pirimidina 1 apropiada con un arilacetileno sustituido convenientemente 2, formándose los correspondientes derivados 5-bromo-2-etinil-piridina o -pirimidina 3. Por sustitución de los compuestos 3 con derivados lactama, carbamato cíclico, urea cíclica o pirazolidin-3-ona 4 apropiados en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico y empleando el yoduro de cobre (I) y la N,N'-dimetiletilenodiamina, en un disolvente de tipo dioxano se obtienen los compuestos etinil-piridina o etinil-pirimidina deseados de la fórmula I.

15

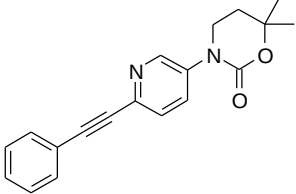
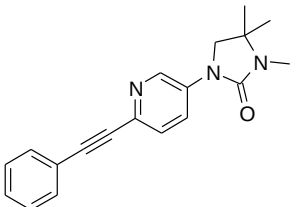
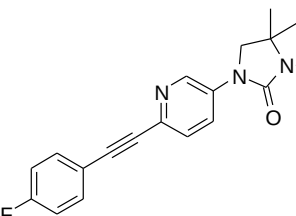
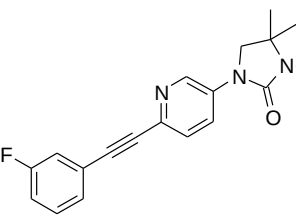
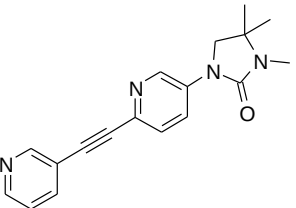
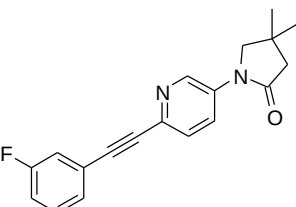
Esquema 2

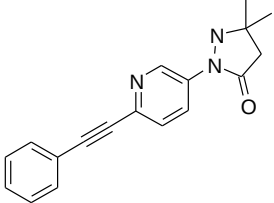
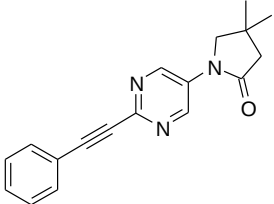
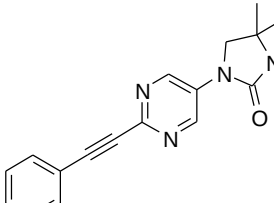
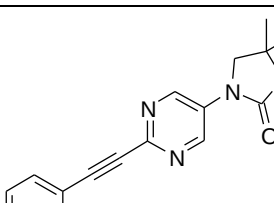
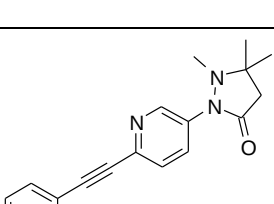
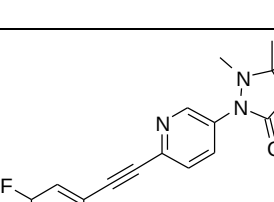


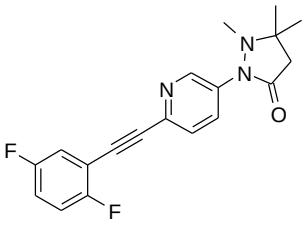
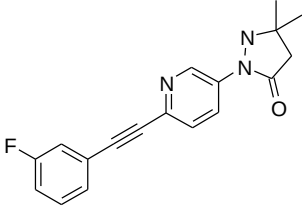
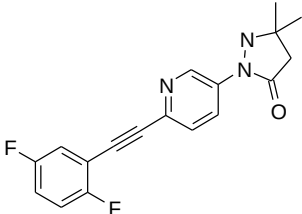
Los compuestos etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I pueden obtenerse por ejemplo por sustitución de la 2-bromo-5-yodo-piridina o -pirimidina 5 con un derivado apropiado de tipo lactama, carbamato cíclico, urea cíclica o pirazolidin-3-ona 4, en presencia de una base del tipo carbonato de cesio y empleando xantphos y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en un disolvente de tipo tolueno, de este modo se obtienen los derivados 2-bromo-piridina o -pirimidina deseados 6. Por condensación de Sonogashira del compuesto 6 con un arilacetileno sustituido convenientemente 2 se obtienen los compuestos etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I.

Lista de ejemplos

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PAM	Ef. (%)
1		4,4-dimetil-1-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona	49	75

2		6,6-dimetil-3-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona	96	85
3		3,4,4-trimetil-1-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	15	45
4		1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	50	44
5		1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona	19	42
6		3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	241	36
7		1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona	39	62

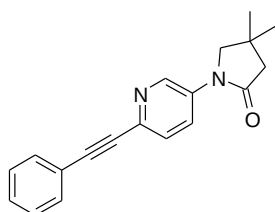
8		5,5-dimetil-2-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona	62	56
9		4,4-dimetil-1-(6-fenil-etinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona	36	39
10		3,4,4-trimetil-1-(2-fenil-etinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona	-	-
11		3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona	79	52
12		1,5,5-trimetil-2-(6-fenil-etinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona	40	66
13		2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	38	63

14		2-[6-(2,5-difluor-phenil-etinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona	53	57
15		2-[6-(3-fluor-pheniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	68	38
16		2-[6-(2,5-difluor-phenil-etinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	40	41

Sección experimental

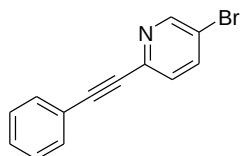
Ejemplo 1

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona



5

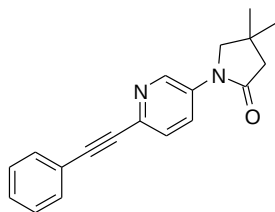
Paso 1: 5-bromo-2-feniletinil-piridina



Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (62 mg, 0,088 mmoles, 0,05 equiv.) en 5 ml de THF. Se le añaden a temperatura ambiente (500

mg, 1,76 mmoles) de la 5-bromo-2-yodopiridina y fenilacetileno (216 mg, 2,11 mmoles, 1,2 equiv.). Se añaden la trietilamina (0,74 ml, 5,28 mmoles, 3 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,053 mmoles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 60°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se introduce directamente en una columna de gel de sílice. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 90:10. Se obtiene la 5-bromo-2-feniletinil-piridina deseada (354 mg, rendimiento = 78 %) se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 258,0/259,9 (M+H⁺).

Paso 2: 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

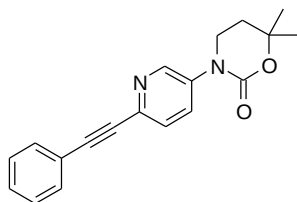


En atmósfera de argón, a una suspensión de la 5-bromo-2-feniletinil-piridina (ejemplo 1, paso 1) (40 mg, 0,155 mmoles), 4,4-dimetilpirrolidina-2-ona (21 mg, 0,186 mmoles, 1,2 equiv.), carbonato potásico (64 mg, 0,465 mmoles, 3 equiv.) y N,N'-dimetiletilenodiamina (1,4 mg, 0,015 mmoles, 0,1 equiv.) en 1 ml de dioxano se le añade el yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,015 mmoles, 0,1 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 30:70. Se obtiene la 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-

piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona deseada (30 mg, rendimiento = 67 %) se obtiene en forma de sólido blanco, EM: m/e = 291,1 (M+H⁺).

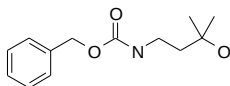
Ejemplo 2

6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]-oxazinan-2-ona



5

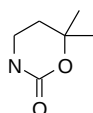
Paso 1: (3-hidroxi-3-metil-butil)-carbamato de bencilo



Se disuelven (10 g, 42,1 mmoles) del 3-(benciloxi-carbonilamino)propanoato de metilo (CAS 54755-77-0) en THF (150 ml) y se enfrían a 0-5°C. Se añade por goteo una solución 3N de bromuro de metilmagnesio en THF (56,2 ml, 120 mmoles, 4 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 1 hora. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH₄Cl y dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran a sequedad. Se obtiene el (3-hidroxi-3-metil-butil)-carbamato de bencilo deseado (11,6 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 238,1 (M+H⁺) y se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

15

Paso 2: 6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona

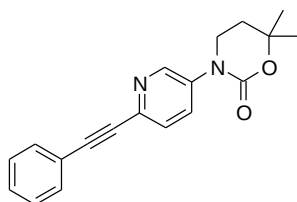


Se disuelven (11,6 g, 48,9 mmoles) del (3-hidroxi-3-metil-butil)-carbamato de bencilo (ejemplo 72, paso 1) en THF (250 ml) y se les añade en porciones el hidruro sódico (del 60%, 5,2 g, 108 mmoles, 2,2 equiv.). Se agita la mezcla a tem-

20

peratura ambiente durante 3 horas. Se añaden cuidadosamente 5 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se concentra la mezcla con Isolute a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo el residuo directamente en una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:metanol de 100:0 a 90:10. Se obtiene la 6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona deseada (3,2 g, rendimiento = 51 %) se obtiene en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 130,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

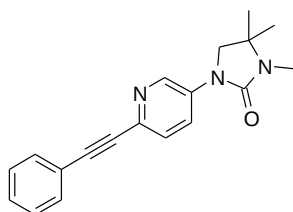
Paso 3: 6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona



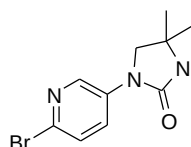
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 307,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-bromo-2-feniletinil-piridina (ejemplo 1, paso 1) y la 6,6-dimetil-[1,3]oxazinan-2-ona (ejemplo 2, paso 2).

Ejemplo 3

3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

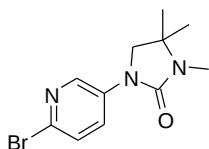


Paso 1: 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



En atmósfera de argón, a una suspensión de la 2-bromo-5-yodopiridina (1,0 g, 3,52 mmoles), 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6) (400 mg, 3,52 mmoles, 1,0 equiv.), carbonato de cesio (1,72 g, 5,28 mmoles, 1,5 equiv.) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) (82 mg, 0,141 mmoles, 0,04 equiv.) en 10 ml de tolueno se le añade un aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)-cloroformo ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$) (73 mg, 0,07 mmoles, 0,02 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante 1 hora. Se introduce directamente la mezcla en la parte superior de una columna de 50 g de gel de sílice y se eluye con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100 y un gradiente de acetato de etilo:metanol de 100:0 a 80:20. Se obtiene la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona deseada (810 mg, rendimiento = 85 %) se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 207,1/272,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

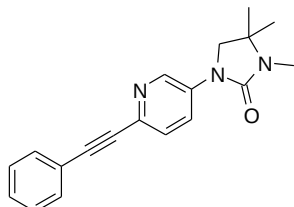
Paso 2: 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona



Se disuelven (810 mg, 3,0 mmoles) de la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 3, paso 1) en DMF (8 ml) y se enfrían a 0-5°C. Se añaden el yodometano (640 mg, 280 µl, 4,5 mmoles, 1,5 equiv.) y el NaH (del 60%) (156 mg, 3,9 mmoles, 1,3 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 2 horas. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae dos veces con EtOAc. Se extraen las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la 1-(6-bromo-

piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona deseada (800 mg, rendimiento = 94 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 284,1/286,0 (M+H⁺).

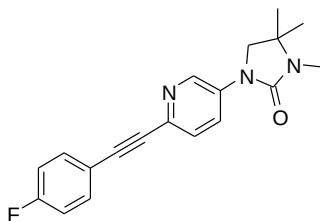
Paso 3: 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona



- 5 Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (6 mg, 8,5 μ moles, 0,03 equiv.) en 1 ml de DMF. Se añaden a temperatura ambiente (80 mg, 282 μ moles) de la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 3, paso 2) y el fenilacetileno (58 mg, 563 μ moles, 2 equiv.). Se añaden la trietilamina (118 μ l, 0,845 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (4,4 mg, 16,9 μ moles, 0,06 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (1,6 mg, 8,45 μ moles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 90°C durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad con Isolute[®] y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente los sólidos en una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona deseada (52 mg, rendimiento = 61 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 306,2 (M+H⁺).
- 10
- 15

Ejemplo 4

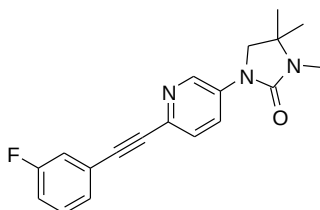
1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 324,2 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 3, paso 2) y del 4-fluorfenil-acetileno.

5 Ejemplo 5

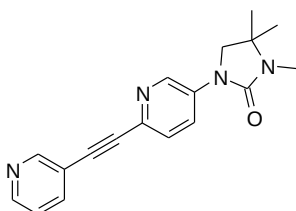
1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-tri-metil-imidazolidin-2-ona



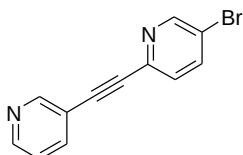
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 324,2 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 1-(6-bromo-piridin-3-il)-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona (ejemplo 3, paso 2) y del 3-fluorfenil-acetileno.

Ejemplo 6

3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

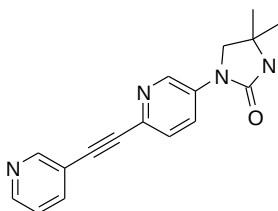


15 Paso 1: 5-bromo-2-piridin-3-iletinil-piridina



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 259,0/260,9 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir de la 5-bromo-2-yodopiridina y 3-etinilpiridina.

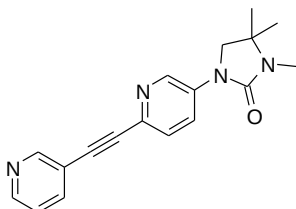
Paso 2: 4,4-dimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona



5

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 293,1 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-bromo-2-piridin-3-iletinil-piridina (ejemplo 6, paso 1) y 4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6).

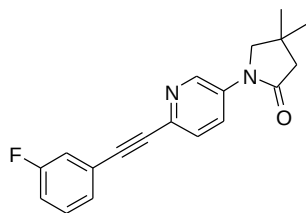
10 Paso 3: 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 307,2 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 2, a partir de la 4,4-dimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 6, paso 2) y del yodometano.

Ejemplo 7

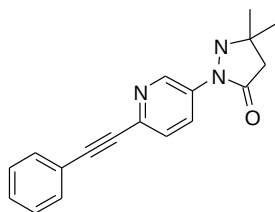
1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 309,1 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1 y paso 2, a partir de la 5-bromo-2-yodopiridina, 3-fluorfenil-acetileno y 4,4-dimetilpirrolidina-2-ona.

Ejemplo 8

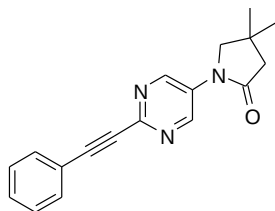
5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona



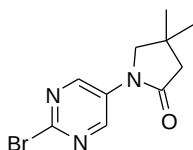
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 292,1 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 5-bromo-2-feniletinil-piridina (ejemplo 1, paso 1) y 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (CAS 42953-82-2).

Ejemplo 9

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona



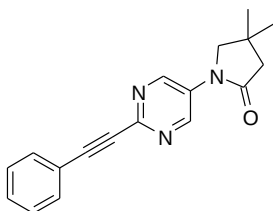
Paso 1: 1-(2-bromo-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 270,1/272,1$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopirimidina y

5 4,4-dimetilpirrolidina-2-ona.

Paso 2: 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona

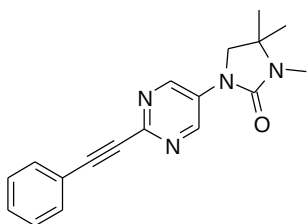


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: $m/e = 292,3$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las

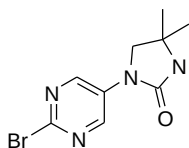
10 descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-(2-bromo-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona (ejemplo 9, paso 1) y fenilacetileno.

Ejemplo 10

3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona

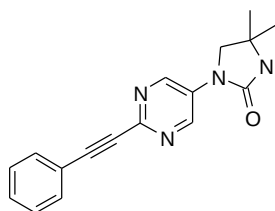


15 Paso 1: 1-(2-bromo-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona



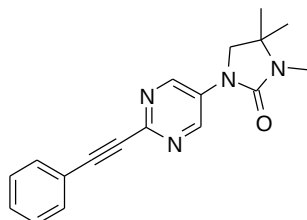
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 271,2/273,1 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopirimidina y de la 4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (CAS 24572-33-6).

5 Paso 2: 4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 293,0 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 1-(2-bromo-pirimidin-5-il)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (ejemplo 10, paso 1) y fenilacetileno.

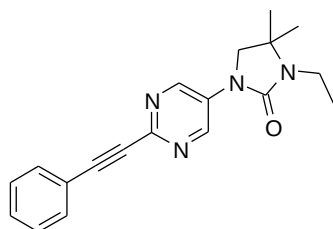
Paso 2: 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 307,2 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 2, a partir de la 4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 10, paso 2) y del yodometano.

Ejemplo 11

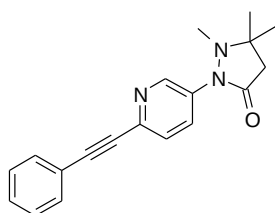
3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona



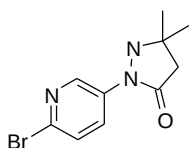
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 321,4$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 2, a partir de la 4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona (ejemplo 10, paso 2) y del yodoetano.

Ejemplo 12

1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona



Paso 1: 2-(6-bromo-piridin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona

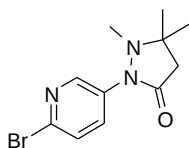


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: $m/e = 270,3/272,3$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 1, a partir de la 2-bromo-5-yodopiridina y de la 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (CAS 42953-82-2) empleando como disolvente dioxano en lugar de tolueno.

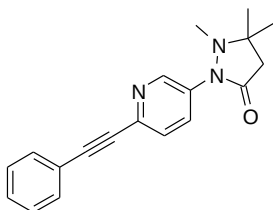
15

Paso 2: 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



Se calienta a 100°C una suspensión de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 1) (800 mg, 2,96 mmoles) y ácido fórmico (0,57 ml, 14,8 mmoles, 5 equiv.) en agua (8 ml). A esta temperatura se añade por goteo el formaldehído (al 36% en agua) (1,13 ml, 14,8 mmoles, 5 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se basifica cuidadosamente con NaOH 2N y se extrae dos veces con una pequeña cantidad de diclorometano. Se introducen las fases orgánicas directamente en una columna de gel de sílice y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona deseada (380 mg, rendimiento = 45 %) en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 284,3/286,3 (M+H⁺).

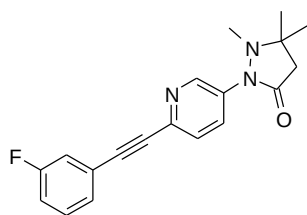
Paso 3: 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 306,5 (M+H⁺), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 2) y del fenilacetileno.

Ejemplo 13

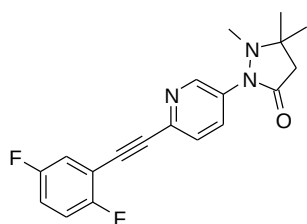
2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-tri-metil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 324,4 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 2) y del 3-fluorfenil-acetileno.

Ejemplo 14

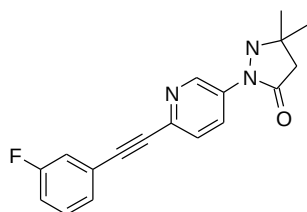
2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 342,4 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 2) y del 2,5-difluor-fenilacetileno.

Ejemplo 15

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona

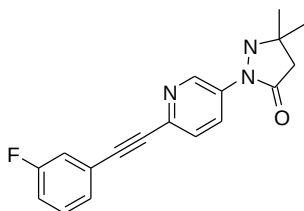


Se obtiene el compuesto epigrafiado as a brown oil, EM: m/e = 310,4 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3,

paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 1) y del 3-fluorfenilacetileno.

Ejemplo 16

2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-di-metil-pirazolidin-3-ona



5

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 328,4$ ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la 2-(6-bromo-piridin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 12, paso 1) y del 2,5-difluor-fenilacetileno.

10 Ensayo biológico y datos

Ensayo de movilización intracelular del Ca^{2+}

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

15

20

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

Se miden las respuestas en forma de incremento de pico de fluorescencia menos la basal (es decir, la fluorescencia resultante sin la adición del L-glutamato), normalizada en el efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadas de L-glutamato. Se trazan las gráficas con el % de estimulación máxima empleando el programa informático XLfit, un programa de ajuste de curvas que permite trazar curvas iterativas de los datos empleando el algoritmo de Levenburg-Marquardt. La ecuación del análisis de competición de sitio individual que se emplea es la siguiente: $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, en la que y es el efecto estimulador máximo en %, A es la y mínima, B es la y máxima, C es la EC_{50} , x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas de la EC_{50} (concentración en la que se logra una estimulación semimáxima) se calculan el coeficiente de Hill

así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturada de L-glutamato.

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

En la anterior lista de ejemplos se recogen los resultados correspondientes a los compuestos, todos ellos tienen una EC₅₀ < 250 nM.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa es posible que, en el caso de las cápsulas de

gelatina blanda, no se requiera el uso de vehículo. Los vehículos apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo los alcoholes, polioles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para la soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de la fórmula (I) solubles en agua, pero en general no son necesarios. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

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

Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de dichos medicamentos, que consiste en alojar uno o más compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

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

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

Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención

De manera convencional se fabrican tabletas de la composición siguiente:

10	<u>mg/tableta</u>	
	ingrediente activo	100
	lactosa pulverizada	95
	almidón de maíz blanco	35
	polivinilpirrolidona	8
15	carboximetil-almidón sódico	10
	estearato magnésico	2

	peso de la tableta:	250

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
PRESENTADAS EN
RESPUESTA A LA
OPINIÓN ESCRITA
DE LA AUTORIDAD
DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL**

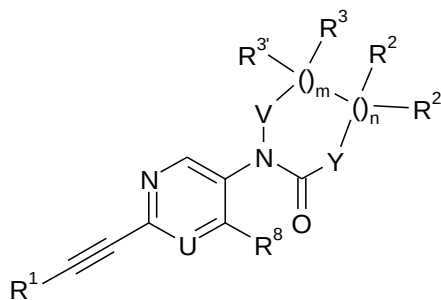
5

10

15

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



5

en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R^{5'})-;

10 en la que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

V es -N(R⁶)- o -C(R⁷R^{7'}),

15 en la que R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷/R^{7'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂-alcoxi C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

m es 0 ó 1; en el caso de que m sea 1,

20 R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

n es 0 ó 1; en el caso de que n sea 1,

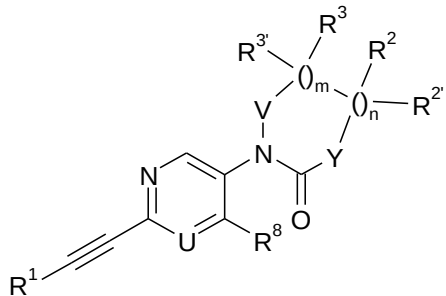
$R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-4} , CH_2 -alcoxi C_{1-4} o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

5 o si m es 1 y n es 0, R^3 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_{4-6} ;

o si m es 1 y n es 1, R^2 y R^3 o R^3 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_{4-6} ;

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

2. Derivados de etinilo de la fórmula I-1 según la reivindicación 1



I-1

15 en la que:

U es N o CH;

R^8 es hidrógeno;

Y es CH_2 , O, $-N(CH_3)-$ o $-N(CH_2CH_3)-$;

V es CH_2 , $-NH-$ o $-N(CH_3)-$;

20 R^1 es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

m es 0 ó 1; en el caso de que m sea 1,

$R^3/R^{3'}$ son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior,

n es 1;

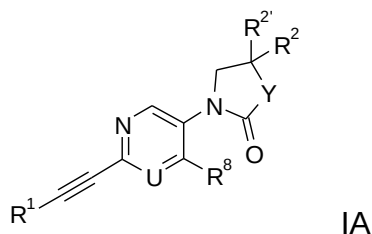
$R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

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

3. Derivados de etinilo de la fórmula I-1 según la reivindicación 1 ó 2, dichos compuestos son:

- 10 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona
- 6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona
- 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
- 1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
- 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
- 15 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
- 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona
- 5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
- 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
- 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
- 20 3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
- 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o
- 25 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

4. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1,



en la que:

5 U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-;

en donde R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

10 R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂-alcoxi C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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

20 5. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 ó 4, dichos compuestos son:

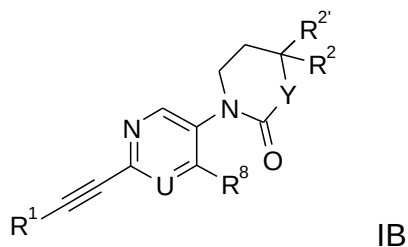
4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

- 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona
 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 5 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona o
 3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona.

6. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1,



10 en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

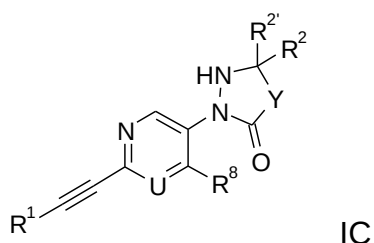
Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R⁵')-;

15 en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁵/R⁵' son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

20 R²/R²' son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂-alcoxi C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

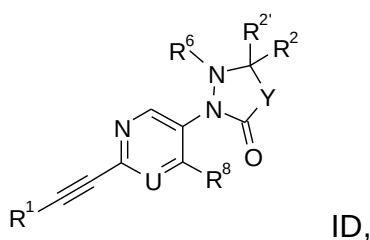
8. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1,



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

9. Derivados de etinilo de la fórmula IC según las reivindicaciones 1 y 8, dicho compuesto es 5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona.

5 10. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

10 Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R^{5'})-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

15 R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂-alcoxi C₁₋₄ o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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

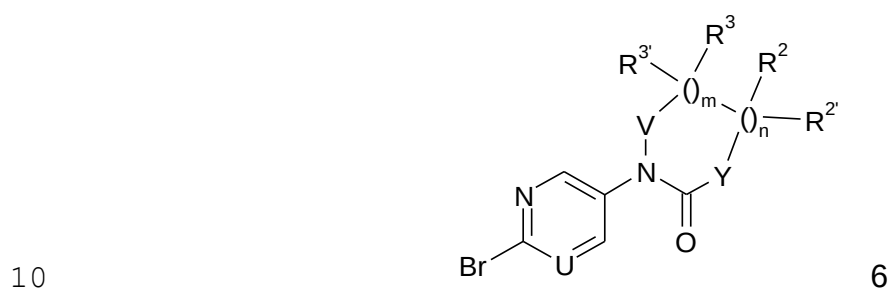
20

11. Derivados de etinilo de la fórmula ID según las reivindicaciones 1 y 10, dichos compuestos son:

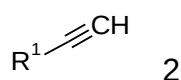
- 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o
- 5 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se describe en la reivindicación 1, que consta de las variantes siguientes:

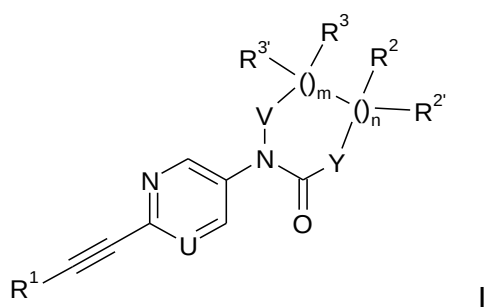
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un aril-acetileno adecuado de la fórmula

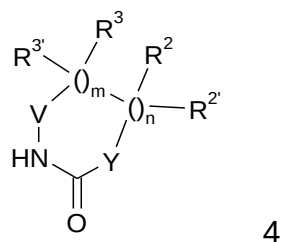


para obtener un compuesto de la fórmula

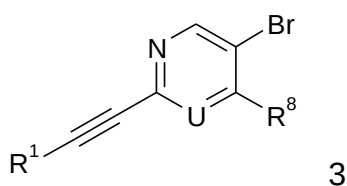


- 15 en la que los sustituyentes están descritos en la reivindicación 1, o

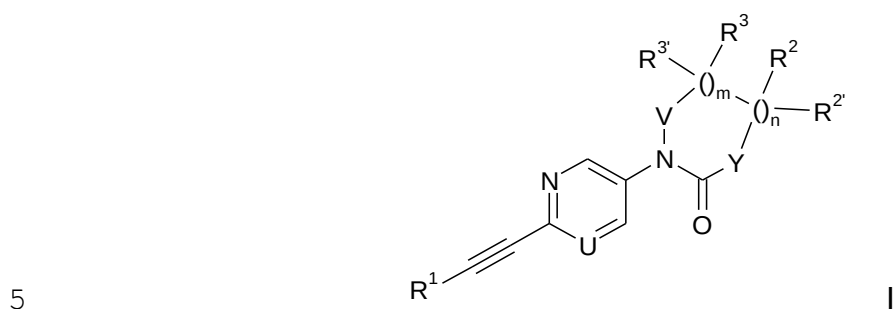
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto apropiado de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes están descritos en la reivindicación 1, y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

15 14. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1–11, cuando aplique en forma de mezclas de enantiómeros, diastereómeros o en forma enantioméricamente pura; así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso como un medicamento.

5

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de esquizofrenia, enfermedades cognitivas, síndrome X frágil o autismo.

10

17. El uso de un compuesto según la reivindicación 16 para el tratamiento o prevención de esquizofrenia, enfermedades cognitivas, síndrome X frágil o autismo.

15

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para uso en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, enfermedades cognitivas, síndrome X frágil o autismo.

20

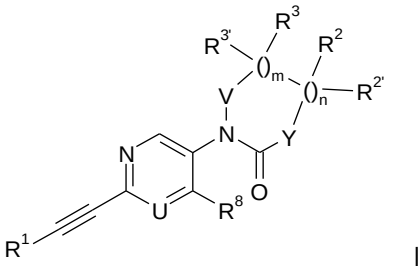
19. Un método para uso en el tratamiento de esquizofrenia, enfermedades cognitivas, síndrome X frágil o autismo, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/04	
(22) Fecha de solicitud: 28-02-14		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 11184331.4	(32) Fecha 07-10-11	(33) País EP
		(72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; LINDEMANN, Lothar; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel; STADLER, Heinz y VIEIRA, Eric.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 07-05-14	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 11-04-13	
	Fecha de presentación de la solicitud: 04-10-12	No. publicación: WO 2013/050454 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2012/069599		
(54) Titulo: "DERIVADOS DE ETINILO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DE MGLUR5"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula (I)



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es –N(R⁴)-, -O- o –C(R⁵R^{5'})-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior o alcoxi inferior;

V es –N(R⁶)- o –C(R⁷R^{7'})-, en las que R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁷/R^{7'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1, R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

n es el número 0 ó 1; en el caso de que n sea 1, R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

o si m es el número 1 y n es el número 0, R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆;

o si m es el número 1 y n es el número 1, R² y R³ o R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆;

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

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

Sector: Química Farmacéutica. Compuestos químicos derivados de etinilo que actúan como agentes moduladores alostéricos del neurotransmisor mGluR5.

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Pana Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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

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

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

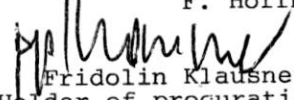
Dado y firmado

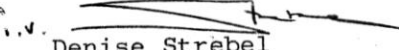
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

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

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

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

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

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Procl.

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

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

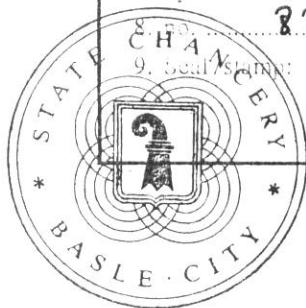
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/069599

(22) International Filing Date:

4 October 2012 (04.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11184331.4 7 October 2011 (07.10.2011) EP

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

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **JAESCHKE, Georg** [DE/CH]; Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel (CH). **LINDEMANN, Lothar** [DE/CH]; Jungstrasse 44, CH-4056 Basel (CH). **RICCI, Antonio** [IT/CH]; Hauptstrasse 54, CH-4127 Birsfelden (CH). **RUEHER, Daniel** [CH/FR]; 14, rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf (FR). **STADLER, Heinz** [CH/CH]; Dornacherstrasse 154, CH-4053 Basel (CH).

VIEIRA, Eric [CH/CH]; Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf (CH).

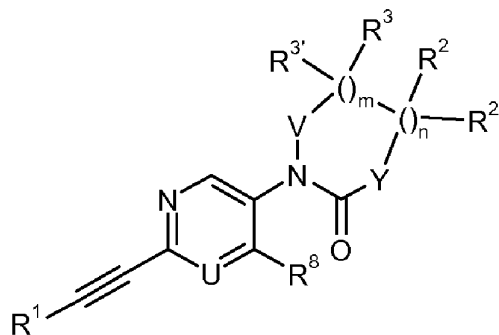
(74) Agent: **POPPE, Regina**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

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

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

[Continued on next page]

(54) Title: ETHYNYL DERIVATIVES AS MGLUR5 ALLOSTERIC MODULATORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to ethynyl derivatives of formula (I) wherein U is N or CH, R⁸ is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkoxy; Y is -N(R⁴)-, -O- or -C(R⁵R^{5'})-; wherein R⁴ is hydrogen or lower alkyl and R⁵/R^{5'} are independently hydrogen, hydroxy, lower alkyl or lower alkoxy; V is -N(R⁶)- or -C(R⁷R^{7'}), wherein R⁶ is hydrogen or lower alkyl and R⁷/R^{7'} are independently from each other hydrogen, lower alkyl, CH₂-lower alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl; R¹ is phenyl or heteroaryl, which are optionally substituted by halogen, lower alkyl or lower alkoxy; m is 0 or 1; in case m is 1, R³/R^{3'} are independently from each other hydrogen, lower alkyl, CH₂-lower alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl; n is 0 or 1; in case n is 1, R²/R^{2'} are independently from each other hydrogen, lower alkyl, CH₂-lower alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl; or if m is 1 and n is 0, R³ and R⁷ may form together with the carbon atoms to which they are attached a C₄₋₆-cycloalkyl; or if m is 1 and n is 1, R² and R³ or R³ and R⁷ may form together with the carbon atoms to which they are attached a C₄₋₆-cycloalkyl; or to a pharmaceutically acceptable acid addition salt, to a racemic mixture, or to its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof. It has been found that the compounds of general formula (I) are allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5).

Published:

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

Registered / Einschreiben Case 30647 WO

Europäisches Patentamt
Erhardtstrasse 27
80298 München
Germany

Basel, June 25, 2013

Applicant: F. Hoffmann-La Roche AG
Application No.: PCT/EP2012/069599

Case: 30647 WO

This is in response to the Written Opinion of the International Searching Authority (PCT Rule 43bis.1) dated November 15, 2012 in the above-mentioned case.

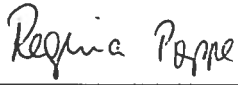
With regard to Re Item VIII, the following amendments to the claims have been made:

1. The term "lower" has been replaced by "C₁₋₄", as defined in the description on page 4.
2. In claim 16 the expression "diseases related to allosteric modulators of mGluR5 receptors" has been replaced by "schizophrenia, cognitive diseases, fragile X syndrome or autism".
3. In claims 18 and 19 the expression "for the treatment" has been replaced by "for use in the treatment".
4. Objected omnibus claim 20 has been removed.

Attached is a new set of claims, pages 29 to 36, together with corresponding pages, highlighting the amendments made.

We now kindly ask you to take the above mentioned amendments into consideration.

Representative:

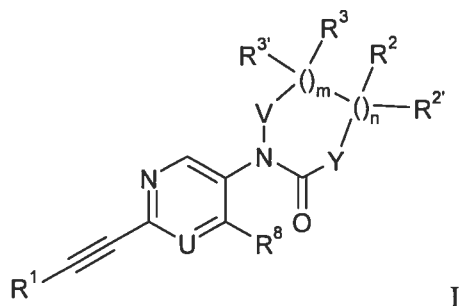


Regina Poppe
(GA 22363)

Enclosures: as mentioned

Claims

1. Ethynyl derivatives of formula I



wherein

U is N or CH,

R⁸ is hydrogen, halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

Y is -N(R⁴)-, -O- or -C(R⁵R^{5'})-;

wherein R⁴ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl and R⁵/R^{5'} are independently hydrogen, hydroxy, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

V is -N(R⁶)- or -C(R⁷R^{7'}),

wherein R⁶ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl and R⁷/R^{7'} are independently from each other hydrogen, C₁₋₄-alkyl, CH₂-C₁₋₄-alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl;

R¹ is phenyl or heteroaryl, which are optionally substituted by halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

m is 0 or 1; in case m is 1,

R³/R^{3'} are independently from each other hydrogen, lower alkyl, CH₂-C₁₋₄-alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl;

n is 0 or 1; in case n is 1,

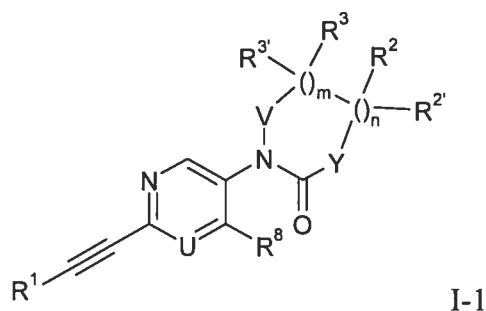
R²/R^{2'} are independently from each other hydrogen, C₁₋₄-alkyl, CH₂-C₁₋₄-alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl;

or if m is 1 and n is 0, R³ and R⁷ may form together with the carbon atoms to which they are attached a C₄₋₆-cycloalkyl;

or if m is 1 and n is 1, R² and R³ or R³ and R⁷ may form together with the carbon atoms to which they are attached a C₄₋₆-cycloalkyl;

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

2. Ethynyl derivatives of formula I-1 according to claim 1



wherein

U is N or CH;

R⁸ is hydrogen;

Y is CH₂, O, -N(CH₃)- or -N(CH₂CH₃)-;

V is CH₂, -NH- or -N(CH₃)-;

R¹ is phenyl or pyridinyl, which are optionally substituted by halogen;

m is 0 or 1; in case m is 1,

R³/R^{3'} are independently from each other hydrogen or lower alkyl,

n is 1;

R²/R^{2'} are independently from each other hydrogen or lower alkyl;

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

3. Ethynyl derivatives of formula I-1 according to claims 1 or 2, which compounds are

4,4-Dimethyl-1-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2-one

6,6-Dimethyl-3-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-[1,3]oxazinan-2-one

3,4,4-Trimethyl-1-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one

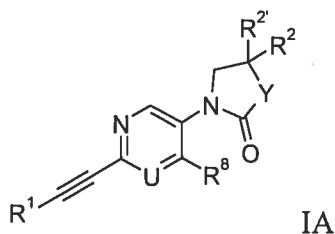
1-[6-(4-Fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-3,4,4-trimethyl-imidazolidin-2-one

1-[6-(3-Fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-3,4,4-trimethyl-imidazolidin-2-one

3,4,4-Trimethyl-1-(6-pyridin-3-ylethynyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one

1-[6-(3-Fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2-one
 5,5-Dimethyl-2-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-pyrazolidin-3-one
 4,4-Dimethyl-1-(6-phenylethynyl-pyrimidin-3-yl)-pyrrolidin-2-one
 3,4,4-Trimethyl-1-(2-phenylethynyl-pyrimidin-5-yl)-imidazolidin-2-one
 3-Ethyl-4,4-dimethyl-1-(2-phenylethynyl-pyrimidin-5-yl)-imidazolidin-2-one
 1,5,5-Trimethyl-2-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-pyrazolidin-3-one
 2-[6-(3-Fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-1,5,5-trimethyl-pyrazolidin-3-one
 2-[6-(2,5-Difluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-1,5,5-trimethyl-pyrazolidin-3-one
 2-[6-(3-Fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-pyrazolidin-3-one or
 2-[6-(2,5-Difluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-pyrazolidin-3-one.

4. Ethynyl derivatives of formula IA according to claim 1,



wherein

U is N or CH,

R⁸ is hydrogen, halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

Y is -N(R⁴)-, O or -C(R⁵R^{5'})-;

wherein R⁴ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl and R⁵/R^{5'} are independently hydrogen, hydroxy, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

R¹ is phenyl or heteroaryl, which are optionally substituted by halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

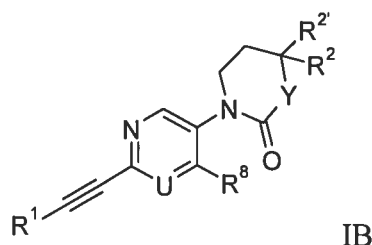
R²/R^{2'} are independently from each other hydrogen, C₁₋₄-alkyl, CH₂- C₁₋₄-alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl;
 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

5. Ethynyl derivatives of formula IA according to claims 1 or 4, which compounds are:

4,4-dimethyl-1-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-2-one

3,4,4-trimethyl-1-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one
 1-[6-(4-fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-3,4,4-trimethyl-imidazolidin-2-one
 1-[6-(3-fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-3,4,4-trimethyl-imidazolidin-2-one
 3,4,4-trimethyl-1-(6-pyridin-3-ylethynyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one
 1-[6-(3-fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-4,4-dimethyl-pyrrolidin-2-one
 4,4-dimethyl-1-(6-phenylethynyl-pyrimidin-3-yl)-pyrrolidin-2-one
 3,4,4-Trimethyl-1-(2-phenylethynyl-pyrimidin-5-yl)-imidazolidin-2-one or
 3-Ethyl-4,4-dimethyl-1-(2-phenylethynyl-pyrimidin-5-yl)-imidazolidin-2-one.

6. Ethynyl derivatives of formula according to claim 1,



wherein

U is N or CH,

R⁸ is hydrogen, halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

Y is -N(R⁴)-, O or -C(R⁵R^{5'})-;

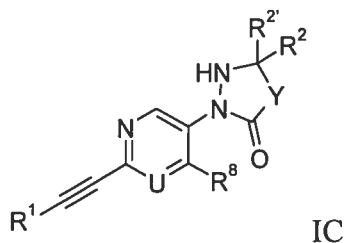
wherein R⁴ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl and R⁵/R^{5'} are independently hydrogen, hydroxy, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

R¹ is phenyl or heteroaryl, which are optionally substituted by halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

R²/R^{2'} are independently from each other hydrogen, C₁₋₄-alkyl, CH₂-C₁₋₄-alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl;
 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

7. Ethynyl derivatives of formula IB according to claims 1 and 6, which compound is 6,6-dimethyl-3-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-[1,3]oxazinan-2-one.

8. Ethynyl derivatives of formula IC according to claim 1,



wherein

U is N or CH,

R⁸ is hydrogen, halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

Y is -N(R⁴)-, O or -C(R⁵R^{5'})-;

wherein R⁴ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl and R⁵ /R^{5'} are independently hydrogen, hydroxy, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

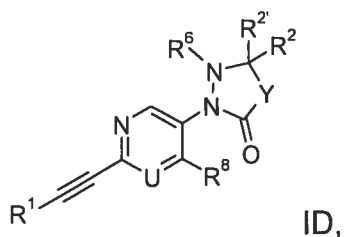
R¹ is phenyl or heteroaryl, which are optionally substituted by halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

R²/R^{2'} are independently from each other hydrogen, C₁₋₄-alkyl, CH₂-C₁₋₄-alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C₃-C₆-cycloalkyl;

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

9. Ethynyl derivatives of formula IC according to claims 1 and 8, which compound is 5,5-dimethyl-2-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-pyrazolidin-3-one.

10. Ethynyl derivatives of formula ID according to claim 1,



wherein

U is N or CH,

R⁸ is hydrogen, halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy;

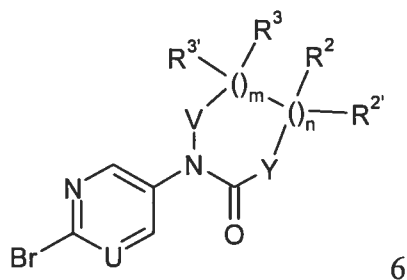
Y is $-N(R^4)-$, $-O-$ or $-C(R^5R^{5'})-$;
 wherein R^4 is hydrogen or C_{1-4} -alkyl and $R^5/R^{5'}$ are independently hydrogen, hydroxy, C_{1-4} -alkyl or C_{1-4} -alkoxy;
 R^6 is hydrogen or C_{1-4} -alkyl
 R^1 is phenyl or heteroaryl, which are optionally substituted by halogen, C_{1-4} -alkyl or C_{1-4} -alkoxy;
 $R^2/R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, C_{1-4} -alkyl, CH_2- C_{1-4} -alkoxy or may form together with the carbon atom to which they are attached a C_3-C_6 -cycloalkyl;
 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof.

11. Ethynyl derivatives of formula ID according to claims 1 and 10, wherein the compounds are

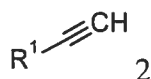
1,5,5-Trimethyl-2-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-pyrazolidin-3-one
 2-[6-(3-Fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-1,5,5-trimethyl-pyrazolidin-3-one
 2-[6-(2,5-Difluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-1,5,5-trimethyl-pyrazolidin-3-one
 2-[6-(3-Fluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-pyrazolidin-3-one or
 2-[6-(2,5-Difluoro-phenylethynyl)-pyridin-3-yl]-5,5-dimethyl-pyrazolidin-3-one.

12. A process for preparation of a compound of formula I as described in claim 1, comprising the variants

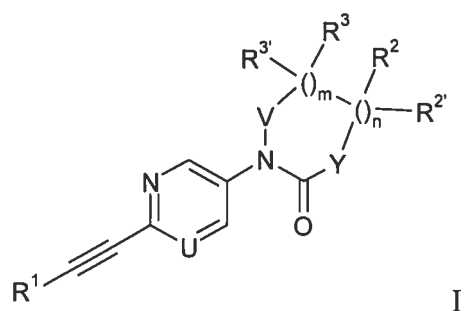
a) reacting a compound of formula



with a suitable aryl-acetylene of formula

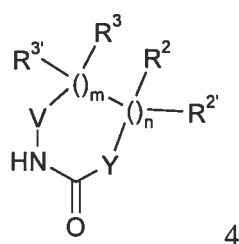


to a compound of formula

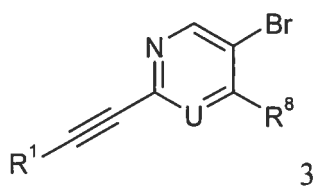


wherein the substituents are described in claim 1, or

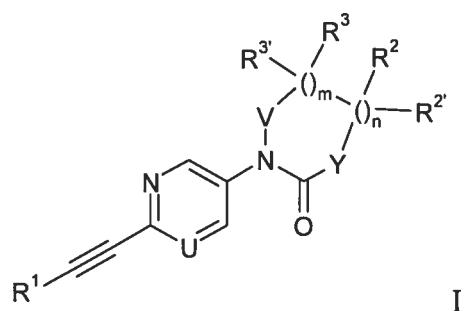
b) reacting a compound of formula



with a suitable compound of formula



to a compound of formula



wherein the substituents are described in claim 1, and,

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

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

14. A pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds according to any one of claims 1 to 11 as well as its pharmaceutically acceptable salt.

15. A compound of any one of claims 1 –11, when applicable as mixtures of enantiomers, diastereomers, or in enantiomerically pure form; as well as its pharmaceutically acceptable salt, for use as a medicament.

16. The use of a compound according to any one of claims 1 to 11 as well as its pharmaceutically acceptable salt for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of schizophrenia, cognitive diseases, fragile X syndrome or autism.

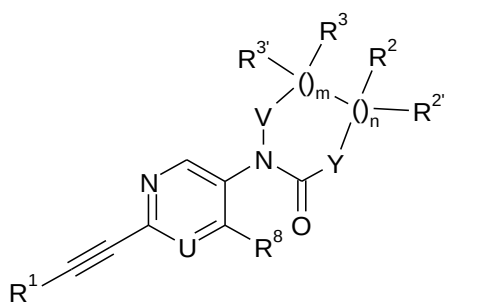
17. The use of a compound according to claim 16 for the treatment or prevention of schizophrenia, cognitive diseases, fragile X syndrome or autism.

18. A compound according to any one of claims 1 to 11 for use in the treatment or prevention of schizophrenia, cognitive diseases, fragile X syndrome or autism.

19. A method for use in the treatment of schizophrenia, cognitive diseases, fragile X syndrome or autism, which method comprises administering an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 11.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R^{5'})-; en la que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

V es -N(R⁶)- o -C(R⁷R^{7'})-, en la que R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁷/R^{7'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1, R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

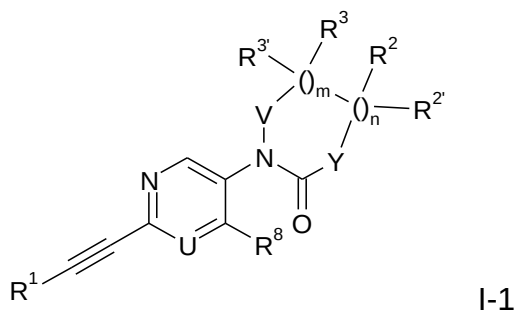
n es el número 0 ó 1; en el caso de que n sea 1, R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

o si m es el número 1 y n es el número 0, R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆;

o si m es el número 1 y n es el número 1, R² y R³ o R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆;

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

2. Derivados de etinilo de la fórmula I-1 según la reivindicación 1



en la que:

U es N o CH;

R⁸ es hidrógeno;

Y es CH₂, O, -N(CH₃)- o -N(CH₂CH₃)-;

V es CH₂, -NH- o -N(CH₃)-;

R¹ es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno;

m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1, R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior,

n es el número 1;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno o alquilo inferior;

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

3. Derivados de etinilo de la fórmula I-1 según la reivindicación 1 ó 2, dichos compuestos son:

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona

6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

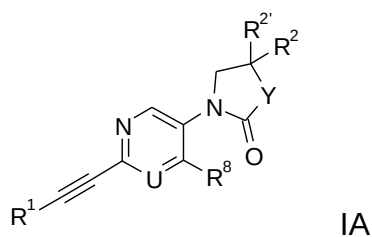
1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona

3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
 3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona
 1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
 2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o
 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

4. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

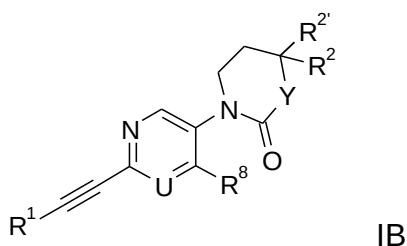
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

5. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 ó 4, dichos compuestos son:

4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(6-feniletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona

1-[6-(4-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-3,4,4-trimetil-imidazolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(6-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona
 1-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona
 4,4-dimetil-1-(6-feniletinil-pirimidin-3-il)-pirrolidin-2-ona
 3,4,4-trimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona o
 3-etil-4,4-dimetil-1-(2-feniletinil-pirimidin-5-il)-imidazolidin-2-ona.

6. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R⁵)-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R⁵ son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

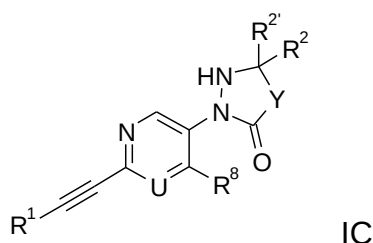
R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R²/R²' son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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

7. Derivados de etinilo de la fórmula IB según las reivindicaciones 1 y 6, dicho compuesto es la 6,6-dimetil-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-[1,3]oxazinan-2-ona.

8. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, O o -C(R⁵R^{5'})-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵ /R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior o alcoxi inferior;

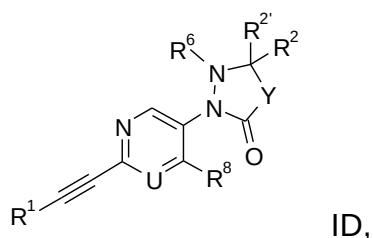
R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

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

9. Derivados de etinilo de la fórmula IC según las reivindicaciones 1 y 8, dicho compuesto es la 5,5-dimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona.

10. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1,



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es -N(R⁴)-, -O- o -C(R⁵R^{5'})-; en las que R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁵/R^{5'} son con independencia hidrógeno, hidroxil, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;

R^1 es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

$R^2/R^{2'}$ son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH_2 -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

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

11. Derivados de etinilo de la fórmula IC según las reivindicaciones 1 y 10, dichos compuestos son:

1,5,5-trimetil-2-(6-feniletinil-piridin-3-il)-pirazolidin-3-ona

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

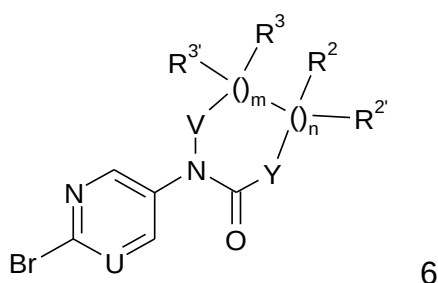
2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

2-[6-(3-fluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona o

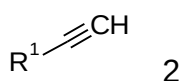
2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

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

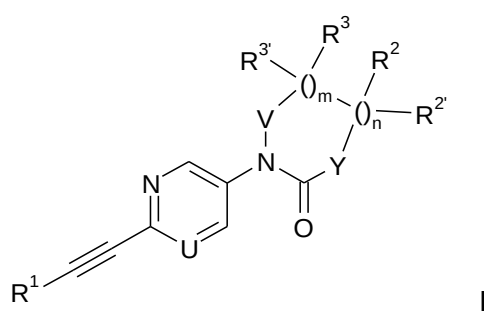
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un aril-acetileno adecuado de la fórmula



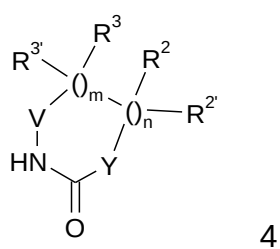
para obtener un compuesto de la fórmula



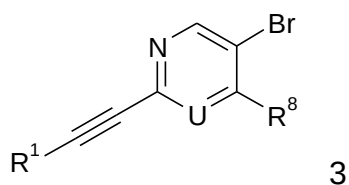
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

o

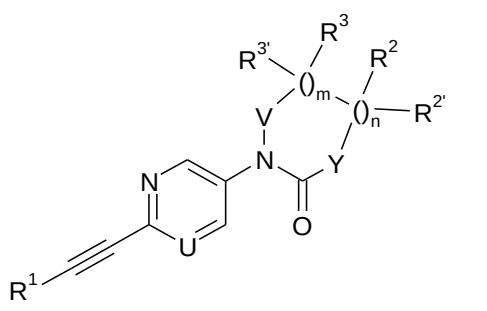
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto apropiado de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



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

y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

14. Un composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1–11, si fuera aplica en forma de mezclas de enantiómeros, diastereómeros o formas enantioméricamente puras; así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso de medicamento.

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

17. El uso de un compuesto según la reivindicación 16 para el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo.

19. Un método para el tratamiento de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11.

20. La invención tal como se ha descrito.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 30647 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/069599	International filing date (<i>day/month/year</i>) 04/10/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 07/10/2011
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

ETHYNYL DERIVATIVES AS MGLUR5 ALLOSTERIC MODULATORS

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, 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/EP2012/069599

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D403/04 C07D413/04 A61K31/4439 A61K31/506
A61P25/18 A61P25/08 A61P25/28

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/051201 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GREEN LUKE [CH]; GUBA WOLFGANG [DE]; JAESCHKE) 5 May 2011 (2011-05-05)	20
A	the whole document	1-19
A	WO 2008/151184 A1 (UNIV VANDERBILT [US]; CONN P JEFFREY [US]; LINDSLEY CRAIG W [US]; WEAV) 11 December 2008 (2008-12-11) cited in the application the whole document	1-20
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

30 October 2012

Date of mailing of the international search report

15/11/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Sarakinos, Georgios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/069599

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JEAN-PHILIPPE ROCHER ET AL: "mGluR5 negative allosteric modulators overview: a medicinal chemistry approach towards a series of novel therapeutic agents.", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 6, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 680-695, XP55006630, ISSN: 1568-0266 the whole document -----	1-20
A	BACH ET AL: "Metabotropic glutamate receptor 5 modulators and their potential therapeutic applications", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS,, vol. 17, no. 4, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 371-384, XP002552836, DOI: 10.1517/13543776.17.4.371 the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/069599

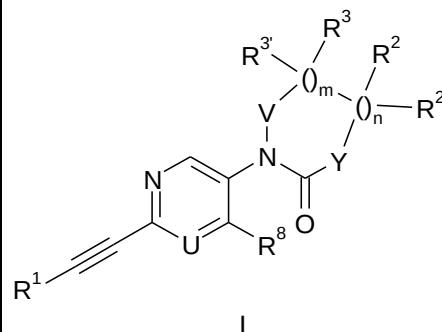
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011051201 A1	05-05-2011	AR 078756 A1	30-11-2011
		AU 2010311624 A1	07-06-2012
		CA 2778219 A1	05-05-2011
		CN 102596909 A	18-07-2012
		EP 2493856 A1	05-09-2012
		KR 20120067373 A	25-06-2012
		PE 11582012 A1	27-08-2012
		TW 201121951 A	01-07-2011
		US 2011098313 A1	28-04-2011
		WO 2011051201 A1	05-05-2011

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

**TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO**

PATENTE DE INVENCION	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
----------------------	-----	---	--------------------	-------------------

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 28-02-14	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; LINDEMANN, Lothar; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel; STADLER, Heinz y VIEIRA, Eric.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 11184331.4	(32) Fecha 07-10-11	(33) País EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-05-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 11-04-13	
Fecha de presentación de la solicitud: 04-10-12		No. Publicación: WO 2013/050454 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/069599			

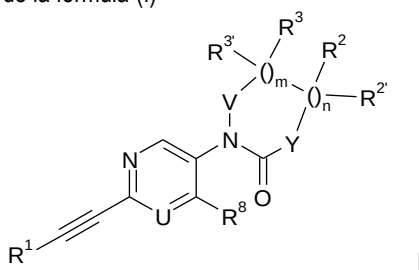


(54) Título: DERIVADOS DE ETINILLO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DE MGLUR5.

(57) Resumen:

Resumen.-

La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula (I)



en la que:

U es N o CH,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Y es $-N(R^4)-$, $-O-$ o $-C(R^5R^5)-$; en las que R^4 es hidrógeno o alquilo inferior y R^5/R^5 son con independencia hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior;

V es $-N(R^6)-$ o $-C(R^7R^7')$, en las que R^6 es hidrógeno o alquilo inferior y R^7/R^7' son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH_2 -alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;

R¹ es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;

m es el número 0 ó 1; en el caso de que m sea 1, R³/R^{3'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

n es el número 0 ó 1; en el caso de que n sea 1, R²/R^{2'} son con independencia entre sí hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

o si m es el número 1 y n es el número 0, R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆;

o si m es el número 1 y n es el número 1, R² y R³ o R³ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₄₋₆;

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

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

Sector: Química Farmacéutica. Compuestos químicos derivados de etinilo que actúan como agentes moduladores alostéricos del neurotransmisor mGluR5.



TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
----------------------	-----	---	--------------------	-------------------

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 28-02-14	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; LINDEMANN, Lothar; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel; STADLER, Heinz y VIEIRA, Eric.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11184331 4	07-10-11	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-05-14	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 11-04-13
Fecha de presentación de la solicitud: 04-10-12	No. publicación: WO 2013/050454 A1
No. de solicitud: PCT/EP2012/069599	

(54) Título: DERIVADOS DE ETINILO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DE MGLUR5.

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-02-26-127
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 30647

Yo/Nosotros, el suscrito
Georg Jaeschke, químico, ciudadano alemán
Lerchenstrasse 76
CH-4059 Basilea, Suiza

Lothar Lindemann, bioquímico, ciudadana alemán
Jungstrasse 44
CH-4056 Basilea, Suiza

Antonio Ricci, asistente de laboratorio, ciudadano italiano
Hauptstrasse 54
CH-4127 Birsfelden, Suiza

Daniel Rueher, asistente de laboratorio, ciudadano suizo
14, rue des Fleurs
F-68480 Raedersdorf, Francia

Heinz Stadler, químico, ciudadano suizo
Dornacherstrasse 154
CH-4053 Basilea, Suiza

Eric Vieira, químico, ciudadano suizo
Lindenstrasse 9
CH-4402 Frenkendorf, Suiza

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) individual/conjunto de la invención llamada:

Derivados de etinilo

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
30647 EP	07.10.2011	11184331.4

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros he vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea (Suiza)

Se requiere notarización
(Firmas en el otro lado)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza el 02 de noviembre de 2011

(firma: ilegible)	Georg Jaeschke
(firma: ilegible)	Lothar Lindemann
(firma: ilegible)	Antonio Ricci
(firma: ilegible)	Daniel Rueher
(firma: ilegible)	Heinz Stadler
(firma: ilegible)	Eric Vieira

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Georg Jaeschke, químico
Lothar Lindemann, bioquímico
Antonio Ricci, asistente de laboratorio
Daniel Rueher, asistente de laboratorio
Heinz Stadler, químico
Eric Vieira, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza, 14 de noviembre de 2011

No. 15753

Sello Notarial

Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
(firma: ilegible)
Hanna Lauener

Aceptamos este traspaso
Basilea, Suiza, este día 16 de noviembre de 2011

F. Hoffmann-La Roche AG

(firma: Ilegible)	(firma: Ilegible)
Antonio Natoli	Susanne Amann
Titular del poder	Mandatario

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 26 de febrero de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Assignment

I/WE, the undersigned

Georg Jaeschke, chemist, a German citizen
Lerchenstrasse 76
CH-4059 Basel, Switzerland

Lothar Lindemann, biochemist, a German citizen
Jungstrasse 44
CH-4056 Basel, Switzerland

Antonio Ricci, laboratory assistant, a Italian citizen
Hauptstrasse 54
CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Daniel Rueher, laboratory assistant, a Swiss citizen
14, rue des Fleurs
F-68480 Raedersdorf, France

Heinz Stadler, chemist, a Swiss citizen
Dornacherstrasse 154
CH-4053 Basel, Switzerland

Bric Vieira, chemist, a Swiss citizen
Lindenstrasse 9
CH-4402 Frenkendorf, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Ethynyl derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
30647 EP	07.10.2011	11184331.4

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

Notarization required
(Signatures see reverse side)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

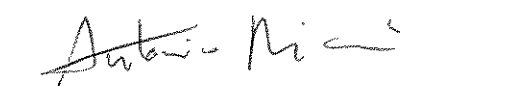
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

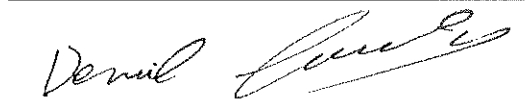
By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

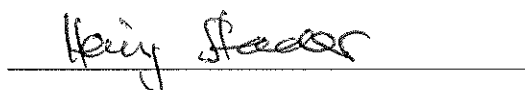
Signed at Basel, Switzerland on November 02, 2011

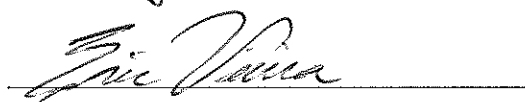
 Georg Jaeschke

 Lothar Lindemann

 Antonio Ricci

 Daniel Rueher

 Heinz Stadler

 Eric Vieira

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

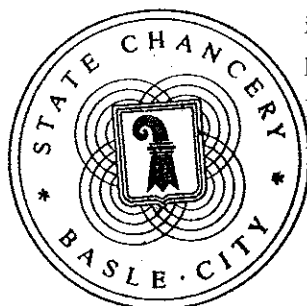
Georg Jaeschke, chemist
Lothar Lindemann, biochemist
Antonio Ricci, laboratory assistant
Daniel Rueher, laboratory assistant
Heinz Stadler, chemist
Eric Vieira, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

14. Nov. 2011

No. 15753



State Chancery of the
Canton of Basle-City


Hanna Lauener

(Further signatures see next side)

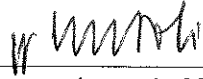
(Further signatures see next side)

We accept this assignment

Basle, Switzerland, this

16th day of November 2011

F. Hoffmann-La Roche AG



Antonio Natoli
Holder of procuration



Susanne Amann
Mandatory