

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116342- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 16:17:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: WÄLLBERG, Andreas; NILSSON, Karolina; HOLM, Björn; NÅGÅRD, Mats; GRANBERG, Kenneth; SLASSI, Abdelmalik; EDWARDS, Louise; ISAAC, Methvin; XIN, Tao y STEFANAC, Tomislav.

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal SE-431 83, S-SE-431 83 Mölndal; 4780 Fulwell Road, Mississauga, Ontario L5M 7J7; 871 Chippenham Drive, Mississauga, Ontario L5H 3S6; 17 Reynolds Ave., Brampton, Ontario L6P 2C1; 10 Comoq Ave., Woodbridge, Ontario L4H 2B1 y 4483 Bennett Rd. Burlington Ontario L7L 1Y5.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Canadá.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/067367

Fecha: 25/04/07

Publicación Internacional No. WO 2007/130820 A3

Fecha: 15/11/07

⑥

TÍTULO (54) "MODULADORES I MGLUR5"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

05/05/06

(31) Número de Solicitud

60/797,659

⑨

Comprobante de Pago No. 08-79,762

Fecha: Octubre 7 de 2008

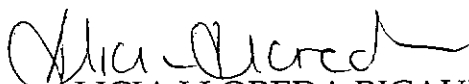
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

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 esta 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

3

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

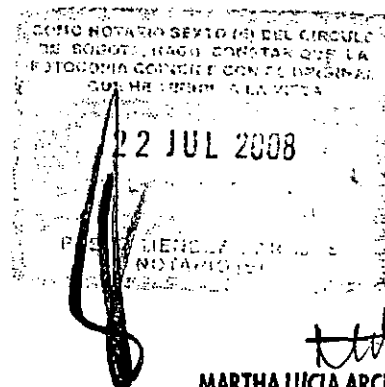
Certificación Notarial

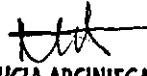
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

5

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

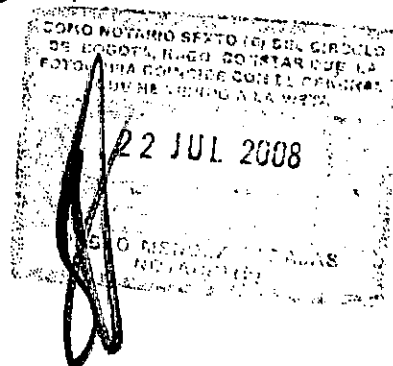
Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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 y los registros, 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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 and registrations, 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 additionally 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 conciliate, 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 y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD EEVES
Duly Authorised Signatory

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB,**

la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 Stockholm

, con fecha Oct. 31/1913

y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado 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).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

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 a

duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,**
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

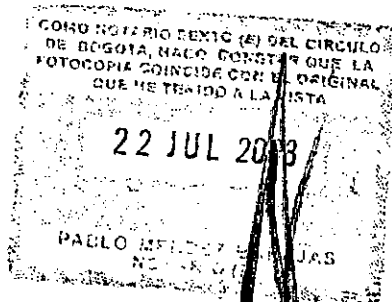
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913

and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



8

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/US2007/067367

ARTE FINAL (1)

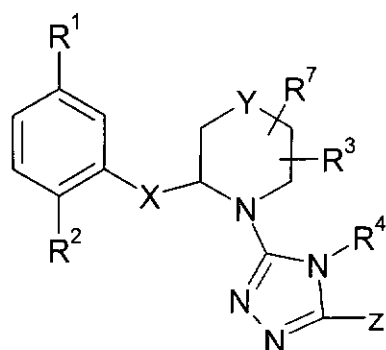
9

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	C07D 413/14
(22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(72) Inventor(es)	WÄLLBERG, Andreas; NILSSON, Karolina; HOLM, Björn; NÅGÅRD, Mats; GRANBERG, Kenneth ; SLASSI, Abdelmalik; EDWARDS, Louise; ISAAC, Methvin; XIN, Tao y STEFANAC, Tomislav.
		60/797,659		05-05-06	(33) País	
					(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional:					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha:	15/11/07
Fecha de presentación de la solicitud:					N° publicación:	WO 2007/130820 A3
No. de solicitud PCT/US2007/067367						
(54) Título:					"MODULADORES I MGLUR5"	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde

R¹ es metil, halógeno o ciano;

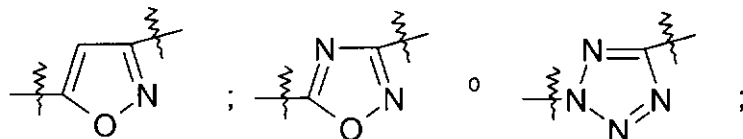
R² es hidrógeno o fluoro;

R³ es hidrógeno, fluoro o alquil C₁-C₃;

R⁴ es alquil C₁-C₃ o ciclopropil;

Y es un enlace, CR⁸, O, S, SO, SO₂, o NR⁹;

X es



y Z es

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 30/10/08	
(51) Clasificación Internacional: C07D 413/14			
(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB			
(72) Inventor(es) WALLBERG, Andreas; NILSSON, Karolina; HOLM, Björn; NÅGÅRD, Mats; GRANBERG, Kenneth; SLASSI, Abdelmalik; EDWARDS, Louise; ISAAC, Methvin; XIN, Tao y STEFANAC, Tomislav			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/797,659	05/05/06	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05/12/08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/11/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/04/07		N° publicación: WO 2007/130820 A3	
No. de solicitud PCT/US2007/067367			
(54) Título: "MODULADORES I MGLUR5"			



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:

Fecha: 2008 / 10 / 30
AAAA MM DD

Recorrido:

Propiedad Industrial

16! 17! 30

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	08-116342-00000-0000	11	10
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones:

Folleto con nombre Division de nuevas Creaciones
Tarjeta archivo tematico

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/067367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/14 C07D401/14 C07D403/14 A61K31/513 A61K31/501 A61P25/02 A61P25/22 A61P1/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/080386 A (ASTRAZENECA AB [SE]; NPS PHARMA INC [US]; ARORA JALAJ [CA]; EDWARDS LO) 1 September 2005 (2005-09-01) the whole document	1-35
A	WO 2004/014902 A (ASTRAZENECA AB [SE]; NPS PHARMA INC [US]; WENSBO DAVID [SE]; XIN TAO []) 19 February 2004 (2004-02-19)	
P, A	WO 2006/048771 A (ADDEX PHARMACEUTICALS SA [CH]; GAGLIARDI STEFANIA [IT]; PALOMBI GIOVAN) 11 May 2006 (2006-05-11)	
☐ 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *8* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 December 2007		07/01/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bardili, Burkhart

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/067367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005080386 A	01-09-2005	AR 047966 A1	15-03-2006
		AU 2005214378 A1	01-09-2005
		BR PI0507481 A	17-07-2007
		CA 2555272 A1	01-09-2005
		CN 1918154 A	21-02-2007
		EP 1716143 A1	02-11-2006
		JP 2007523181 T	16-08-2007
		KR 20070052693 A	22-05-2007
WO 2004014902 A	19-02-2004	AU 2003264018 A1	25-02-2004
		CA 2495179 A1	19-02-2004
		EP 1581525 A2	05-10-2005
		JP 2006502134 T	19-01-2006
		MX PA05001590 A	23-05-2005
WO 2006048771 A	11-05-2006	EP 1809620 A1	25-07-2007

43

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/130820 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)

(CA). ISAAC, Methvin [CA/CA]; 17 Reynolds Ave.,
Brampton, Ontario L6P 2C1 (CA). XIN, Tao [CA/CA];
10 Comoq Ave., Woodbridge, Ontario L4H 2B1 (CA).
STEFANAC, Tomislav (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/067367

(74) Agent: MEIKLE, Andrew D.; Birch, Stewart, Kolasch &
Birch, LLP, P.O. Box 747, Falls Church, VA 22040-0747
(US).

(22) International Filing Date: 25 April 2007 (25.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/797,659 5 May 2006 (05.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; Se-151 85, S-SE-151 85
Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WÄLLBERG,
Andreas [SE/SE]; AstraZeneca R & D, Mölndal SE-431
83, S-SE-431 83 Mölndal (SE). NILSSON, Karolina
[SE/SE]; AstraZeneca R & D, Mölndal SE-431 83,
S-SE-431 83 Mölndal (SE). HOLM, Björn [SE/SE];
AstraZeneca R & D, Mölndal SE-431 83, S-SE-431 83
Mölndal (SE). NÄGÅRD, Mats [SE/SE]; AstraZeneca
R & D, Mölndal SE-431 83, S-SE-431 83 Mölndal (SE).
GRANBERG, Kenneth [SE/SE]; AstraZeneca R & D,
Mölndal SE-431 83, S-SE-431 83 Mölndal (SE). SLASSI,
Abdelmalik [CA/CA]; 4780 Fulwell Road, Mississauga,
Ontario L5M 7J7 (CA). EDWARDS, Louise [CA/CA];
871 Chippenham Drive, Mississauga, Ontario L5H 3S6

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

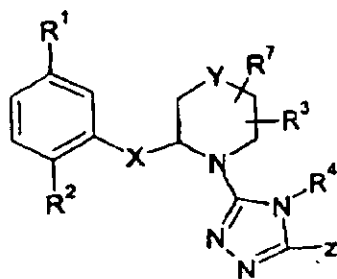
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
13 March 2008

(54) Title: MGLUR5 MODULATORS I



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to novel compounds
of Formula (I) for modulation of metabotropic glutamate receptors, in
particular mGluR5 and their use in therapy, for instance disorders of the
peripheral nervous system, reflux and irritable bowel syndrome.

WO 2007/130820 A3

13
15

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

NILSSON, Henrik, A.
AstraZeneca AB,
AstraZeneca Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 22 September 2008 (22.09.2008)	
Applicant's or agent's file reference 5999-0532PWO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/067367	International filing date (day/month/year) 25 April 2007 (25.04.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address STEFANAC, Tomislav United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address STEFANAC, Tomislav 4483 Bennett Rd. Burlington Ontario L7L 1Y5 Canada	State of Nationality CA	State of Residence CA
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
	☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Meach Rosina e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	--

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Form PCT/IB/S06 (July 2008)

1/DSSRIIMISO

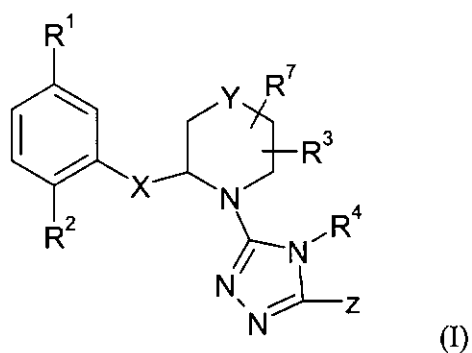
A8

14
18

MODULADORES I MGLUR5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos novedosos de fórmula I



para la modulación de los receptores de glutamato metabotrópicos, en particular mGluR δ y su uso en terapia, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso periférico, reflujo y síndrome de intestino irritable.

15
17

MODULADORES I MGLUR5

Campo de la invención

- 5 La presente invención está dirigida a nuevos compuestos, su uso en terapia y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos compuestos.

Antecedentes de la invención

10

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central (CNS) de los mamíferos. El glutamato produce sus efectos sobre las neuronas centrales uniéndose a y de esta forma activando los receptores de la superficie celular. Estos receptores se han dividido en dos grandes clases, los receptores de glutamato ionotrópicos
15 y metabotrópicos, en base a las características estructurales de las proteínas del receptor, los medios por los cuales los receptores transducen señales en la célula, y los perfiles farmacológicos.

Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) son receptores acoplados a la
20 proteína G que activan una variedad de segundos sistemas mensajeros intracelulares tras la unión de glutamato. La activación de los mGluR en las neuronas de mamíferos intactas provoca una o más de las siguientes respuestas: activación de la fosfolipasa C; aumentos en la hidrólisis de fosfoinositida (PI); liberación de calcio intracelular; activación de fosfolipasa D; activación o inhibición de adenil ciclasa; aumentos o disminuciones en la
25 formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC); activación de guanilil ciclasa; aumentos en la formación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc); activación de fosfolipasa A₂; aumentos en la liberación de ácido araquidónico, y aumentos o disminuciones en la actividad de los canales iónicos dependientes del voltaje y ligando. Schoepp y otros, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439
30 (1994), Pin y otros, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Bordi y Ugolini, *Prog. Neurobiol.* 59:55 (1999).

47

16
18

La clonación molecular ha identificado ocho subtipos distintos de mGluR, nombrados mGluR1 hasta mGluR8. Nakanishi, *Neuron* 13:1031 (1994), Pin y otros, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Knopfel y otros, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995). Otra diversidad de receptores ocurre por medio de la expresión de alternativamente formas empalmadas de algunos subtipos de mGluR. Pin y otros, *PNAS* 89:10331 (1992), Minakami y otros, *BBRC* 199:1136 (1994), Joly y otros, *J. Neurosci.* 15:3970 (1995).

Los subtipos de receptores de glutamato metabotrópicos se pueden subdividir en tres grupos, mGluR de Grupo I, Grupo II y Grupo III, en base a la homología de secuencia de los aminoácidos, los segundos sistemas mensajeros utilizados por los receptores, y por sus características farmacológicas. El mGluR del Grupo I comprende mGluR1, mGluR5 y sus variantes, alternativamente, empalmadas longitudinalmente. La unión de agonistas a estos receptores resulta en la activación de la fosfolipasa C y la posterior movilización de calcio intracelular.

Trastornos neurológicos, psiquiátricos y de dolor

Los intentos por esclarecer el papel fisiológico de los mGluR del Grupo I sugieren que la activación de estos receptores provoca la excitación neuronal. Diversos estudios han demostrado que los agonistas del mGluR del Grupo I pueden producir excitación postsináptica tras la aplicación a las neuronas en el hipocampo, corteza cerebral, cerebelo, y tálamo, así como de otras regiones del CNS. La evidencia indica que esta excitación se debe a la activación directa de los mGluR postsinápticos, pero también ha sugerido que la activación de los mGluR presinápticos ocurre, resultando en un aumento en la liberación de neurotransmisores. Baskys, *Trends Pharmacol. Sci.* 15:92 (1992), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439 (1994), Pin y otros, *Neuropharmacology* 34:1(1995), Watkins y otros, *Trends Pharmacol. Sci.* 15:33 (1994).

Los receptores de glutamato metabotrópicos han sido implicados en un número de procesos normales en el CNS de los mamíferos. La activación del mGluR se ha demostrado que es requerida para la inducción de la potenciación del hipocampo a largo plazo y la depresión del cerebelo a largo plazo. Bashir y otros, *Nature* 363:347 (1993),

18

19

Bortolotto y otros, *Nature* 368:740 (1994), Aiba y otros, *Cell* 79:365 (1994), Aiba y otros, *Cell* 79:377 (1994). Un papel para la activación del mGluR en la nocicepción y la analgesia también ha sido demostrado, Meller y otros, *Neuroreport* 4: 879 (1993), Bordi y Ugolini, *Brain Res.* 871:223 (1999). En adición, la activación del mGluR ha sido sugerida para jugar un papel modulador en una variedad de otros procesos normales incluyendo la transmisión sináptica, desarrollo neuronal, muerte neuronal apoptótica, plasticidad sináptica, aprendizaje espacial, memoria olfativa, control central de la actividad cardíaca, despertar, control motor y control del reflejo vestibulo-ocular. Nakanishi, *Neuron* 13: 1031 (1994), Pin y otros, *Neuropharmacology* 34:1, Knopfel y otros, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995).

Además, los receptores de glutamato metabotrópicos del Grupo I y mGluR5 en particular, han sido sugeridos para jugar papeles en una variedad de procesos patofisiológicos y trastornos que afectan el CNS. Estos incluyen el accidente cerebrovascular, trauma craneal, lesiones anóxicas e isquémicas, hipoglicemia, epilepsia, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y dolor. Schoepp y otros, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993), Cunningham y otros, *Life Sci.* 54:135 (1994), Hollman y otros, *Ann. Rev. Neurosci.* 17:31 (1994), Pin y otros, *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Knopfel y otros, *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995), Spooren y otros, *Trends Pharmacol. Sci.* 22:331 (2001), Gasparini y otros. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2:43 (2002), Neugebauer *Pain* 98:1 (2002). Mucha de la patología en estas condiciones se piensa que se deba a la excesiva excitación de las neuronas del CNS inducida por glutamato. Ya que los mGluR del Grupo I parecen aumentar la excitación neuronal mediada por glutamato a través de mecanismos postsinápticos y una mayor liberación presináptica de glutamato, su activación probablemente contribuye a la patología. En consecuencia, los antagonistas selectivos de los receptores mGluR del Grupo I podrían ser beneficiosos terapéuticamente, específicamente como agentes neuroprotectores, analgésicos o anticonvulsivos.

Los recientes avances en el esclarecimiento de la función neurofisiológica de los receptores de glutamato metabotrópicos en general y del Grupo I, en particular, han establecido estos receptores como fármacos prometedores dirigidos a la terapia de trastornos psiquiátricos y neurológicos agudos y crónicos y trastornos de dolor agudo y crónico.

19

Trastornos gastrointestinales

El esfínter esofágico inferior (LES) es propenso a relajarse intermitentemente. Como
5 consecuencia de ello, el fluido del estómago puede pasar hacia el esófago ya que la barrera mecánica se encuentra temporalmente perdida en esos momentos, un evento en lo sucesivo denominado "reflujo".

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) es la enfermedad del tracto
10 gastrointestinal superior más frecuente. La farmacología actual tiene como objetivo reducir la secreción de ácido gástrico, o en neutralizar el ácido en el esófago. El principal mecanismo detrás del reflujo ha sido considerado que depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, por ejemplo *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, págs. 517-535*, mostró que la mayoría de los episodios de reflujo ocurre
15 durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESR), es decir relajaciones no provocadas por degluciones. También ha sido demostrado que la secreción de ácido gástrico usualmente es normal en pacientes con GERD.

Los nuevos compuestos de acuerdo con la presente invención se supone que son útiles para
20 la inhibición de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESR) y, por tanto, para el tratamiento del trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD).

Es bien conocido que ciertos compuestos pueden provocar efectos indeseables sobre repolarización cardíaca en el hombre, observada como una prolongación del intervalo QT
25 en electrocardiogramas (ECG). En circunstancias extremas, esta prolongación del intervalo QT inducido por fármacos puede dar lugar a un tipo de arritmia cardíaca llamada Torsades de Pointes (TdP; Vandenberg y otros. *hERG K⁺ channels: friend and foe. Trends Pharmacol Sci 2001; 22: 240-246*), conduciendo en última instancia, a la fibrilación ventricular y muerte súbita. El principal acontecimiento en este síndrome es la inhibición
30 de la componente rápida de la corriente de rectificación de potasio retrasada (IKr) por estos compuestos. Los compuestos se unen a las subunidades alfa de formación de la apertura de la proteína del canal que portan esta corriente – subunidades que son codificadas por el gen

humano relacionado éter a-go-go (hERG). Ya que IKr desempeña un papel clave en la repolarización del potencial de acción cardíaco, su inhibición frena la repolarización y esto se manifiesta como una prolongación del intervalo QT. Mientras que la prolongación del intervalo QT no es una preocupación de seguridad per se, esta conlleva un riesgo de efectos adversos cardiovasculares y en un pequeño porcentaje de personas puede conducir a TdP y degeneración en la fibrilación ventricular.

En general, los compuestos de la presente invención tienen baja actividad contra el canal de potasio codificado por hERG. En este sentido, la baja actividad contra al hERG *in vitro* es indicativo de baja actividad *in vivo*.

También es conveniente que los fármacos posean una buena estabilidad metabólica con el fin de mejorar la eficacia de los fármacos. Estabilidad contra el metabolismo microsomal humano *in vitro* es indicativo de estabilidad hacia el metabolismo *in vivo*.

Debido a su importancia fisiológica y patofisiológica, existe una necesidad de nuevos agonistas y antagonistas potentes del mGluR que exhiben una alta selectividad por los subtipos del mGluR, en particular el subtipo del receptor del Grupo I, más particularmente el mGluR5.

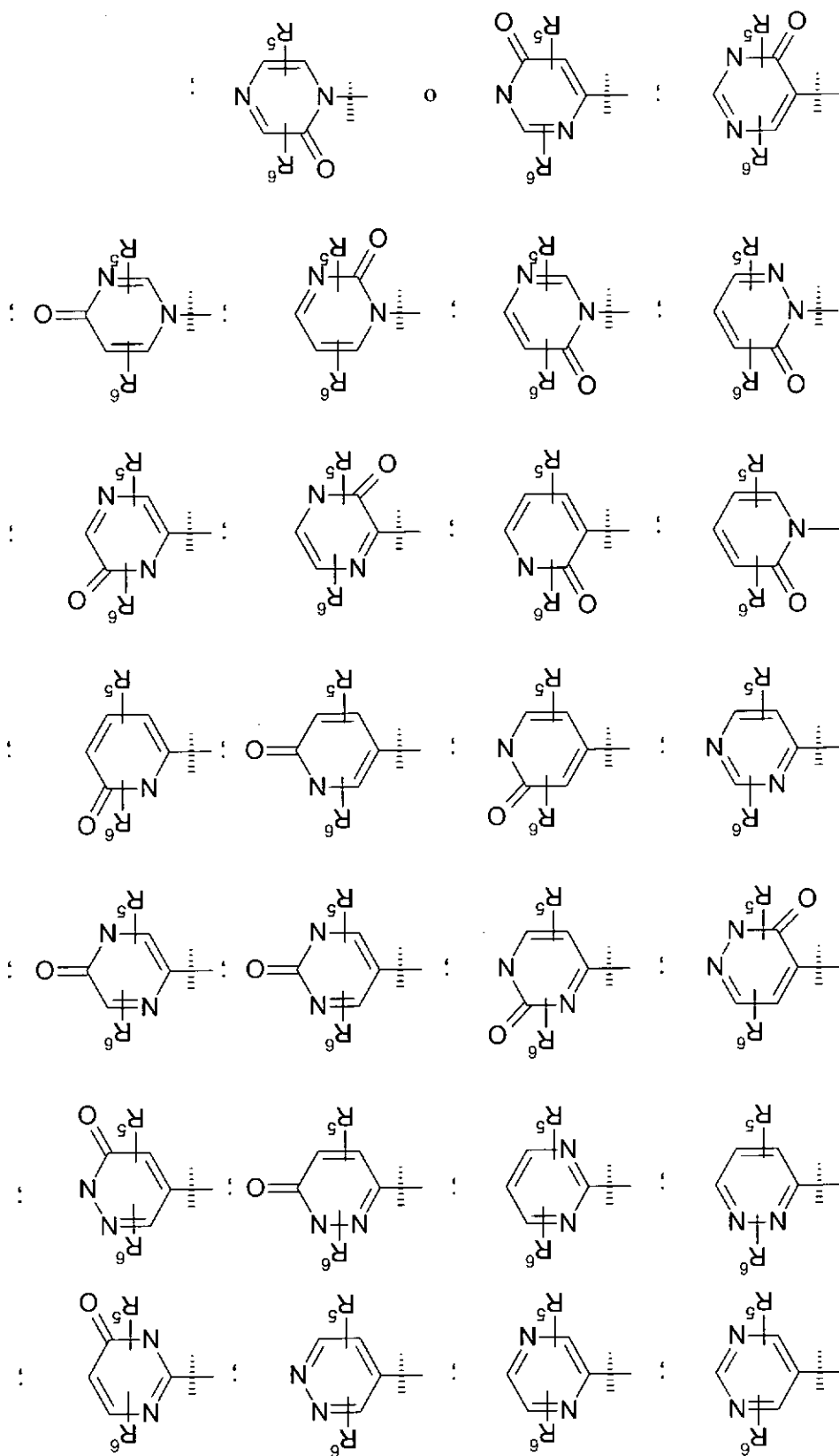
El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que exhiben una actividad en los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR), especialmente en el receptor mGluR5. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención están actuando predominantemente periféricamente, es decir, tienen una capacidad limitada de pasar la barrera hematoencefálica.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un compuesto de formula I:

19
21

24



24
22

donde

R⁵ es hidrógeno, alquil C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃; haloalcoxi C₁-C₃; o halógeno;

5 R⁶ es hidrógeno, alquil C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃; haloalcoxi C₁-C₃; o halógeno;

R⁷ es hidrógeno, fluoro o alquil C₁-C₃;

R⁸ es hidrógeno, fluoro o alquil C₁-C₃;

R⁹ es hidrógeno o alquil C₁-C₃;

10 así como sales, hidratos, isoformas, tautómeros y/o enantiómeros del mismo farmacéuticamente aceptables.

En una realización R¹ es halógeno o ciano.

15 En una realización adicional, R¹ es cloro. En una realización adicional, R¹ es fluoro. En una realización adicional, R¹ es ciano. En una realización adicional, R¹ es metil.

En una realización adicional, R² es hidrógeno.

20 En una realización adicional, R³ es hidrógeno o fluoro.

En una realización adicional, R⁴ es alquil C₁-C₂.

En una realización adicional, R⁴ es metil.

25 En una realización adicional, R⁵ es hidrógeno, alquil C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

En una realización adicional, R⁶ es hidrógeno, alquil C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

En una realización adicional, R⁷ es hidrógeno o fluoro.

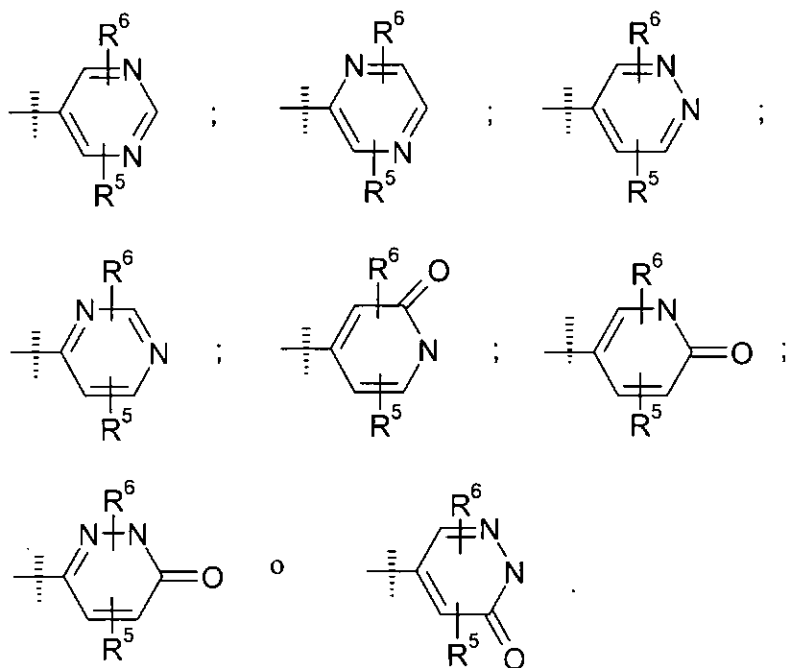
30

En una realización adicional, Y es un enlace.

24

En una realización adicional, Y es C.

En una realización adicional, Z es



5

Otra realización es una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la fórmula I, en asociación con uno o más diluentes, excipientes y/o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

10

Otras realizaciones, como se describe en más detalle a continuación, se relacionan con un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en terapia, en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5.

15

Aún otras realizaciones se relacionan con un método de tratamiento de trastornos mediados por mGluR5, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la fórmula I.

24
26

En otra realización, se proporciona un método para inhibir la activación de los receptores mGluR5, que comprende tratar una célula que contiene dicho receptor con una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la fórmula I.

- 5 Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, en particular para el tratamiento de los trastornos neurológicos, psiquiátricos, de dolor y gastrointestinales.

También será entendido por aquellos versados en el arte que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como
10 no solvatadas. Se entiende además que la presente invención abarca todas las formas solvatadas de los compuestos de fórmula I.

Dentro del alcance de la invención también están las sales de los compuestos de fórmula I. En general, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención
15 se obtienen usando procedimientos estándares bien conocidos en el arte, por ejemplo, reaccionando un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquil amina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl, ácido acético o un ácido metanosulfónico para proporcionar una sal con un anión fisiológicamente aceptable. También es posible hacer una sal de metal alcalino (como el sodio, potasio o litio) o un metal alcalino térreo (tales
20 como el calcio) correspondiente por tratamiento de un compuesto de la presente invención que tiene un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o metal alcalino térreo (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales.
25 Adicionalmente, las sales de amonio cuaternario pueden ser preparadas por la adición de agentes de alquilación, por ejemplo, a aminas neutras.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula I se puede convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, una sal de
30 adición ácida, tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

26

25
27

Los términos generales usados en la definición de formula I tienen los siguientes significados:

- 5 Halógeno como es usado aquí es seleccionado de cloro, fluoro, bromo o yodo.

Alquil C_1-C_3 es un grupo alquil lineal o ramificado, que tiene 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo metil, etil, n-propil o isopropil.

- 10 Alcoxi C_1-C_3 es un grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, isopropoxi o n-propoxi.

- Haloalcoxi C_1-C_3 es un grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi o n-propoxi donde al menos uno de los átomos de carbono es sustituido por
15 un átomo de halógeno.

Todos los nombres químicos fueron generados usando un programa conocido como AutoNom accesible a través del diseño ISIS.

- 20 En la fórmula I anterior, X puede estar presente en cualquiera de las dos orientaciones posibles.

Composición farmacéutica

25

- Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas convencionales que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables
30 pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen, pero no están limitadas a, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, píldoras, y supositorios.

27

28
28

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes de desintegración de tabletas. Un portador sólido también puede ser un material de encapsulación.

5

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el compuesto de la invención finamente dividido o con el componente activo. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de aglutinación necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

10

Para la preparación de composiciones de supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao es primero fundida y el ingrediente activo es dispersado en ella, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en los moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

15

Portadores adecuados incluyen, pero no están limitados a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

20

El término composición se pretende que incluya la formulación del componente activo con el material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está de esta manera en asociación con este. Similarmente las píldoras están incluidas.

25

Tabletas, polvos, píldoras, y cápsulas pueden ser usadas como formas sólidas de dosificación adecuadas para la administración oral.

30

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, agua estéril o soluciones de agua con propileno glicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las

28

29

composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución en una solución acuosa de polietileno glicol.

Las soluciones acuosas para la administración oral pueden ser preparadas disolviendo el
5 componente activo en agua y adicionando colorantes adecuados, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes, según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden ser hechas dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de la
10 formulación farmacéutica. Las composiciones ejemplares destinadas para el uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes, saborizantes, edulcorantes o preservantes.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá desde alrededor de 0.05%p (por ciento en peso) hasta alrededor de 99%p, o desde alrededor de
15 0.10%p hasta 50%p, de un compuesto de la invención, todos los porcentajes por peso estando basados en el peso total de la composición.

Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención puede ser determinada por una persona con habilidades ordinarias en el arte usando los criterios que
20 incluyen la edad, peso y respuesta del paciente particular, e interpretados dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida.

Uso Médico

25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con la activación excitatoria de mGluR5 y para la inhibición del daño neuronal causado por la activación excitatoria de mGluR5. Los compuestos pueden ser usados para producir un efecto inhibidor de mGluR5 en los mamíferos, incluido el hombre.

30

Los receptores mGluR del Grupo I incluyendo mGluR5 son altamente expresados en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos. De este modo, se espera que los

29

30
28

compuestos de la invención se adaptan bien para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5 tal como trastornos psiquiátricos y neurológicos agudos y crónicos, trastornos gastrointestinales, y trastornos de dolor agudo y crónico.

- 5 La invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, como los definidos aquí anteriormente, para su uso en terapia.

La invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, como los definidos aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5.

10

- La invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, como los definidos aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia inducida por el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Corea de Huntington, migraña, epilepsia, esquizofrenia, depresión, ansiedad, 15 ansiedad aguda, trastornos oftalmológicos, tales como retinopatías, retinopatías diabéticas, glaucoma, trastornos neuropáticos auditivos tal como tinnitus, neuropatías inducidas por la quimioterapia, neuralgia postherpética y neuralgia del trigémino, tolerancia, dependencia, X Frágil, autismo, retraso mental, esquizofrenia y Síndrome de Down.

- 20 La invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, según lo definido anteriormente, para su uso en el tratamiento del dolor relacionado con la migraña, dolor inflamatorio, trastornos de dolor neuropático tal como neuropatías diabéticas, artritis y enfermedades reumatoides, dolor lumbar, dolor postoperatorio y dolor asociado con diversas condiciones incluyendo el cáncer, angina, cólico renal o biliar, menstruación, 25 migraña y gota.

- La invención se relaciona con los compuestos de fórmula I como los definidos aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, traumatismo craneoencefálico, lesiones isquémicas y anóxicas, hipoglicemia, enfermedades 30 cardiovasculares y epilepsia.

La presente invención se relaciona también con el uso de un compuesto de fórmula I como

30

31
29

los definidos aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por los receptores mGluR del Grupo I y cualquier trastorno listado anteriormente.

- 5 Una realización de la invención se relaciona con la utilización de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

Otra realización de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la inhibición de las relajaciones transitorias del
10 esfínter esofágico inferior, para el tratamiento de la GERD, para la prevención del reflujo gastroesofágico, para el tratamiento de la regurgitación, para el tratamiento del asma, para el tratamiento de la laringitis, para el tratamiento de enfermedades de los pulmones, para la gestión del fallo del medro, para el tratamiento de la enfermedad de intestino irritable (IBS) y para el tratamiento de la dispepsia funcional (FD).

15

Otra realización de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento de la vejiga hiperactiva o incontinencia urinaria.

La palabra "TLESR", relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, es aquí
20 definida de acuerdo con *Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, págs. 601-610.*

La palabra "reflujo" es aquí definida como fluido del estómago que es capaz de pasar al
25 esófago, debido a que la barrera mecánica está temporalmente perdida en ese momento.

La palabra "GERD", enfermedad de reflujo gastroesofágico, es aquí definida de acuerdo con *van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol. 14, págs. 759-774.*

30

Los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso, (por ejemplo, la promoción de la pérdida de peso y el mantenimiento de la

34

pérdida de peso), la prevención o reversión de la ganancia de peso (por ejemplo, de rebote, inducido por la medicación o con posterioridad al cese de fumar), para la modulación del apetito y/o la saciedad, trastornos de la conducta alimentaria (por ejemplo, ingesta de bebidas, anorexia, bulimia y compulsivo) y los antojos (de fármacos, tabaco, alcohol, cualquier macronutriente apetitoso o alimentos no esenciales).

La invención también proporciona un método de tratamiento de trastornos mediados por mGluR5 y cualquier trastorno listados anteriormente, en un paciente que sufre de, o en riesgo de, dicha condición, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, como el definido aquí anteriormente.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de un trastorno particular será necesariamente diferente según el hospedero tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" y "tratamiento" incluye la prevención o profilaxis, a menos que haya indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término "antagonista" e "inhibidor" significará un compuesto que por cualquier medio, parcialmente o totalmente, bloquea la vía de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el ligando.

El término "desorden", a menos que se indique lo contrario, significa cualquier condición y enfermedad asociada con la actividad del receptor de glutamato metabotrópico.

Una realización de la presente invención es una combinación de un compuesto de fórmula I y un agente de inhibición de la secreción de ácido. Una "combinación" de acuerdo con la invención puede estar presente como una "combinación fija" o como un "kit de combinación de partes". Una "combinación fija" se define como una combinación donde el (i) al menos un agente de inhibición de la secreción de ácido, y (ii) al menos un

compuesto de fórmula I están presentes en una unidad. Un "kit de combinación de partes" se define como una combinación donde el (i) al menos un agente de inhibición de la secreción de ácido, y (ii) al menos un compuesto de fórmula I están presentes en más de una unidad. Los componentes del "kit de combinación de partes" se puede administrar

5 simultáneamente, secuencialmente o por separado. La proporción molar del agente de inhibición de la secreción de ácido al compuesto de fórmula I usado de acuerdo con la invención está dentro del rango desde 1:100 a 100:1, como desde 1:50 a 50:1 o desde 1:20 a 20:1 o desde 1:10 a 10:1. Los dos fármacos pueden ser administrados por separado en la misma proporción. Ejemplos de agentes de inhibición de la secreción de ácido son los

10 agentes bloqueadores H₂, como cimetidina, ranitidina; así como los inhibidores de la bomba de protones como piridinilmetilsulfinil benzimidazoles, como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o sustancias relacionadas, tales como leminoprazol.

15

Uso no médico

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula I, así como las sales y los hidratos de dichos compuestos, son útiles como herramientas farmacológicas en el

20 desarrollo y la normalización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad relacionada con la mGluR en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

25

Métodos de Preparación

Otro aspecto de la presente invención proporciona procesos para preparar los compuestos de fórmula I, o sales o hidratos de los mismos. Los procesos para la preparación de los

30 compuestos en la presente invención son descritos aquí.

A través de la siguiente descripción de esos procesos se entiende que, donde sea apropiado, grupos de protección adecuados serán adicionados a, y posteriormente eliminados de, los diferentes reactivos y productos intermedios de una manera que sea fácilmente comprendido por una persona experta en el arte de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos de protección así como ejemplos de grupos de protección adecuados son descritos, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). También es entendido que una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante manipulación química puede ser realizada en cualquier producto intermedio o final en la vía sintética hacia el producto final, en el cual el tipo posible de transformación está limitado solamente por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en ese estado a las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Esas incompatibilidades inherentes, y vías de evitarlas llevando a cabo transformaciones apropiadas y pasos sintéticos en un orden adecuado, serán fácilmente comprendidos por la persona experta en el arte de la síntesis orgánica. Ejemplos de transformaciones son dados a continuación, y será entendido que las transformaciones descritas no están limitadas solamente a los sustituyentes o grupos genéricos para los que las transformaciones son ejemplificadas. Referencias y descripciones de otras transformaciones adecuadas son dadas en "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas son descritas en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", Marzo 4ta ed. McGraw Hill (1992) o, "Organic synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Las técnicas para la purificación de productos intermedios y finales incluyen por ejemplo, cromatografía de fase inversa y lineal en columna o placa rotatoria, recrystalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, las que serán fácilmente comprendidas por una persona experta en el arte. Las definiciones de sustituyentes y grupos son como en la fórmula I excepto donde se defina diferente. Los términos "temperatura del local" y "temperatura ambiente" significarán, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25°C. El término "reflujo" significará, a menos que se establezca lo contrario, con referencia a un solvente empleado usar una temperatura a o ligeramente por encima del punto de ebullición del solvente nombrado.

35

Abreviaturas

	atm	atmósfera;
	ac.	acuoso;
5	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
	CDI	N,N'-Carbonildiimidazol
	DCC	N,N-Diciclohexilcarbodiimida
	DCM	Diclorometano
10	DBU	Diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano
	DEA	N,N-Diisopropil etilamina
	DIBAL-H	Diisobutilaluminio hidruro
	DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
	DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridina
15	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPPF	Difenilfosfinoferroceno
	EA	Etil acetato
	EDCI	clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
20	EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	Et ₂ O	Dietiléter
	EtOAc	Etil acetato
	EtOH	Etanol
	EtI	Yodoetano
25	Et	Etil
	Fmoc	9-fluorenilmetiloxicarbonil
	h	hora(s)
	HetAr	Heteroaril
	HOBt	N-Hidroxibenzotriazol
30	HBTU	O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LAH	Hidruro de litio aluminio

35

24
56

	LCMS	espectrometría de masa para HPLC
	MCPBA	ácido <i>m</i> -clorbenzoico
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
5	min	Minutos
	MeI	Yodometano
	MeMgCl	Cloruro de metil magnesio
	Me	Metil
	<i>n</i> -BuLi	1-Butillitio
10	NaOAc	Acetato de sodio
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	NMP	N-Metil pirrolidinona
	<i>n</i> BuLi	1-Butil litio
	o.n.	Toda la noche
15	RT, rt, r.t.	Temperatura ambiente
	TEA	Trietilamina
	THF	Tetrahidrofurano
	<i>n</i> Bu	normal Butil
	OMs	mesilato o éster de metano sulfonato
20	OTs	Tosilato, tolueno sulfonato o éster de 4-metilbenzeno sulfonato
	MTBE	Metil, tertbutil éter
	PCC	Piridinio clorocromato
	PPTS	Piridinio <i>p</i> -toluenosulfonato
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
25	pTsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
	SPE	Extracción en fase sólida (usualmente conteniendo gel de sílice para mini-cromatografía)
	sat.	Saturado

30

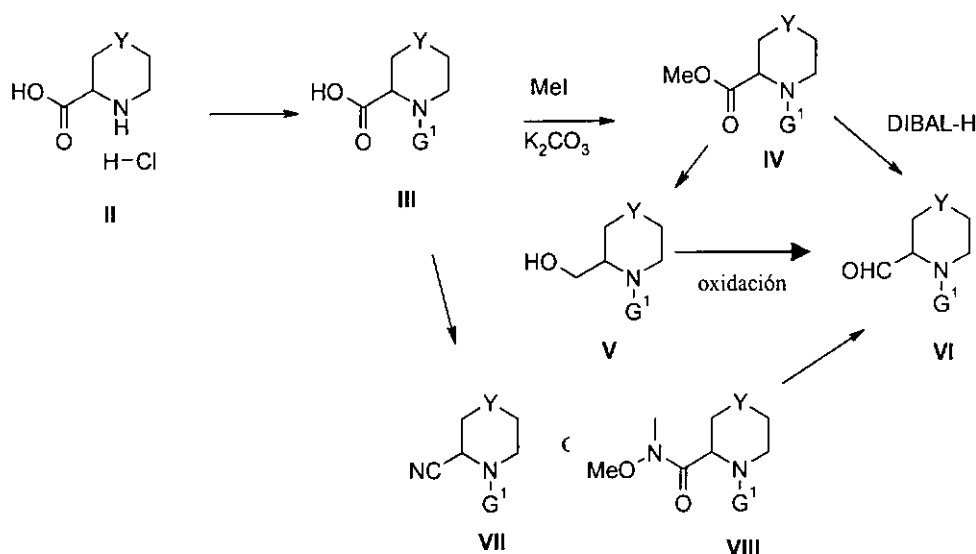
Preparación de Productos Intermedios

36

357
37

Los productos intermedios proporcionados en pasos sintéticos dados a continuación, son útiles para la preparación adicional de los compuestos de fórmula I. Otros materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden ser preparados por medio de métodos descritos en la literatura. Los pasos sintéticos descritos a continuación son ejemplos no limitativos de las preparaciones que pueden ser usadas. Una persona versada en el arte entenderá que otros pasos pueden ser usados.

Síntesis de Isoxazoles



Esquema 1

Aldehídos de fórmula VI donde Y es como se definió en la fórmula I pueden ser usados en la preparación de isoxazoles. Los derivados ácidos comercialmente disponibles de fórmula II donde Y es un enlace C, S, SO, SO₂, N-R (R es R³ o R⁷ como se definió en la fórmula I) y N-G² (G² es un grupo de protección ortogonal a G¹) puede experimentar la N-protección para producir los compuestos de fórmula III donde G¹ es un grupo de protección tal como Boc o Fmoc usando métodos bien conocidos en el arte. La fracción ácida en los compuestos de fórmula III puede ser transformada en un alquil éster de fórmula IV, tal como por ejemplo el metil o etil éster, el cual puede ser transformado en aldehídos de fórmula VI usando un agente de reducción suave tal como DIBAL-H en un solvente tal como tolueno a baja temperatura, por ejemplo -78 °C. Temperaturas más altas o agentes de reducción más fuertes pueden resultar en la formación de los alcoholes primarios de

357
37

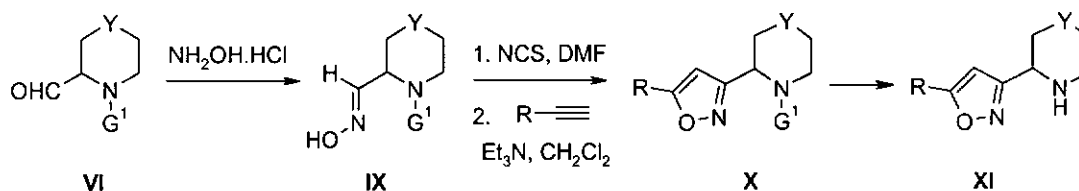
fórmula V, tanto exclusivamente o como una mezcla con los aldehídos de fórmula VI.

Otros grupos funcionales tal como el alcohol primario en los compuestos de fórmula **V**, el nitrilo en los compuestos de fórmula **VII** y la fracción amida Weinreb en los compuestos de fórmula **VIII** pueden ser transformados en aldehídos de fórmula **VI** utilizando

5 procedimientos establecidos en el arte. Adicionalmente, ácidos de fórmula **II** pueden ser convertidos en nitrilos de fórmula **VII** por métodos conocidos en el arte, por ejemplo por conversión de los ácidos a la amida primaria seguido por deshidratación al nitrilo.

Aldehídos de fórmula VI pueden ser convertidos en oximas de fórmula IX por tratamiento con hidroxilamina, en un solvente tal como piridina, a una temperatura entre 0 °C a

temperatura ambiente, esquema 2. Los isoxazoles de fórmula **X** pueden ser preparados por
clorinación de oximas de fórmula **IX** usando un reactivo tal como N-clorosuccinimida
(NCS), seguido por la cicloadición 1,3-dipolar con los acetilenos apropiadamente R-
sustituídos, donde R puede ser un aril, aril sustituido o un grupo de enmascaramiento (por
ejemplo alquil estannano) (Steven, R. V. y otros. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1039). El
producto isoxazol intermedio **X** puede posteriormente ser desprotegido para dar **XI** por
métodos estándares.



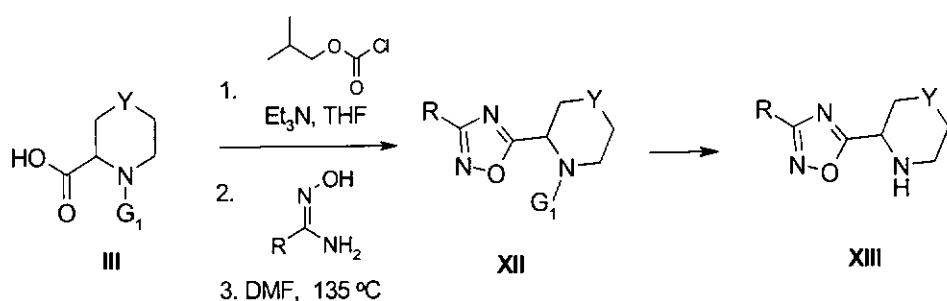
20

Los isoxazoles de fórmula X donde R es un grupo de enmascaramiento pueden ser preparados de esta manera y el grupo de enmascaramiento transformado en el grupo R deseado por reacciones de acoplamiento cruzado. Por ejemplo, el uso de trialquilestannilacetilenos podría resultar en un trialquilestannil isoxazol que puede experimentar reacciones tal como por ejemplo acoplamiento cruzado de tipo Stille para introducir sustituyentes aril por acoplamiento a un aril haluro apropiado.

Síntesis de [1,2,4]-Oxadiazoles

39
87

23



Esquema 3

Ácidos carboxílicos de fórmula **III** pueden ser usados en la preparación de los

5 [1,2,4]oxadiazoles 3-R sustituidos correspondientes de fórmula **XII** por activación de la fracción ácida, adición de una hidroxiamidina R-sustituida adecuada para formar un éster, seguido por la ciclización al oxadiazol **XIII**. [Ver Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1495–98, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1441–43, y Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1869–74]. Los ácidos pueden ser activados como el anhídruo mezclado usando un alquil cloroformiato

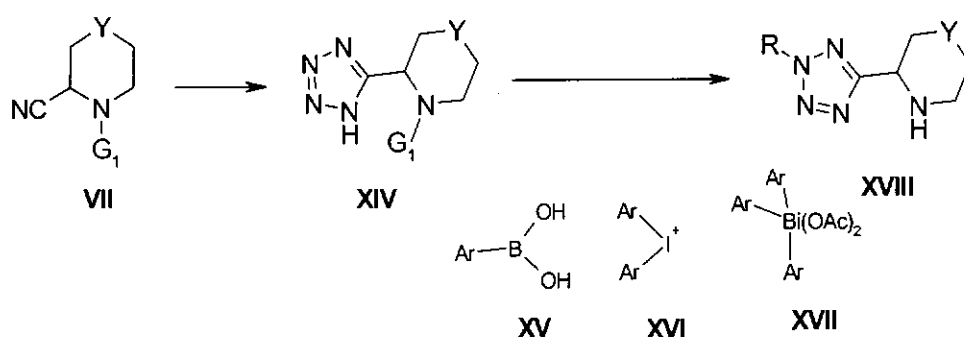
10 tal como isobutil cloroformiato, en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como THF. Alternativamente, otros métodos bien conocidos de activar los ácidos pueden ser empleados, incluyendo la activación *in situ* de los ácidos usando un reactivo tal como EDCI, DCC, DIC o HBTU, con o sin la presencia de coreactivos tal como HOBt o DMAP, en solventes adecuados tal como DMF, DCM, THF,

15 o MeCN a una temperatura desde –20 a 100 °C. La ciclización puede ser realizada por calentamiento en un solvente tal como piridina o DMF, bajo irradiación de microondas o mediante el empleo de catalizadores tal como TBAF. Las hidroxiamidinas R-sustituidas son disponibles a partir de los nitrilos mediante adición de clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como NaOH, NaHCO₃ o Na₂CO₃, para generar la hidroxilamina

20 libre, en un solvente tal como etanol o metanol o similares, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 100 °C.

Síntesis de Tetrazoles

39

40
38

Esquema 4

Nitrilos de fórmula **VII** pueden ser usados en la preparación de los tetrazoles

- 5 correspondientes de fórmula **XVIII** mediante tratamiento con una azida, tal como NaN_3 , LiN_3 , trialkililestanoazida o trimetilsililazida, preferiblemente con un catalizador tal como óxido de dibutilestano o $ZnBr_2$, en solventes tal como DMF, agua o tolueno a una temperatura de 50 a 200 °C por calentamiento convencional o irradiación con microondas [Ver J. Org. Chem. 2001, 7945–7950; J. Org. Chem. 2000, 7984–7989 o J. Org. Chem. 10 1993, 4139–4141].

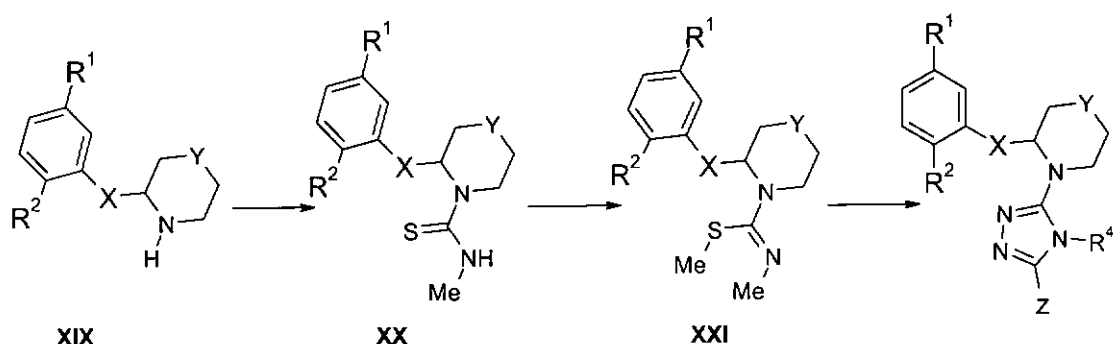
- La N2-arilación de tetrazoles 5-sustituídos ha sido reportada en la literatura usando una variedad de parejas de acoplamiento. Los compuestos de fórmula **XVIII** donde R es un grupo aril pueden ser preparados usando por ejemplo ácidos borónicos de fórmula **XV** [con la fracción $B(OH)_2$], o las sales de yodonio correspondientes de fórmula **XVII** [con la 15 fracción I^+-Ar], o los diacetatos de triarilbismuto correspondientes [con la fracción $Bi(OAc)_2Ar_2$], como agentes de arilación mediados por los metales de transición [Ver Tetrahedron Lett. 2002, 6221–6223; Tetrahedron Lett. 1998, 2941–2944; Tetrahedron Lett. 1999, 2747–2748]. Con los ácidos borónicos, cantidades estequiométricas de acetato de Cu(II) y piridina son usados en solventes tal como diclorometano, DMF, dioxano o THF a 20 una temperatura de la temperatura ambiente a 100 °C. Con sales de yodonio, cantidades catalíticas de compuestos Pd(II), tal como $Pd(OAc)_2$ o un complejo Pd(0) tal como $Pd(dba)_2$ o, junto con cantidades catalíticas de carboxilatos de Cu(II), tal como fenilciclopropilcarboxilato de Cu(II), y ligandos bidentados, tal como BINAP o DPPF, son usados en solventes tal como *t*-BuOH a una temperatura de 50 a 100 °C. Con diacetatos 25 de triarilbismuto, cantidades catalíticas de acetato cúprico pueden ser empleadas en presencia de N,N,N',N'-tetrametilguanidina en un solvente adecuado tal como THF con

40

21/39

calentamiento a una temperatura de 40 – 60 °C. Sales de yodonio de fórmula XVI pueden ser obtenidas de, por ejemplo, los respectivos ácidos borónicos por tratamiento con aromáticos sustituidos con yodo hipervalente, tal como hidroxil(tosiloxy)yodobenceno o $\text{PhI}(\text{OAc})_2 \times 2\text{TfOH}$, en diclorometano o similares [Ver Tetrahedron Lett. 2000, 5393–5396]. Triarilbismuto diacetatos pueden ser preparados a partir de bromuros de aril magnesio con tricloruro de bismuto en un solvente adecuado tal como THF de reflujo para dar el triarilbismutano, el cual es luego oxidado al diacetato usando un agente de oxidación tal como perborato de sodio en ácido acético [Synth. Commun. 1996, 4569–75].

10 Síntesis de Amino-Triazoles



Fórmula I

Esquema 5

15

Las aminas desprotegidas de fórmula XI, XIII, XVIII y XIX pueden ser sometidas a una secuencia de formación de tiourea, metilación y formación de triazol para entregar los compuestos de fórmula I donde el R1 y/o R2 son seleccionados como se definió en la fórmula I. Tioureas de fórmula XX están disponibles a partir de métodos bien establecidos usando por ejemplo un isotiocianato R^4SCN (MeNCS mostrado en el Esquema 5), o 1,1-tiocarbonil-diimidazol en presencia de RNH_2 , en un solvente tal como metanol, etanol y similares, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C, y son típicamente llevadas a cabo a 60 °C. La alquilación de los productos intermedios de tiourea puede ser realizada usando un agente de alquilación tal como yodometano (mostrado en el Esquema 5) o yodoetano, en un solvente tal como DMF, acetona, CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente o temperaturas elevadas para dar la isotiourea de fórmula XXI. Cuando un yodoalcano es

25

41

42
40

empleado, el producto puede ser aislado como la sal de hidroyoduro [ver Synth. Commun. 1998, 28, 741-746]. Los compuestos de fórmula **XXI** pueden reaccionar con una acil hidrazina o con hidrazina seguido por un agente de acilación para formar un producto intermedio que puede ser ciclizado a los 3-aminotriazoles de fórmula **I** por calentamiento a
5 0 a 150 °C en un solvente adecuado tal como piridina o DMF.

Ejemplos

La invención será ahora ilustrada por los siguientes ejemplos no limitativos.

10

Métodos generales

Todos los materiales de partida están comercialmente disponibles o anteriormente descritos en la literatura.

Los espectros RMN ^1H y ^{13}C fueron registrados tanto en espectrómetros Bruker 300,
15 Bruker DPX400 o Varian +400 operando a 300, 400 y 400 MHz para RMN ^1H respectivamente, usando TMS o la señal del solvente residual como referencia, en cloroformo deuterado como solvente a menos que otra cosa sea indicada. Todos los cambios químicos reportados son en ppm en la escala delta, y las divisiones finas de las señales como aparecen en los registros (s: singlete, br s: amplio singlete, d: doblete, t:
20 triplete, q: cuarteto, m: multiplete).

Datos analíticos en las separaciones por cromatografía líquida lineal seguido por detecciones del espectro en masa, fueron registrados en un Waters LCMS consistente de un espectrómetro de masa Alliance 2795 (LC) y un ZQ cuádruple simple. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente iónica por electropulverización operada en un modo de
25 ion positivo y/o negativo. El voltaje de la pulverización de iones fue ± 3 kV y el espectrómetro de masa fue explorado desde m/z 100-700 a un tiempo de exploración de 0.8 s. A la columna, X-Terra MS, Waters, C8, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm, fue aplicado un gradiente lineal desde 5 % a 100 % de acetonitrilo en 10 mM de acetato de amonio (ac.), o en 0.1 % TFA (ac.).

30 Cromatografía en fase inversa preparativa fue corrida en un HPLC autopreparativo de Gilson con un detector con arreglo de diodo usando un XTerra MS C8, 19 x 300mm, 7 mm como columna.

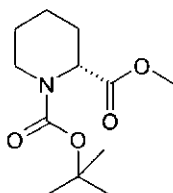
82

43

La purificación por un cromatotrón fue realizada en láminas de vidrio recubiertas de gel de sílice/yeso rotatorias (Merck, 60 PF-254 con sulfato de calcio), con una capa de recubrimiento de 1, 2, o 4 mm usando un cromatotrón TC Research 7924T. La purificación de productos fue también hecha por cromatografía flash en columnas de vidrio rellenas con sílice.

El calentamiento por microondas fue realizado en una cavidad del microondas Smith Synthesizer Single-mode produciendo irradiación continua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suecia).

10 **Ejemplo 1.1: 1-tert-butil éster 2-metil éster del ácido (R)-piperidina-1,2-dicarboxílico**



A 1-tert-butil éster del ácido (R)-piperidina-1,2-dicarboxílico (5.1 g, 22.2 mmol) en DMF (60 mL) fueron añadidos K₂CO₃ (12.3 g, 88.8 mmol) y MeI (1.7 mL, 26.6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de reacción fue diluida con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua (6 veces) y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada para dar el producto del título (5.4 g, 99 %).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.82 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.45 (m, 14H)

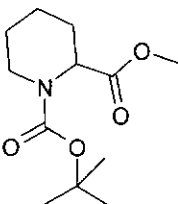
20

De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados:

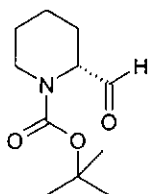
<u>1.2</u>		1-tert-butil éster 2-metil éster del ácido (R)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico	99 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 4.20-4.25 (m, 1H), 3.73-3.74 (m, 3H), 3.46-3.55 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 3H), 1.42-1.47 (m, 9H)		

43

24

<u>1.3</u>		1- ~~tert~~ -butil éster 2-metil éster del ácido piperidina- 1,2-dicarboxílico	98 % 5.2 g Aceite incoloro
¹ H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 4.82 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.45 (m, 14H)		

24

43
45**Ejemplo 2.1: tert-butil éster del ácido (R)-2-formil-piperidina-1-carboxílico**

- 5 Al compuesto del título del Ejemplo 1.1 (5.4 g, 22.1 mmol) en tolueno (50 mL) a -78°C fue añadido 1.5 M DIBAL en tolueno (33.8 mL, 50.7 mmol) en forma de gotas durante 40 minutos. Metanol (120 mL) fue luego añadido en forma de gotas a -78°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue movida a un baño de hielo donde 10 % p de ácido cítrico (500 mL) fue añadido y luego la mezcla fue agitada durante 1 hora adicional.
- 10 Después que la mezcla resultante fue extraída con etil acetato (2 veces), la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada para dar el producto del título como un aceite incoloro (3.0 g, 64 %).
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.61 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.49 (m, 14H)

15

De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados:

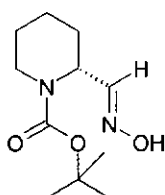
2.2		tert-butil éster del ácido (R)-2-formil-pirrolidina-1- carboxílico	94 %
^1H NMR	(300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.01–4.13 (m, 1H), 3.43–3.55 (m, 3H), 1.82–1.99 (m, 4H), 1.41–1.46 (m, 9H)		
2.3		tert-butil éster del ácido 2- formil-piperidina-1- carboxílico	95 % 4.3 g Líquido incoloro
^1H NMR	(300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.61 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.49 (m, 14H)		

48

44
46

Ejemplo 3.1: tert-butil éster del ácido (R)-2-(hidroxiimino-metil)-piperidina-1-carboxílico

5



10

Al compuesto del título del Ejemplo 2.1 (3.0 g, 14.1 mmol) en MeOH / H₂O (30 mL / 30 mL) en un baño de hielo fue añadido Na₂CO₃ (895 mg, 8.4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1.2 g, 16.9 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 4 horas adicionales. La

15

mezcla de reacción fue concentrada a la mitad del volumen y luego extraída con etil acetato (2 veces), lavada con salmuera saturada, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada para dar el producto del título como un aceite incoloro (3.1 g, 97 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.40 (amplio s, 1H), 7.40, 6.88 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.59 (m, 14H).

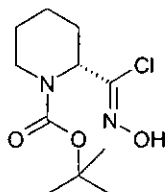
De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados:

<u>3.2</u>		tert-butil éster del ácido (R)- 2-(hidroxiimino-metil)- pirrolidina-1-carboxílico	99 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.11–8.19 (m, 1H), 7.15–7.23 (m, 1H), 4.09–4.16 (m, 1H), 3.41–3.45 (t, 2H), 1.84–2.02 (m, 4H), 1.45 (m, 9H)		
<u>3.3</u>		tert-butil éster del ácido 2- (hidroxiimino-metil)- piperidina-1-carboxílico	100 % 4.7 g
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.40 (amplio s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.59 (m, 14H)		

46

45
47

Ejemplo 4.1: *tert*-Butil (2R)-2-[cloro(hidroxiimino)metil]piperidina-1-carboxilato



Al compuesto del título del Ejemplo 3.1 (3.1 g, 13.7 mmol) en DMF (30 mL) a 40 °C fue
añadido N-clorosuccinimida (2.0 g, 15.1 mmol) en 3 porciones. Después de agitar durante
1 hora, la mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y luego la capa orgánica fue
lavada con agua (3 veces) y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada
para dar el producto del título (3.1 g, 85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.79 (amplio s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.99 (m, 1H),
2.90 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.59 (m, 14H).

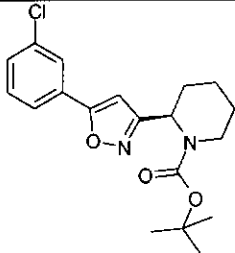
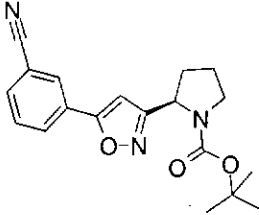
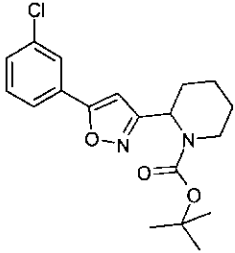
De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados:

4.2		<i>tert</i> -Butil (2R)-2-[(Z)- cloro(hidroxiimino)- metil]pirrolidina-1- carboxilato	84 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.11–9.16 (m, 1H), 4.51–4.68 (m, 1H), 3.47– 3.54 (m, 2H), 1.82–2.20 (m, 4H), 1.42–1.48 (m, 9H)		
4.3		<i>tert</i> -Butil 2- [cloro(hidroxiimino) metil]piperidina-1- carboxilato	93 % 5.1 g
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.79 (amplio s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.59 (m, 14H)		

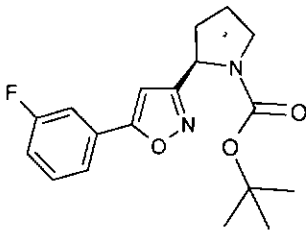
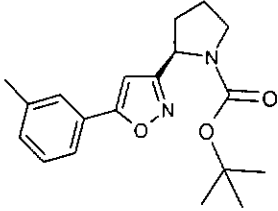
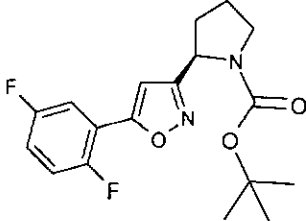
Los siguientes compuestos fueron sintetizados de acuerdo con el procedimiento del
Ejemplo 18 en WO 2005/080386.

48

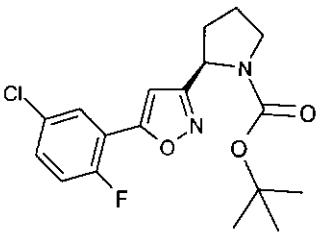
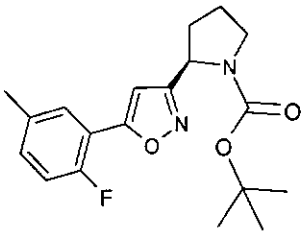
46
48

5.1		tert-butil éster del ácido (R)-2-[5-(3- cloro-fenil)-isoxazol- 3-il]-piperidina-1- carboxílico	50 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 5.51 (s br, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.58–1.72 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)		
5.2		tert-butil éster del ácido (R)-2-[5-(3- ciano-fenil)-isoxazol- 3-il]-pirrolidina-1- carboxílico	78 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.97–8.04 (m, 2H), 7.59–7.71 (m, 2H), 6.50–6.61 (m, 1H), 4.97–5.07 (m, 1H), 3.44–3.61 (m, 2H), 2.00–2.40 (m, 4H), 1.35–1.49 (m, 9H)		
5.3		tert-butil éster del ácido 2-[5-(3-cloro- fenil)-isoxazol-3-il]- piperidina-1- carboxílico	70 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.51 (s br, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.58–1.72 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)		

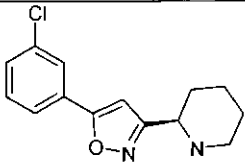
48

<u>5.4</u>		tert-butyl éster del ácido (R)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico	89 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.52 (s, 0.4H, rotámero menor), 6.40 (s, 0.6H, rotámero mayor), 5.11 – 4.93 (m, 1H), 3.70 – 3.40 (M, 2H), 2.44 – 1.82 (m, 4H), 1.52 – 1.32 (m, 9H)		
<u>5.5</u>		tert-butyl éster del ácido (R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidina-1-carboxílico	58 %
¹ H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.55 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.47 (amplio s, 0.4 H, rotámero menor), 6.36 (amplio s, 0.6 H, rotámero mayor), 5.07 (m, 0.4H, rotámero menor), 4.97 (m, 0.6H, rotámero mayor), 3.65–3.38 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 – 1.91 (m, 4H), 1.48 (s, 3.6H, rotámero menor), 1.34 (s, 5.4H, rotámero mayor)		
<u>5.6</u>		tert-butyl éster del ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico	75 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.61 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 4.92–5.10 (m, 1H), 3.42–3.58 (m, 2H), 2.08–2.36 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.32–1.48 (m, 9H)		

50
48

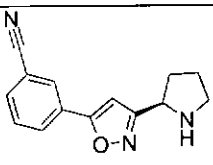
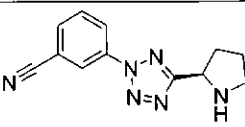
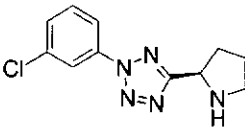
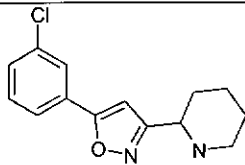
<u>5.7</u>		tert-butil éster del ácido (R)-2-[5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico	87 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.92 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 1.83–2.38 (m, 4H), 1.40–1.52 (m, 9H)		
<u>5.8</u>		tert-butil éster del ácido (R)-2-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico	68 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.71 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 1.90–2.39 (m, 7H), 1.32–1.50 (m, 9H)		

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 en WO 2005/080386.

<u>6.1</u>		(R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidina	93 %
¹ H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.93 (d de d, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.82 (t de d, 1H), 1.53–1.93 (m, 6H)		

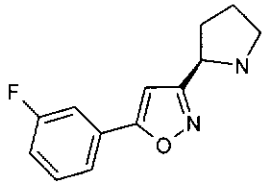
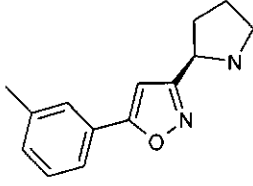
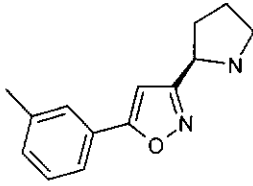
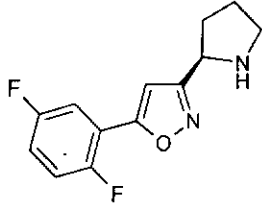
50

51

6.2		3-((R)-3-Pirrolidin-2-yl-isoxazol-5-yl)-benzonitrilo	100 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.34–4.39 (t, 1H), 3.04–3.15 (m, 2H), 2.20–2.30 (m, 2H), 1.85–1.94 (m, 3H)		
6.3		3-((R)-5-Pirrolidin-2-yl-tetrazol-2-yl)-benzonitrilo	97 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.47 (t, 1H), 8.43 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 4.66 (q, 1H), 3.23–3.25 (m, 1H), 3.12–3.21 (m, 1H), 2.20–2.42 (m, 2H), 2.12–2.19 (m, 2H), 1.96–2.04 (m, 2H)		
6.4		2-(3-Cloro-fenil)-5-(R)-pirrolidin-2-yl-2H-tetrazol	98 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.15 (dd, 1H), 8.02 (dt, 1H), 7.46–7.51 (m, 2H), 4.65 (t, 1H), 3.21–3.26 (m, 2H), 3.11–3.16 (m, 1H), 2.33–2.35 (m, 1H), 2.14–2.19 (m, 1H), 1.97–2.03 (m, 2H)		
6.5		2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-yl]-piperidina	88 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.93 (d de d, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.82 (t de d, 1H), 1.53–1.93 (m, 6H)		

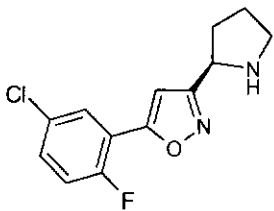
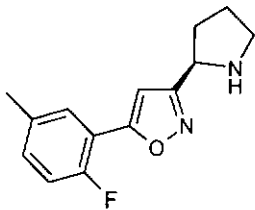
57

52
50

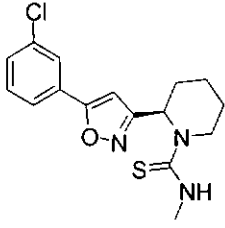
6.6		5-(3-Fluoro-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol	91 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 1H), 3.61 – 3.40 (m, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 3H)		
6.7		3-(R)-Pirrolidin-2-il-5-m-tolil-isoxazol	93 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.58 (amplio s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (amplio s, 1H), 1.91 (m, 3H).		
6.7		3-(R)-Pirrolidin-2-il-5-m-tolil-isoxazol	93 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.58 (amplio s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (amplio s, 1H), 1.91 (m, 3H).		
6.8		5-(2,5-Difluoro-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol	87 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.61 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 4.92–5.10 (m, 1H), 3.42–3.58 (m, 2H), 2.08–2.36 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.32–1.48 (m, 9H)		

82

53
81

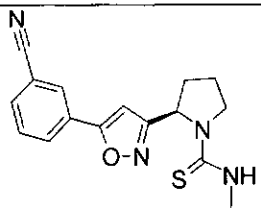
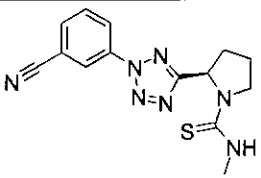
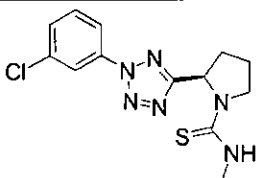
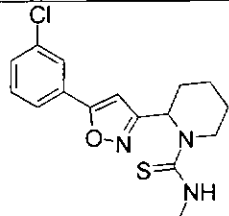
6.9		5-(5-Cloro-2-fluoro- fenil)-3-(R)- pirrolidin-2-il- isoxazol	87 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.87 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.14–3.28 (m, 2H), 2.25–2.40 (m, 2H), 1.99 (m, 2H)		
6.10		5-(2-Fluoro-5-metil- fenil)-3-(R)- pirrolidin-2-il- isoxazol	99 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.63 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.15 – 2.38 (m, 6H)		

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73 en WO 2005/080386.

7.1		Metilamida del ácido (R)-2-[5-(3-Cloro- fenil)-isoxazol-3-il]- piperidina-1- carbotoioico	100 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.73 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.21 (d, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.35 (d, 1H), 1.72–1.98 (m, 5H)		

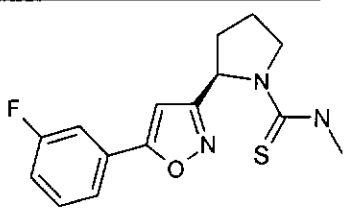
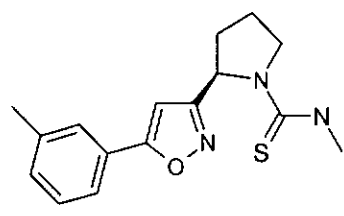
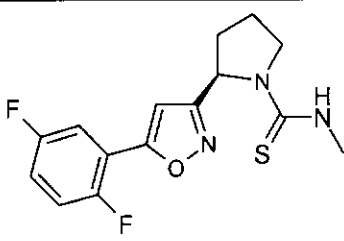
53

94
SC

<u>7.2</u>		Metilamida del ácido (R)-2-[5-(3-Ciano- fenil)-isoxazol-3-il]- pirrolidina-1- carbotoico	72 %
¹ H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ 8.05 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.66–5.76(m, 2H), 3.73–3.81 (m, 2H), 3.13 (d, 3H), 2.19–2.42 (m, 4H)		
<u>7.3</u>		Metilamida del ácido (R)-2-[2-(3-Ciano- fenil)-2H-tetrazol-5- il]-pirrolidina-1- carbotoico	94 %
¹ H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.39–8.44 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 5.89–5.99 (m, 2H), 3.68–3.77 (m, 1H), 3.46–3.53 (m, 1H), 3.15 (d, 3H), 2.38–2.45 (m, 2H), 2.24–2.26 (m, 2H)		
<u>7.4</u>		Metilamida del ácido (R)-2-[2-(3-Cloro- fenil)-2H-tetrazol-5- il]-pirrolidina-1- carbotoico	68 %
¹ H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.13–8.15 (m, 2H), 8.02–8.06 (m, 1H), 7.47–7.51 (m, 2H), 5.75–5.99 (m, 2H), 3.90 (t, 1H), 3.76 (q, 1H), 3.16 (d, 3H), 2.19–2.49 (m, 4H)		
<u>7.5</u>		Metilamida del ácido 2- [5-(3-Cloro-fenil)- isoxazol-3-il]- piperidina-1- carbotoico	79 %
¹ H NMR	Idéntico al Ejemplo 7.1		

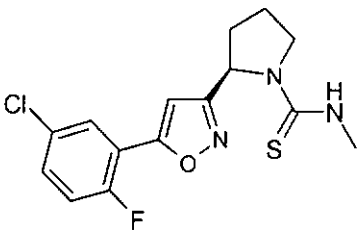
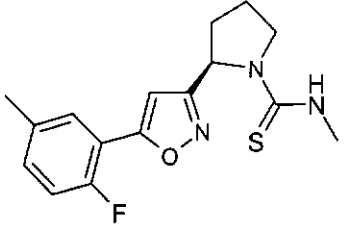
84

55

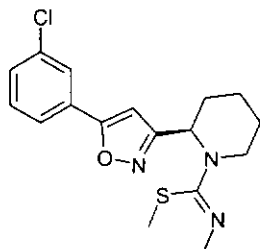
<u>7.6</u>		Metilamida del ácido (R)-2-[5-(3-Fluoro- fenil)-isoxazol-3-il]- pirrolidina-1- carbotioico	73 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.55 – 7.51 (m, 1H) 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.74 (s, amplio, 1H), 5.52 (s, amplio, 1H), 3.92 – 3.70 (m, 2H), 3.11 (d, 3H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 3H)		
<u>7.7</u>		Metilamida del ácido (R)-2-(5-m-Tolil- isoxazol-3-il)- pirrolidina-1- carbotioico	73 %
¹ H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.56 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.79 (amplio s, 1H), 5.40 (amplio s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.10 (d, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.30–2.10 (m, 3H)		
<u>7.8</u>		Metilamida del ácido (R)-2-[5-(2,5- Difluoro-fenil)- isoxazol-3-il]- pirrolidina-1- carbotioico	79 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.58 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 5.54 (bs, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.13–2.25 (m, 3H)		

55

56
54

<u>7.9</u>		Metilamida del ácido (R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico	85 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.87 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.71 (bs, 1H), 5.50 (bs, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.09 (d, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.19 (m, 3H)		
<u>7.10</u>		Metilamida del ácido (R)-2-[5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico	67 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.68 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.43 (bs, 1H), 3.89 (bs, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10–2.25 (m, 3H)		

Ejemplo 8.1: metil éster del ácido (R)-2-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-piperidina-1-carboximidotioico



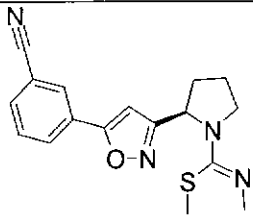
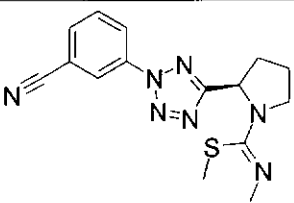
- 5 Al compuesto del título del Ejemplo 7.1 (153 mg, 0.47 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente fueron añadidos *tert*-butóxido de sodio (45 mg, 0.47 mmol) y CH₃I (0.044 mL, 0.70 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora, la mezcla de reacción fue diluida con agua y luego extraída con etil acetato. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada para dar
- 10 el producto del título como un sólido amarillo claro (150 mg, 94 %).

56

57
58

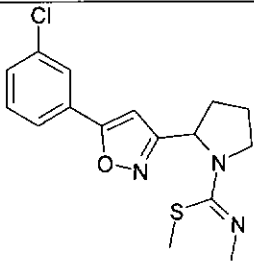
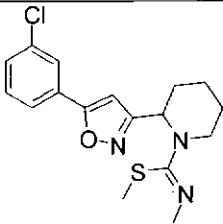
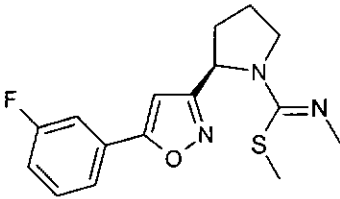
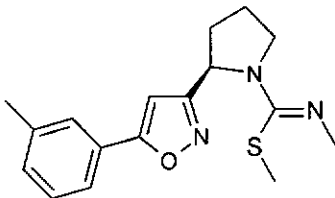
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).

5 De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados:

8.2		metil éster del ácido (R)-2-[5-(3-ciano- fenil)-isoxazol-3-il]- N-metil-pirrolidina-1- carboximidotioico	94 %
^1H NMR	(300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.38-5.41 (m, 1H), 3.60-3.77 (m, 2H), 3.25(s, 2H), 2.30-2.41 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 3H)		
8.3		metil éster del ácido (R)-2-[2-(3-ciano- fenil)-2H-tetrazol-5- il]-N-metil- pirrolidina-1- carboximidotioico	99 %
^1H NMR	(300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.39-8.43 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 5.59-5.63 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.68-3.71(m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 3H)		

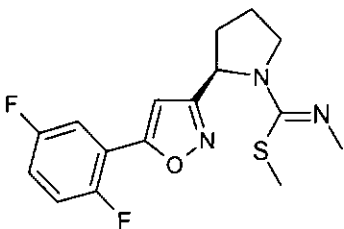
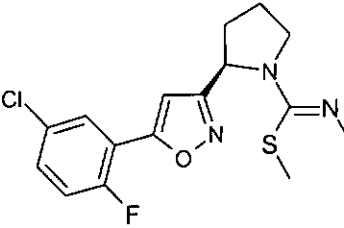
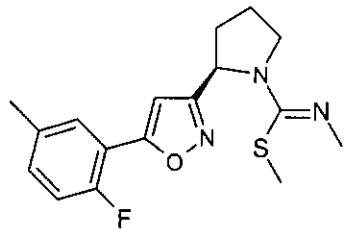
57

58
56

8.4		metil éster del ácido 2-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotoico	Previamente descrito en el Ejemplo 75 en WO 2005/080386.
8.5		Metilamida del ácido 2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-piperidina-1-carbotioico	Previamente descrito en el Ejemplo 75 en WO 2005/080386 99 %
8.6		metil éster del ácido (R)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotoico	99 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.41 – 5.36 (m, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 2H)		
8.7		metil éster del ácido (R)-N-metil-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidina-1-carboximidotoico	Cuantitativo
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.55 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.39 (dd, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 2H)		

58

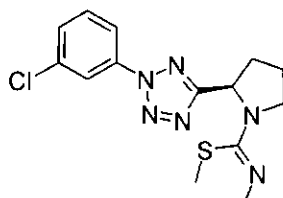
59
57

8.8		metil éster del ácido (R)-2-[5-(2,5-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico	96 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.59 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 5.43 (bs, 1H), 3.61–3.78 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.29–2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.00 (m, 2H)		
8.9		metil éster del ácido (R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico	99 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.88 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.39 (bs, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10, (m, 1H), 1.99 (m, 2H)		
8.10		metil éster del ácido (R)-2-[5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico	99 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.69 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.47 (bs, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97–2.14 (m, 3H), 1.83 (m, 1H)		

59

60
58

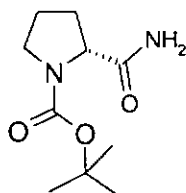
Ejemplo 9: metil éster del ácido (R)-2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico



El compuesto del título del Ejemplo 7.4 (0.385 g, 1.20 mmol) y metil yoduro (0.30 g, 2.1 mmol) en MeOH (5.0 mL) fueron agitados a 80 °C durante 1 h. La reacción fue concentrada y particionada con CH₂Cl₂ y carbonato de sodio. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados para proporcionar el producto del título (0.40 g, 88 %) como un aceite ambar.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.15 (t, 1H), 8.03 (dt, 1H), 7.43–7.51 (m, 2H), 5.60–5.63 (m, 1H), 3.82–3.84 (m, 1H), 3.67–3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.40–2.43 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02–2.17 (m, 3H).

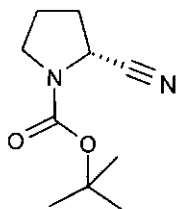
Ejemplo 10: tert-butil éster del ácido (R)-2-carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico



N-Metilmorfolina (9.85 g, 97.5 mmol) e isobutil cloroformiato (13.33 g, 97.5 mmol) fue añadido a 1-tert-butil éster del ácido (R)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (20.0 g, 92.9 mmol) en THF (200 mL) a -78 °C y agitados durante 1 h. Hidróxido de amonio (58 mL) fue añadido lentamente y la reacción calentada hasta RT y agitados durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción fue particionada entre DCM y agua. Los extractos orgánicos fueron lavados con 1 M HCl, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados para proporcionar el producto del título (10.8 g, 54 %) como un semisólido incoloro.

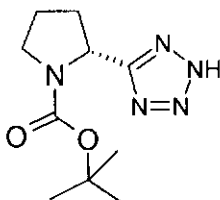
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.91–6.13 (m, 1H), 4.17–4.30 (m, 2H), 3.37–3.48 (m, 2H), 2.10–2.18 (m, 2H), 1.84–1.96 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

60

61
5/**Ejemplo 11: tert-butil éster del ácido (R)-2-ciano-pirrolidina-1-carboxílico**

El producto del título del Ejemplo 10 (10.81 g, 50.45 mmol) y cloruro cianúrico (5.58 g, 30.3 mmol) fue agitado en DMF (30 mL) durante 1 h. La mezcla de reacción fue
5 particionada entre etil acetato y agua. Los extractos orgánicos fueron lavados con carbonato de sodio ac., agua, salmuera secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados para proporcionar el producto del título (8.34 g, 84 %) como un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.42–4.55 (m, 1H), 3.32–3.52 (m, 2H), 2.00–2.27
10 (m, 4H), 1.46–1.50 (m, 9H).

Ejemplo 12: tert-butil éster del ácido (R)-2-(2H-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico

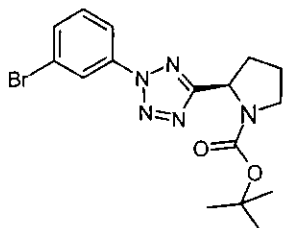
15 El compuesto del título del Ejemplo 11 (8.34 g, 42.5 mmol), azida de sodio (3.04 g, 46.8 mmol), y cloruro de amonio (2.50 g, 46.8 mmol) fueron agitados en DMF (30 mL) a 100 °C durante 12 h. La reacción fue concentrada y particionada con DCM y 3 M HCl. Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados. El sólido resultante fue titulado con éter y filtrado para proporcionar el producto del título
20 (5.31 g, 52%) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.09–5.12 (m, 2H), 3.43–3.65 (m, 2H), 2.81–2.95 (m, 1H), 2.04–2.18 (m, 4H), 1.29–1.49 (m, 9H).

61

62
60

Ejemplo 13.1: tert-butil éster del ácido (R)-2-[2-(3-bromo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico



El compuesto del título del Ejemplo 12 (4.88 g, 20.4 mmol), el compuesto del título del
 5 Ejemplo 16.2 (11.8 g, 22.4 mmol), tert-butoxido de sodio (2.15 g, 22.4 mmol), BINAP
 (0.508 g, 0.816 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.211 g, 0.204 mmol), cobre 2-fenilpropano carboxilato
 (0.157 g, 0.408 mmol) en t-BuOH (150 mL) fue agitado a 90 °C durante 12 h. La mezcla
 de reacción fue concentrada en gel de sílice y purificada por cromatografía de columna
 para proporcionar el producto del título (4.97 g, 62 %) como un aceite amarillo.
 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.44 (q, 1H),
 5.22–5.34 (m, 1H), 3.73–3.75 (m, 1H), 3.54–3.61 (m, 1H), 2.37–2.43 (m, 1H), 1.98–
 2.16 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).

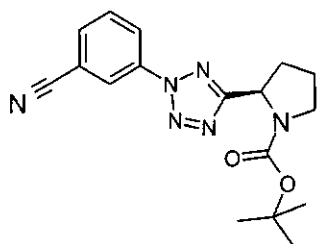
De manera similar el siguiente compuesto fue sintetizado:

<u>13.2</u>		tert-butil éster del ácido (R)-2-[2-(3-cloro- fenil)-2H-tetrazol-5-il]- pirrolidina-1-carboxílico	58 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.41–7.48 (m, 2H), 5.21–5.34 (m, 1H), 3.72–3.74 (m, 1H), 3.50–3.60 (m, 1H), 2.33– 2.50(m, 1H), 1.98–2.18 (m, 3H), 1.28–1.46 (m, 9H)		

62

63
61

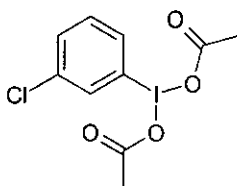
Ejemplo 14: tert-butil éster del ácido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico



El compuesto del título del Ejemplo 13.1 (4.97 g, 12.61 mmol), dppf (0.042 g, 0.076 mmol), cianuro de zinc (0.89, 7.57 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.026 g, 0.025 mmol), acetato de zinc (0.185 g, 1.01 mmol) y polvo de Zn (0.066 g, 1.01 mmol) fueron agitados en DMF (50 mL) y agua (1.5 mL) durante 12 h a 90 °C y 6 h adicionales a 120 °C. La mezcla de reacción fue particionada entre etil acetato y agua. Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados y purificados por cromatografía de columna para proporcionar el producto del título (1.83 g, 43 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.39 – 8.44 (m, 2H), 7.66 – 7.81 (m, 2H), 5.22 – 5.35 (m, 1H), 3.73 – 3.76 (m, 1H), 3.54 – 3.72 (m, 1H), 2.37 – 2.45 (m, 1H), 2.00 – 2.18 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).

Ejemplo 15.1: m-Clorofeniloduro diacetato



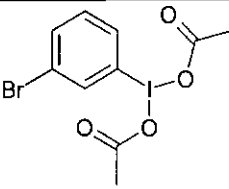
1-Cloro-3-yodobenceno (5.0 g, 21 mmol) fue agitado a 30 °C. Ácido peracético (40 %, 8.35 mL, 50.3 mmol) fue añadido en forma de gotas a la solución y la reacción fue dejada agitar durante 12 h. El sólido blanco que se formó fue filtrado, lavado 1 vez con 10 % de ácido acético, y 3 veces con hexanos y secado al vacío para proporcionar el producto del título (27.5 g, 92 %) como un sólido blanco.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 2.04 (s, 6H).

63

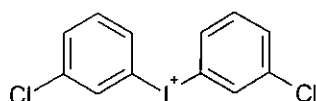
64
62

De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados:

15.2		m-Bromofenilyoduro diacetato	58 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 2.05 (s, 6H), 7.39 (t, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.24 (t, 1H)		

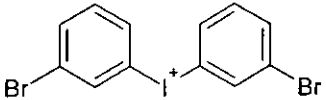
Ejemplo 16.1: Bis(3-clorofenil)yodonio tetrafluoroborato

BF₄⁻

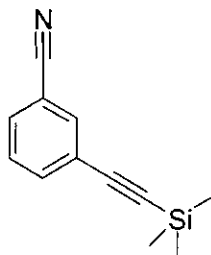


- 5 Borotrifluoruro dietil eterato (16.51 g, 116.3 mmol) fue añadido lentamente a ácido 3-clorofenil borónico (17.37 g, 111.0 mmol) en DCM (170 mL) a -5 °C, mientras se agitaba. Después de 15 minutos, el compuesto del título del Ejemplo 15.1 (37.71 g, 105.8 mmol) en DCM (150 mL) fue añadido lentamente. La reacción agitada durante 1 h a 0 °C y tetrafluoroborato de sodio (225g en 300mL agua) fue añadido y agitado durante 1 h. La
- 10 capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada y titulada con éter para proporcionar el producto del título (31.6 g, 68 %) como un sólido marrón.
- ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) 7.60 (t, 2H), 7.74 (dd, 2H), 8.26 (dd, 2H), 8.50 (s, 2H).

- 15 De manera similar el siguiente compuesto fue sintetizado:

16.2		Bis(3-bromofenil)yodonio tetrafluoroborato	55 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.72 (t, 2H), 7.88 (dd, 2H), 78.30 (dd, 2H), 8.62 (t, 2H).		

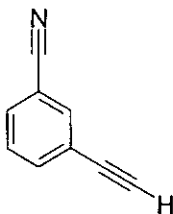
64

Ejemplo 17: 3-Trimetilsilaniletinil-benzonitrilo

3-Yodo-benzonitrilo (10.0 g, 43.7 mmol), trimetilsilano acetileno (5.57 g, 56.8 mmol), paladio tetrakis trifenilfosfina (2.02 g, 1.75 mmol), y yoduro de cobre (1.0 g, 5.24 mmol) en trietilamina (120 mL) fue agitada durante 12 h. La reacción fue concentrada y purificada por cromatografía de columna para proporcionar el producto del título (9.35 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite marrón.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.76 (t, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 0.26 (s, 9H).

10

Ejemplo 18: 3-Etinil-benzonitrilo

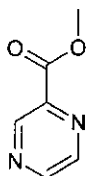
El compuesto del título del Ejemplo 17 (9.35 g, 47.0 mmol) y carbonato potasio (32.0 g, 235.0 mmol) fue agitada en MeOH (120 mL) a RT durante 15 minutos. La reacción fue particionada entre agua y hexanos. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía de columna para proporcionar el producto del título (1.45g, 56%) como un sólido blanco.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.78 (t, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 3.21 (s, 1H).

20

66
64

Ejemplo 19.1: metil éster del ácido pirazina-2-carboxílico



Al ácido pirazina-2-carboxílico (15.0 g, 121 mmol) en DMF (150 mL) fueron añadidos K_2CO_3 (50 g, 363 mmol) y MeI (9.0 mL, 145 mmol). Después de agitar durante 3 días, la mezcla de reacción fue filtrada y luego concentrada. El residuo fue disuelto en etil acetato, lavado con agua (3 veces) y salmuera, secado sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrado y concentrado. La purificación por cromatografía flash de columna eluido con 10 – 30 % de etil acetato en hexanos dio el producto del título (1.28 g, 8 %).

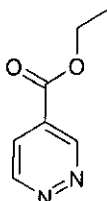
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.07 (s, 3H).

10

De manera similar el siguiente compuesto fue sintetizado:

19.2		Metil éster del ácido 2,6-dimetoxi- pirimidina-4- carboxílico	57 %
^1H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.09 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)		

Ejemplo 20.1: etil éster del ácido piridazina-4-carboxílico



Al ácido piridazina-4-carboxílico (1.0 g, 8.1 mmol) en etanol (10 mL) fue añadido H_2SO_4 concentrado (4.2 mL) y luego calentado a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, concentrada al vacío y basificada con Na_2CO_3 saturado. Después de la filtración, la parte acuosa fue extraída con etil acetato, secada sobre Na_2SO_4 anhidro,

66

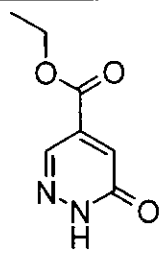
68
65

filtrada y concentrada para dar el producto del título como un aceite amarillo oscuro (970 mg, 79 %).

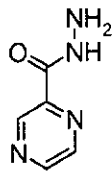
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.69 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 1.44 (t, 3H).

5

De manera similar el siguiente compuesto fue sintetizado:

20.2		Etil éster del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico	83 %
^1H NMR	(400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 8.27 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.39 (t, 3H)		

Ejemplo 21.1: Pirazina-2-carbohidrazida



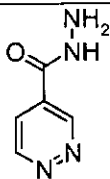
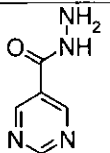
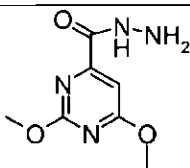
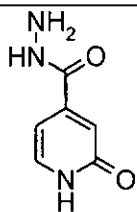
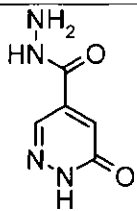
- 10 Al compuesto del título del Ejemplo 19.1 (1.28 mg, 9.3 mmol) en etanol (10 mL) fue añadido hidrazina hidrato (0.54 mL, 11.1 mmol) y luego calentada a 78 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue enfriada y concentrada *al vacío*. El residuo fue triturado con etil acetato, filtrado y secado para dar el producto del título como un sólido amarillo (870 mg, 68 %).

- 15 ^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (ppm) 10.16 (amplio s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 4.65 (amplio s, 2H).

De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados:

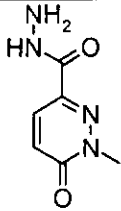
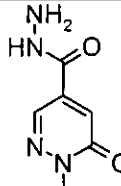
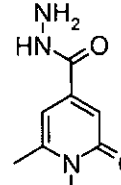
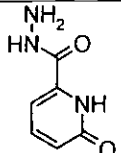
62

48
66

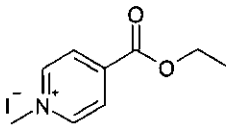
21.2		Hidrazida del ácido piridazina-4-carboxílico	77 % 677 mg Sólido amarillo
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.51 (s, 1H), 9.41 (d, 1H), 7.96 (m, 1H)		
21.3		Hidrazida del ácido pirimidina-5-carboxílico	92 % Sólido amarillo,
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.30 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 4.60 (br, 2H), 2.50 (br, 1H)		
21.4		Hidrazida del ácido 2,6-dimetoxi-pirimidina-4-carboxílico	74 % Sólido amarillo
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 10.04 (br, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.87 (br, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)		
21.5		Hidrazida del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico	Comercialmente disponible de Chemstep
21.6		Hidrazida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico	99 %
¹H NMR	(400MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 8.05 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.40 (amplio s, 4H)		

68

69
67

<u>21.7</u>		Hidrazida del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-carboxílico	89 %
¹ H NMR	(400 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 9.69 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 3H)		
<u>21.8</u>		Hidrazida del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico	95%
¹ H NMR	(400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 10.01 (amplio s, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 4.62 (amplio s, 2H); 3.62 (s, 3H)		
<u>21.09</u>		Hidrazida del ácido 1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico	Cuantitativo
¹ H NMR	(400 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 9.85 (amplio s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.52 (amplio s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)		
<u>21.10</u>		Hidrazida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico	89 %
¹ H NMR	(500 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 7.61 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.63 (d, 1H)		

Ejemplo 22: 4-Etoxicarbonil-1-metil-piridino yoduro



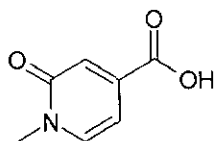
5 Etil éster del ácido isonicotínico (5 g, 33 mmol), fue disuelto en etanol (40 mL). Metil yoduro (4.13 mL, 66.1 mmol) fue añadido y la solución clara fue agitada toda la noche a 60 °C. La mezcla resultante fue evaporada para producir un sólido rojo/naranja, el cual fue

69

70
68

determinado por ^1H NMR y cromatografía de capa delgada (TLC) ser el producto del título en rendimiento cuantitativo. La mezcla cruda fue usada directamente en la siguiente reacción.

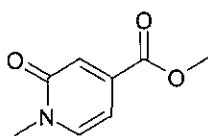
5 **Ejemplo 23: ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico**



El compuesto del título del Ejemplo 22 fue disuelto en agua (45 mL). Hidróxido de sodio (7.92 g, 198 mmol) fue disuelto en agua (14 mL) y ferricianuro de potasio (22.3 g, 67.6 mmol) fue disuelto en agua (37 mL). Alícuotas de 2 mL de la solución de hidróxido de sodio y alícuotas de 4 mL de la solución de ferricianuro de potasio fueron añadidas a intervalos de 0.5 h. Después que la adición de ambos reactivos fue completa, la reacción fue calentada a 50 °C durante 1 h, luego enfriada a temperatura ambiente y acidificada con ácido clorhídrico concentrado. El producto del título fue luego filtrado para ser usado en la reacción posterior (2.73 g, 54 %).

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.29 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.64 (s, 3H).

Ejemplo 24: metil éster del ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico

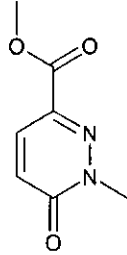


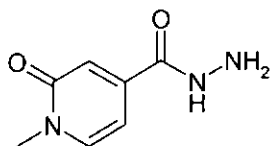
20 El compuesto del título del Ejemplo 23 (2.73 g, 17.8 mmol) fue disuelto en DMF (25 mL). Carbonato de potasio (7.39 g, 53.5 mmol) fue añadido, seguido por yodometano (2.22 mL, 35.6 mmol). La reacción fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y lavada con agua. Los orgánicos combinados fueron concentrados para producir el producto del título, en rendimiento cuantitativo.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.35 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

46

72
69

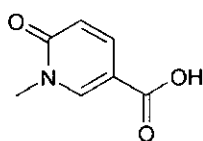
24.2		Metil éster del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-carboxílico	40 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7.86 (d, 1H), 6.95 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H)		

Ejemplo 25: 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carbohidrazida

El compuesto del título del ejemplo 24 (4.0 g, 23.9 mmol) fue disuelto en etanol (50 mL).

- 5 Hidrato de hidrazina (5.8 mL, 119 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada a 78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue luego enfriada a temperatura ambiente y el producto fue filtrado para dar 3.13 g (78 % rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 2 rotámeros): δ (ppm) 8.21–7.98 (d, 1H), 7.22–7.29 (d, 1H),
10 3.61–3.65 (s, 3H), 3.88–4.01 (3H), 3.98–3.06 (dd, 1H).

Ejemplo 26: ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico

- Hidruro de sodio (2.87 g, 60 %, 71.8 mmol) fue añadido lentamente a metanol (62.5 mL)
15 con agitación. Ácido 6-Hidroxi-nicotínico (5 g, 35.9 mmol) fue añadido lentamente, y la mezcla de reacción fue calentada a 62 °C. Yodometano (8.96 mL, 143.7 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada toda la noche. La mezcla fue luego enfriada a temperatura ambiente y filtrada para eliminar el material de partida no disuelto. El filtrado fue concentrado para producir un polvo amarillo cuyo análisis RMN mostró que contenía

24

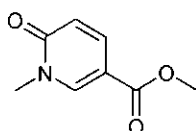
72
70

el compuesto del título y metil 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato. Esta mezcla fue usada en la reacción posterior.

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (ppm) 3.45 (s, 3H); 3.49 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 6.30 (d, 1H); 6.40 (d, 1H); 7.74–7.83 (m, 1H); 7.74–7.83 (m, 1H); 8.26 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

5

Ejemplo 27: metil éster de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico

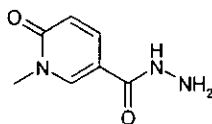


La mezcla obtenida en el Ejemplo 26 (~2.5 g total) fue disuelta en diclorometano (30 mL). Oxalil cloruro (2 M en diclorometano, 16.3 mL, 32.6 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada durante 30 min. La reacción fue extinguida con metanol, luego diluida con diclorometano y lavada con agua. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada, luego cromatografiada en 20 – 50 % etil acetato en hexanos para producir el producto del título 1.55 g, 26 % (2 pasos).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.49 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

15

Ejemplo 28: hidrazida del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico

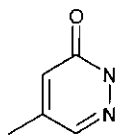


El compuesto del título del Ejemplo 27 (775 mg, 4.64 mmol) fue disuelto en etanol (10 mL) y calentada a 78 °C. Hidrato de hidrazina (1.12 mL, 23.2 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada a 78 °C toda la noche. La reacción fue luego enfriada a temperatura ambiente y el producto (sólido blanco) fue filtrado (590 mg, 76 %).

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (ppm) 9.48 (s, amplio, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.40 (s, amplio, 2H), 3.46 (s, 3H).

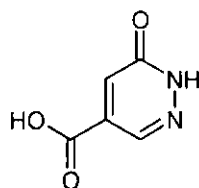
25

72

Ejemplo 29: 5-metil-2H-piridazin-3-ona

El etil éster del ácido 4,4-dimetoxi-3-metil-but-2-enóico (Qi-Ying Hu, Pankaj D. Rege, y E. J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5984) (82 g, 440 mmol) fue mezclado con hidrazina hidrato (50 g, 999 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 60 °C durante 4 h. Después de la evaporación de los solventes el residuo de aceite fue además secado bajo vacío. Al residuo resultante fue añadido HCl ac. 6 M. La mezcla fue calentada a 60 °C durante 5 h. Los solventes fueron eliminados *al vacío*. Al residuo fue añadido metanol tres veces, seguido por la concentración. Al residuo resultante fue tratado con etanol seco seguido por la filtración para eliminar el sólido insoluble. El filtrado fue concentrado hasta la sequedad. Al residuo resultante fue añadido i-PrOH seco y 20 g de K₂CO₃ anhidro. La mezcla fue calentada durante 20 min a 60 °C. Después de la filtración, el filtrado fue concentrado hasta la sequedad. El residuo fue purificado con cromatografía flash usando DCM : MeOH : Et₃N (10 : 1 : 0.3) para dar el compuesto del título (13.4 g, 28 %).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2.24 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

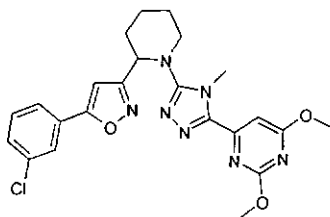
Ejemplo 30: ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico

A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo 29 (4.4 g, 40 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (80 mL), dicromato de potasio (18 g, 61 mmol) fue añadido en pequeñas cantidades a 50 – 60 °C como un polvo finamente molido. El material de partida fue añadido a la mezcla dentro de 20 min. La agitación fue continuada durante 10 min adicionales a 60 °C, luego la mezcla verde viscosa fue vertida en hielo triturado. El polvo sólido, que fue separado, fue recogido, lavado con agua fría y secado para dar el compuesto del título (4.5 g, 77 %).

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) 7.22 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 13.38 (s, amplio, 1H).

74
21

Ejemplo 31.1: 4-(5-{2-[5-(3-cloro fenil)isoxazol-3-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2,6-dimetoxipirimidina



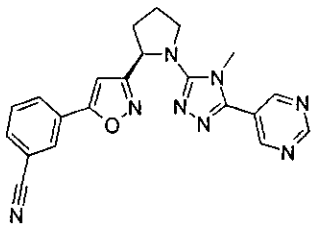
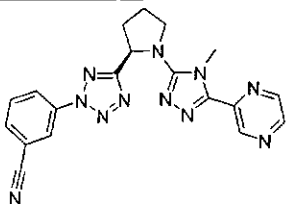
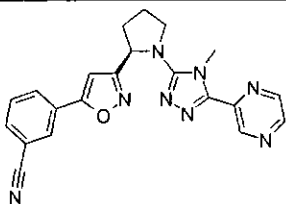
- 5 El compuesto del título del Ejemplo 8.5 (101 mg, 0.29 mmol) y el compuesto del título del Ejemplo 21.4 (86 mg, 0.43 mmol) en isopropanol (3 mL) en un frasco sellado fueron calentados a 100 °C durante 5 días. El solvente fue eliminado y el residuo fue diluido con diclorometano. Isocianato soportado por polímero fue añadido y la mezcla fue agitada durante tres horas para eliminar el exceso de 2,6-dimetoxipirimidina-4-carbohidrazida.
- 10 La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado. El residuo crudo fue purificado por cromatografía flash eluido con 100 % de diclorometano a metanol 1 M en diclorometano. Un sólido espumoso amarillo fue obtenido como el producto del título (336 mg, 24 %).
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.68 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.19 (q, 2H), 1.86 (m, 4H)
- 15

De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados. Los productos enantioméricamente puros fueron sintetizados como racematos y separados por HPLC quiral o fueron sintetizados a partir del material de partida enantioméricamente puro. La

20 purificación por HPLC preparativa quiral fue realizada usando Chiralcel OJ, 250 x 20 mm, 10 µm o Chiralpak AS, 250 x 20 mm, 10 µm columnas eluidas con mezclas de EtOH / heptano / TEA o EtOH / TEA. Para los compuestos separados por HPLC quiral el rendimiento es dado para la síntesis del racemato.

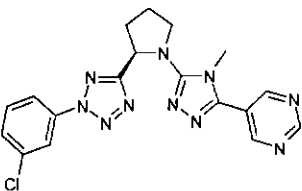
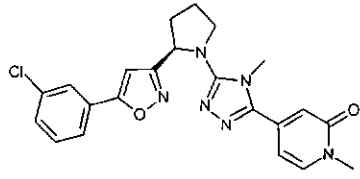
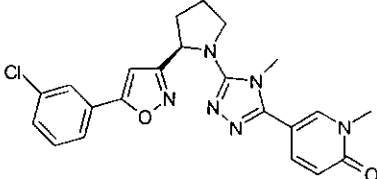
74

75
25

31.2		3-{3-[(R)-1-(4-Metil-5-pirimidin-5-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-isoxazol-5-il}-benzonitrilo	68 % Sólido blanco
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.31 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 7.98 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.49 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.32 (m, 3H)		
31.3		3-{5-[(R)-1-(4-Metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo	73 % Espuma beige
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.48 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.37 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 5.77 (t, 1H), 4 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.35 (m, 3H)		
31.4		3-{3-[(R)-1-(4-Metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-isoxazol-5-il}-benzonitrilo	36 % Espuma incolora
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.98 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.53 (t, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.28 (m, 3H)		

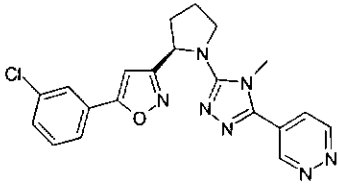
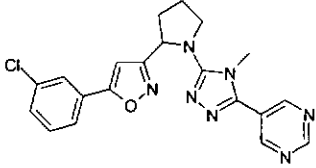
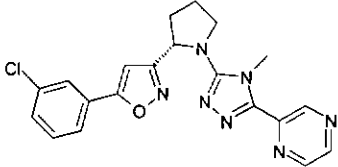
70

76
74

31.5		5-(5-((R)-2-[2-(3-Chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirimidina	52 %, Sólido amarillo pálido
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.3 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 2.43 (m, 4H)		
31.6		4-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona	51 % Separación quiral
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.43 (t, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.19 (m, 2H)		
31.7		5-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona	44 % Separación quiral
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.76 (d, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.33 (dd, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.12-2.32 (m, 3H)		

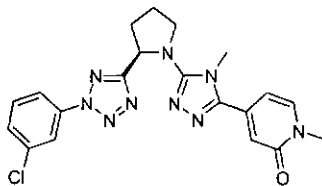
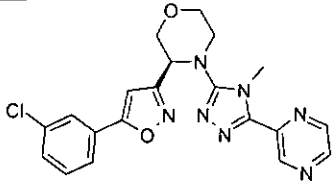
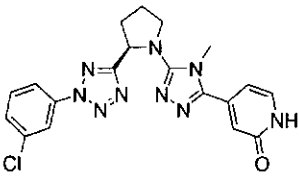
76

72
75

<u>31.8</u>		4-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridazina	65 % Separación quiral
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.51–9.53 (m, 1H), 9.30 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.69–7.71 (m, 1H), 7.60 (dt, 1H), 7.34–7.40 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.44 (dd, 1H), 3.90–3.96 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53–3.59 (m, 1H), 2.54–2.62 (m, 1H), 2.35–2.57 (m, 3H)		
<u>31.9</u>		(+/-) 5-(5-{2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirimidina	6 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.27 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.35–7.40 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.42 (dd, 1H), 3.90 (dt, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.14–2.34 (m, 3H)		
<u>31.10</u>		2-(5-((S)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirazina	36 % Separación quiral
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.48 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.48 (t, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.19 (m, 2H)		

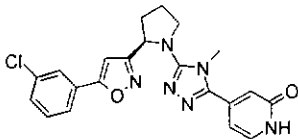
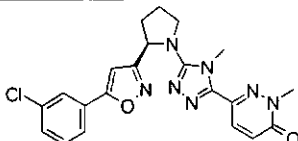
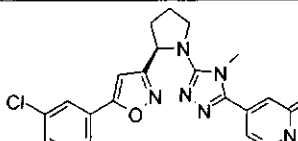
77

78

31.11		4-(5-((R)-2-[2-(3-Chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona	36 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.40 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.72 (dd, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.31 (m, 3H)		
31.12		(S)-3-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina	Separación quiral
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.48 (s, 1H), 8.63 – 8.54 (m, 2H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.74 – 7.33 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.00 – 4.94 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.13 – 3.90 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 1H)		
31.13		4-(5-((R)-2-[2-(3-Chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona	80 %
¹H NMR	(300 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 8 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 6.85 (t, 1H), 6.72 (q, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.31 (m, 3H)		

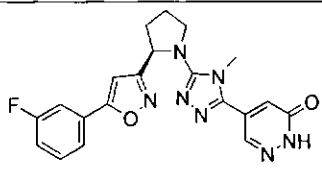
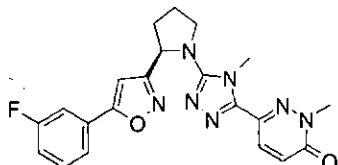
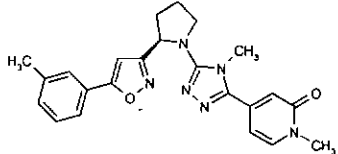
78

29
27

31.14		4-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona	Aislado en el Ejemplo 31.6
¹H NMR	(500MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 11.70 (s, amplio, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H), 5.29 (t, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 3H)		
31.15		6-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona	77 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8.09 (ppm) (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.48 (t, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.22 (m, 3H)		
31.16		5-(5-((R)-2-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	56 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 11.30 (amplio s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57(m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.01(s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.20 (m, 3H)		

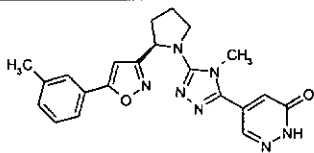
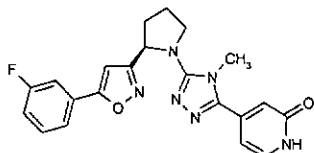
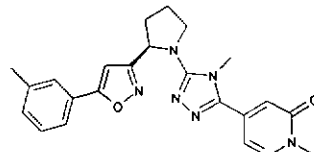
27

81
78
80

31.17		5-(5-((R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	48 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ 11.30 (ampio s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.37(m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.52 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.20 (m, 3H)		
31.18		6-(5-((R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona	62 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.08 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.48 (t, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.19 (m, 3H)		
31.19		1-Metil-4-{4-metil-5-[(R)-2-(5-m-tolilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-1H-piridin-2-ona	52 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.52 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.65 (ampio s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.40 (t, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H)		

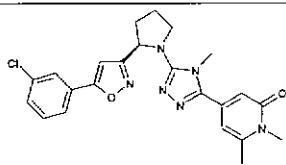
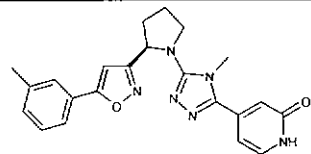
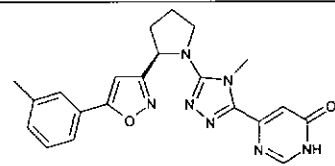
80

82
79
81

31.20		5-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-2H-piridazin-3-ona	20 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 10.9 (amplio s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.42 (t, 1H), 3.93 (ddd, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.14 (m, 3H)		
31.21		4-(5-{(R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona	98 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.51-7.47 (m, 1H) 7.44-7.37 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.44 (t, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.35-2.13 (m, 3H)		
31.22		2-Metil-5-{4-metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-2H-piridazin-3-ona	42 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.37 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.22 (bd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.41 (t, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.13 (m, 3H)		

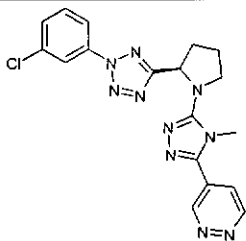
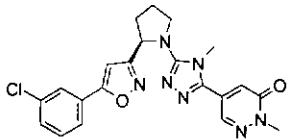
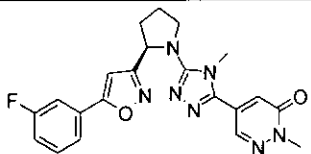
81

62
80
82

31.23		4-(5-((R)-2-(5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,6-dimetil-1H-piridin-2-ona	83 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.43 (t, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.25–2.12 (m, 2H)		
31.24		4-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-1H-piridin-2-ona	70 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 12.68 (amplio s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.42 (t, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33–2.12 (m, 3H)		
31.25		6-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-3H-pirimidin-4-ona	13 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (bd, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.44 (t, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.18 (m, 2H)		

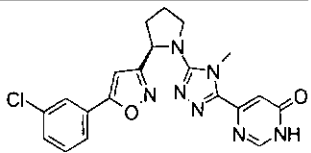
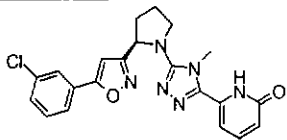
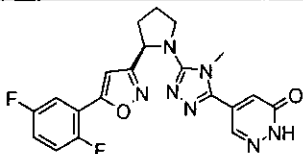
82

84
81
83

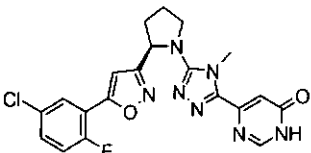
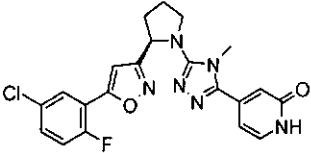
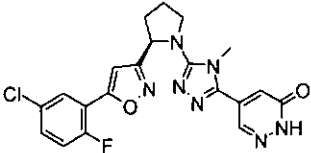
31.26		4-(5-((R)-2-[2-(3-Chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridazina	90 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.54 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H) 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 5.74 (q, 1H), 4.00 (q, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 3H), 0.90 - 0.84 (m, 1H)		
31.27		5-(5-((R)-2-[5-(3-Chlorofenil)isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona	77 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.33 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.48 (t, 1H), 3.92 (q, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 3H)		
31.28		5-(5-((R)-2-[5-(3-Fluorofenil)isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona	72 %
¹H NMR	(400 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 8.34 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.09 (dt, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.45 (t, 1H), 3.92 (q, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 3H)		

83

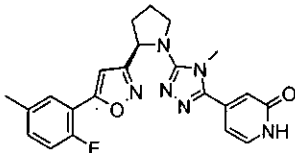
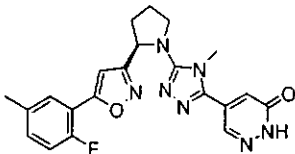
45
8/2
84

31.29		6-(5-((R)-2-[5-(3- Clorofenil)isoxazol-3-il]- pirrolidin-1-il}-4-metil- 4H-[1,2,4]triazol-3-il)- 3H-pirimidin-4-ona	7 %
¹H NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.22 (m, 3H)		
31.30		6-(5-((R)-2-[5-(3- Cloro-fenil)-isoxazol-3- il]-pirrolidin-1-il}-4- metil-4H-[1,2,4]triazol- 3-il)-1H-piridin-2-ona	58 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 9.76 (1H, ampio s), 7.71 – 7.69 (1H, m), 7.61 – 7.58 (1H, m), 7.45 – 7.34 (3H, m), 6.62 (1H, dd, J = 9, 1Hz), 6.48 (1H, s), 6.43 (1H, dd, J = 7, 1Hz), 5.39 (1H, t, J = 7Hz), 3.92 – 3.86 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.54 – 3.48 (1H, m), 2.61 – 2.53 (1H, m), 2.34 – 2.13 (3H, m)		
31.31		5-(5-((R)-2-[5-(2,5- Difluoro-fenil)-isoxazol- 3-il]-pirrolidin-1-il}-4- metil-4H-[1,2,4]triazol- 3-il)-2H-piridazin-3-ona	61 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 8.16 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.31 (t, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.00–2.11 (m, 3H)		

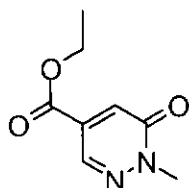
84

31.32		6-(5-((R)-2-[5-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3H-pirimidin-4-ona	8 %
¹H NMR	(500 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 8.27 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.02 (m, 3H)		
31.33		4-(5-((R)-2-[5-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona	49 %
¹H NMR	(500 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 7.89 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 3H)		
31.34		5-(5-((R)-2-[5-(5-Chloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	51 %
¹H NMR	(500 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 8.17 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.31 (t, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 3H)		

87
84
86

31.35		4-(5-((R)-2-[5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona	55 %
¹H NMR	(500 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 7.66 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.28 (t, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98–2.09 (m, 3H)		
31.36		5-(5-((R)-2-[5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	38 %
¹H NMR	(500 MHz, (CD ₃) ₂ SO): δ (ppm) 8.17 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.30 (t, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (m, 3H)		

Ejemplo 32: etil éster del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico



A una solución agitada de etil éster del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico (1.0 g, 5.9 mmol) en DMF anhidro (15 mL) fue añadido carbonato de potasio (3.29 g, 23.8 mmol). La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y metil yoduro (1.0 mL, 16 mmol) fue añadido en forma de gotas. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y fue luego calentada a 60 °C durante 15 minutos. La reacción fue enfriada por debajo de 0 °C y etil acetato y agua fueron añadidos. La capa orgánica fue separada, lavada con agua fría y salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El residuo fue

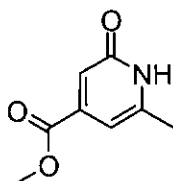
36

purificado por RP-HPLC usando un gradiente lineal de acetonitrilo en 0.1 M buffer de acetato de amonio para proporcionar el compuesto del título (712 mg, 66 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.17 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.39 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.38 (t, 3H).

5

Ejemplo 33.1: metil éster del ácido 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico

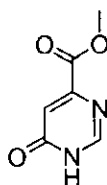


Ácido 1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico (1.0 g, 6.5 mmol) fue suspendido en metanol seco (8 mL) y clorotrimetilsilano (2.8 g, 26 mmol) fue añadido a temperatura ambiente. La reacción fue agitada durante 36 horas a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en una mezcla de diclorometano/metanol (25 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL) fue añadido. Un precipitado se formó el cual fue filtrado y lavado con agua y MTBE y secado con aire. El filtrado fue diluido con metanol/diclorometano y agua y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída una vez más con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de sodio), filtradas y concentradas. Tanto el material previamente precipitado y la capa orgánica concentrada consistieron del producto y fueron combinadas para proporcionar el compuesto del título (820 mg, 75 %).

^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (ppm) 11.99 (amplio s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

20

Ejemplo 33.2: etil éster del ácido piridazina-4-carboxílico



Al ácido 6-pirimidina-4-carboxílico (36.0 g, 257 mmol) en metanol (360 mL) fue adicionado en forma de gotas clorotrimetilsilano (56 g, 554 mmol) y luego agitado durante

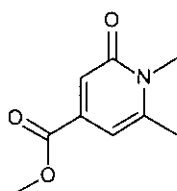
25

89
86
88

8 horas a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado y el sólido fue refluído con 200 mL de metanol durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada, el sólido precipitado fue filtrado y lavado con una pequeña cantidad de metanol y secado bajo vacío a 35 °C para proporcionar 27.9 g (70 %) del compuesto del título.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) 12.50 (amplio s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

Ejemplo 34: metil éster del ácido 1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico



10

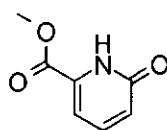
Una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 33.1 (0.80 g, 4.8 mmol) y dimetilformamida dimetilacetal (3.2 mL, 24 mmol) en DMF (10 mL) fue calentada a 60 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue disuelto en diclorometano y lavado con agua. La capa orgánica fue concentrada. La recristalización del etil acetato/heptano proporcionó el compuesto del título (423 mg, 49 %).

15

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.07 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 35: metil éster del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico

20



- Ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico (1.20 g, 8.63 mmol) fue suspendido en metanol burbujeado con HCl (10 mL). La mezcla de reacción fue calentada en un horno de microondas a 100 °C durante 15 minutos y antes de ser concentrada bajo presión reducida. Tolueno (50 mL) fue añadido y la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. Al residuo fue añadido EtOAc (20 mL) y agua (15 mL) antes de ajustar el pH a alrededor

25

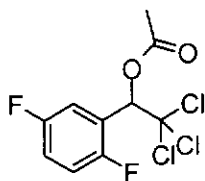
88

90
89
89

de 5 con solución de NaHCO_3 saturado. La mayor parte del producto se encontró que estaba en la fase agua y por esa razón el EtOAc fue evaporado bajo presión reducida. El producto fue extraído con DCM (20 mL + 3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un polvo opaco (1.17 g, 89 %).

^1H NMR (500 MHz, CD_3SO_2): δ (ppm) 11.50 (1NH, amplio s), 7.63 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.83 (3H, s).

Ejemplo 36.1: Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(2,5-difluoro-fenil) acético



10

2,5-Difluoro-benzaldehído (10 g, 70 mmol) fue disuelto en DMF (150 mL) y ácido tricloroacético (20.2 g, 123 mmol) fue añadido. La adición del tricloroacetato de sodio (22.5 g, 121 mmol) fue iniciada a 21 °C. Todo el tricloroacetato de sodio fue añadido en porciones dentro de 30 min, la temperatura fue mantenida a 23–27 °C a través de toda la reacción. Una hora después el benzaldehído fue consumido. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada a 2 °C y anhídrido acético (20 mL, 211 mmol) fue añadido en forma de gotas dentro de 1h. Durante la adición la mezcla se hizo muy espesa y más DMF (400 mL) fue añadido. Después de la adición la mezcla fue calentada a temperatura ambiente durante 1h. Agua fue añadida para dar una solución que fue extraída tres veces con dietil éter. La fase orgánica combinada fue lavada cinco veces con agua, secada (MgSO_4), filtrada y evaporada para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento 84 %, 18.2 g.

15

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.34–7.39 (m, 1H), 7.03–7.10 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

20

De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados.

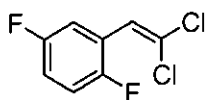
25

89

41
88
90

36.2		Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil) acético	83 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.66 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.23 (s, 3H)		
36.3		Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(2-fluoro-5-metil-fenil) acético	84 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.44 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).		

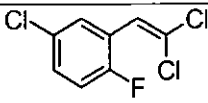
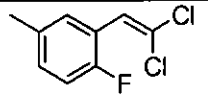
Ejemplo 37.1: 2-(2,2-Dicloro-vinil)-1,4-difluoro-benceno

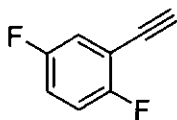


El compuesto del título del Ejemplo 36.1 (18.2 g, 59 mmol) fue disuelto en ácido acético
 5 (95 mL) en un frasco de dos cuellos de 500 mL. Polvo de zinc (7.6g, 116 mmol) fue
 añadido en una porción. La temperatura de la mezcla alcanzó 60 °C. La reacción fue
 completada después de 30 min. La mezcla fue filtrada y pentano (200 mL) y agua (200
 mL) fueron añadidos. Las fases fueron separadas y la fase agua fue lavada otra vez con
 pentano. Las fases orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución de hidrógeno
 10 carbonato de sodio hasta que el pH fue neutro, secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas
 en evaporador a presión reducida para dar un aceite amarillo. Rendimiento 82 %, 10.2 g.
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.49–7.55 (m, 1H), 6.95–7.04 (m, 2H), 6.93 (s, 1H).

De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados.

90

37.2		4-Cloro-2-(2,2-dicloro-vinil)-1-fluoro-benceno	90 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.77 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.92 (s, 1H)		
37.3		2-(2,2-Dicloro-vinil)-1-fluoro-4-metil-benceno	93 %
¹H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.53 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).		

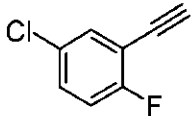
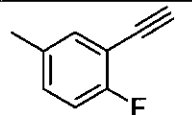
Ejemplo 38.1: 2-Etínil-1,4-difluoro-benceno

El compuesto del título del Ejemplo 37.1 (10.2 g, 48.7 mmol) fue disuelto en THF seco (63 mL), enfriado en un baño de hielo seco/isopropanol a -55 °C y butil litio (2.5 M, 42 mL, 105 mmol) fue añadido dentro de 30 min a una tasa que mantuvo la temperatura por debajo de -40 °C. LC/MS mostró buena conversión 20 min después de la adición de BuLi y agitación. La mezcla fue calentada hasta 0 °C con la ayuda de un baño de agua. A 0 °C la mezcla fue apagada con hidrógeno sulfato de potasio (2 M solución) hasta que una fase acuosa neutra fue alcanzada. Dietil éter fue añadido y la fase agua fue extraída dos veces con una pequeña cantidad de dietil éter. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas (MgSO₄), filtradas y cuidadosamente evaporadas usando solamente calor. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión normal de aire con la temperatura del baño de aceite a 80 °C. El residuo restante fue destilado *al vacío*, y la fracción a 30 °C/ 0 mmHg fue recogida. Rendimiento 51 %, 3.8 g.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.12–7.17 (m, 1H), 6.99–7.03 (m, 2H), 3.31 (s, 1H).

De manera similar los siguientes compuestos fueron sintetizados.

93
80
92

<u>38.2</u>		4-Cloro-2-etinil-1-fluoro-benceno	56 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.47 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.34 (s, 1H)		
<u>38.3</u>		2-Etinil-1-fluoro-4-metil-benceno	76 %
¹ H NMR	(500 MHz, CDCl ₃): δ (ppm) 7.25 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.27 (s, 3H)		

92

94
91
93

Evaluación Biológica

Estimación funcional del antagonismo de mGluR5 en líneas celulares que expresan mGluR5D

5

Las propiedades de los compuestos de la invención pueden ser analizadas usando ensayos estándares para la actividad farmacológica. Ejemplos de ensayos del receptor de glutamato son bien conocidos en el arte como se describió en por ejemplo Aramori y otros, *Neuron* 8:757 (1992), Tanabe y otros, *Neuron* 8:169 (1992), Miller y otros, *J. Neuroscience* 15: 6103 (1995), Balazs, y otros, *J. Neurochemistry* 69:151 (1997). La metodología descrita en
10 estas publicaciones es incorporada aquí como referencia. Convenientemente, los compuestos de la invención pueden ser estudiados por medio de un ensayo (FLIPR) que mide la movilización del calcio intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ en células que expresan mGluR5 u otro ensayo (IP3) que mide el cambio a inositol fosfato.

15

Ensayo FLIPR

Células que expresan mGluR5d humano como se describió en WO97/05252 son sembradas a una densidad de 100,000 células por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo
20 claro recubiertas con colágeno con lados negros y son realizados experimentos 24 h después de la siembra. Todos los ensayos son hechos en un buffer conteniendo NaCl 127 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 2 mM, NaH_2PO_4 0.7 mM, $CaCl_2$ 2 mM, 0.422 mg/mL de $NaHCO_3$, 2.4 mg/mL de HEPES, 1.8 mg/mL de glucosa y 1 mg/mL de BSA Fracción IV (pH 7.4). Cultivos de células en las placas de 96 pocillos son cargados durante 60 minutos
25 en el buffer antes mencionado conteniendo 4 μM de la forma acetoximetil éster del indicador de calcio fluorescente fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) en 0.01% ácido plurónico (un poliol surfactante no-iónico, propietario – CAS Número 9003-11-6). A continuación del período de carga el buffer fluo-3 es eliminado y remplazado con buffer de ensayo fresco. Experimentos FLIPR son hechos usando un aparato láser de 0.800 W y
30 una velocidad de obturación de la cámara CCD de 0.4 segundos con longitudes de onda de excitación y emisión de 488 nm y 562 nm, respectivamente. Cada experimento es iniciado con 160 μl de buffer presente en cada pocillo de la placa de células. Una adición de 40 μl

93

25
92
94

de la placa antagonista fue seguida por una adición de 50 μ L de la placa agonista. Un intervalo de 90 segundos separa las adiciones antagonista y agonista. La señal de fluorescencia es muestreada 50 veces a intervalos de 1 segundo seguido por 3 muestras a intervalos de 5 segundos inmediatamente después de cada una de las dos adiciones. Las respuestas son medidas como la diferencia entre la altura del pico de la respuesta al agonista, menos la fluorescencia de fondo dentro del período de muestreo. Determinaciones IC₅₀ son hechas usando un programa de ajuste de mínimos cuadrados lineal.

10

Ensayo IP₃

Un ensayo funcional adicional para mGluR5d es descrito en WO97/05252 y está basado en el cambio de fosfatidilinositol. La activación del receptor estimula la actividad de la fosfolipasa C y conduce a la formación aumentada de inositol 1,4,5, trifosfato (IP₃). GHEK estables que expresan el mGluR5d humano son sembrados en placas de 24 pocillos recubiertas con poli-L-lisina a 40×10^4 células/pocillo en un medio que contiene 1 μ Ci/pocillo [3H] mio-inositol. Las células fueron incubadas toda la noche (16 h), luego lavadas tres veces e incubadas durante 1 h a 37 °C en solución salina de buffer HEPES (NaCl 146 mM, KCl 4.2 mM, MgCl₂ 0.5 mM, 0.1% glucosa, HEPES 20 mM, pH 7.4) suplementada con 1 unidad/mL de glutamato piruvato transaminasa y 2 mM de piruvato. Las células son lavadas una vez en solución salina de buffer HEPES y preincubada durante 10 min en solución salina de buffer HEPES conteniendo Lic. 10 mM. Los compuestos son incubados por duplicado a 37°C durante 15 min, luego tanto el glutamato (80 μ M) o el DHPG (30 μ M) son adicionados e incubados durante 30 min adicionales. La reacción es terminada con la adición de 0.5 mL de ácido perclórico (5%) en hielo, con incubación a 4°C durante al menos 30 min. Muestras son recogidas en tubos de 15 mL de polipropileno y los inositol fosfatos son separados usando columnas con resina de intercambio iónico (forma de formato Dowex AG1-X8, 200–400 malla, BIORAD). La separación del inositol fosfato fue hecha primero eluyendo glicero fosfatidil inositol con 8 mL de formiato de amonio 30 mM. Luego, inositol fosfato total es eluido con 8 mL de formiato de amonio 700 mM/ácido fórmico 100 mM y recogido en frascos de centelleo. Este eluato es luego

30

94

95
48
95

mezclado con 8 mL de centellante y la incorporación de [3H] inositol es determinada por conteo de centelleo. La cuentas de dpm de las muestras duplicadas son trazadas y las determinaciones IC₅₀ son generadas usando un programa de ajuste de mínimos cuadrados lineal.

5

Abreviaturas

BSA	Albúmina de Suero Bovino
CCD	Dispositivo Acoplado a la Carga
10 CRC	Curva de Respuesta de la Concentración
DHPG	3,5-dihidroxifenilglicina
DPM	Desintegraciones por Minuto
EDTA	Ácido Etileno Diamina Tetraacético
FLIPR	lector de Placa de Imagen Fluorométrico
15 GHEK	Riñón Embriónico Humano conteniendo GLAST
GLAST	transportador de glutamato/aspartato
HEPES	4-(2-hidroxietil)-1-piperazina ácido etanosulfónico (buffer)
IP ₃	inositol trifosfato

20 Generalmente, los compuestos fueron activos en el ensayo anterior con valores IC₅₀ menores de 10 000 nM. En un aspecto de la invención, el valor IC₅₀ es menor de 1 000 nM. En un aspecto adicional de la invención, el valor IC₅₀ es menor de 100 nM.

25 ***Determinación de la Relación Cerebro a Plasma en Rata***

Las relaciones cerebro a plasma son estimadas en ratas Sprague Dawley hembras. El compuesto es disuelto en agua u otro vehículo apropiado. Para la determinación de la relación cerebro a plasma el compuesto es administrado como una inyección de bolo intravenosa , o una subcutánea, o una infusión intravenosa, o una administración oral. A un

30 punto de tiempo predeterminado después de la administración una muestra de sangre es tomada con punción cardíaca. La rata es terminada cortando el corazón abierto, y el cerebro es inmediatamente retenido. Las muestras de sangre son recogidas en tubos

48

97
98
96

heparinizados y centrifugados dentro de 30 minutos, para separar el plasma de las células de la sangre. El plasma es transferido a placas de 96 pocillos y almacenado a -20°C hasta el análisis. Los cerebros son divididos a la mitad, y cada mitad es colocada en un tubo prealquitranado y almacenado a -20°C hasta el análisis. Antes del análisis, las muestras de cerebro son derretidas y 3 mL/g del tejido cerebral de agua destilada es adicionado a los tubos. Las muestras de cerebro son sonicadas en un baño de hielo hasta que las muestras son homogenizadas. Ambas muestras de cerebro y plasma son precipitadas con acetonitrilo. Después de la centrifugación, el sobrenadante es diluido con 0.2 % de ácido fórmico. El análisis es realizado en una columna HPLC corta de fase inversa con elusión de gradiente rápido y detección MSMS usando un instrumento triple cuádruple con ionización por electrospray y adquisición por Monitoreo de Reacción Seleccionado (SRM). La extracción líquido-líquido puede ser usada como una limpieza alternativa de la muestra. Las muestras son extraídas, agitando, en un solvente orgánico después de la adición de un buffer adecuado. Una alícuota de la capa orgánica es transferida a un nuevo frasco y evaporado hasta la sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Después de la reconstitución de los residuales las muestras están listas para inyección en la columna HPLC.

Generalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención son periféricamente restringidos con una relación fármaco en el cerebro sobre fármaco en el plasma en la rata de < 0.5 . En una realización, la relación es menos de 0.15.

Determinación de la Estabilidad in vitro

Microsomas del hígado de la rata son preparados a partir de muestras de hígado de ratas Sprague-Dawley. Microsomas del hígado humano son preparados a partir de muestras de hígado humano o adquiridas de BD Gentest. Los compuestos son incubados a 37°C a una concentración total de proteínas del microsoma de 0.5 mg/mL en un buffer de 0.1 mol/L de fosfato de potasio a pH 7.4, en presencia del cofactor, NADPH (1.0 mmol/L). La concentración inicial del compuesto es 1.0 $\mu\text{mol/L}$. Las muestras son tomadas para análisis en 5 puntos de tiempo, 0, 7, 15, 20 y 30 minutos después del inicio de la incubación. La actividad enzimática en la muestra recogida es inmediatamente detenida por la adición de un volumen de acetonitrilo de 3.5 veces. La concentración del compuesto

96

98
15
92

restante en cada una de las muestras recogidas es determinada por medio de LC-MS. La tasa de eliminación constante (k) del inhibidor de mGluR5 es calculado como la pendiente del trazo de $\ln[\text{inhibidor mGluR5}]$ contra tiempo de incubación (minutos). La tasa de eliminación constante es luego usada para calcular la vida media ($T_{1/2}$) del inhibidor mGluR5, el cual es posteriormente usado para calcular la aclaramiento intrínseco (CLint) del inhibidor mGluR5 en los microsomas del hígado como:

$$\text{CLint.} = (\ln 2 \times \text{volumen de incubación}) / (T_{1/2} \times \text{concentración de proteína}) = \mu\text{l/min/mg}$$

10 ***Tamizado para los compuestos activos contra TLESR***

Perros Labradores Adultos de ambos sexos, entrenados para resistir en una cadena de Pavlov, son usados. Esofagostomias mucosa-a-piel son formadas y los perros se dejan recuperar completamente antes que cualquier experimento sea hecho.

15

Medición de la motilidad

En resumen, después de ayunar durante aproximadamente 17 h con suministro libre de agua, un conjunto manguito multilumen/orificio lateral (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) es introducido a través de la esofagostomía para medir las presiones esofágicas, del esfínter esofágico inferior (LES) y gástrica. El conjunto es perfundido con agua usando una bomba de perfusión manométrica de bajo rendimiento (Dentsleeve, Adelaide, South Australia). Un tubo perfundido con aire es pasado en la dirección oral para medir las degluciones, y un electrodo de antimonio monitoreó el pH, 3 cm por encima del LES.

25 Todas las señales son amplificadas y adquiridas en una computadora personal a 10 Hz.

Cuando una medición de línea base libre del jugo gástrico del ayuno/ actividad motora fase III de LES ha sido obtenida, es administrado placebo (0.9% NaCl) o compuesto de prueba por vía intravenosa (i.v., 0.5 mL/kg) en una vena de la pata delantera. Diez min después de la administración i.v., una comida nutriente (10% peptona, 5% D-glucosa, 5% Intralípidos, pH 3.0) es infundido en el estómago a través del lumen central del conjunto a 100 mL/min para un volumen final de 30 mL/kg. La infusión de la comida nutriente es seguida por

30

85

99
96
98

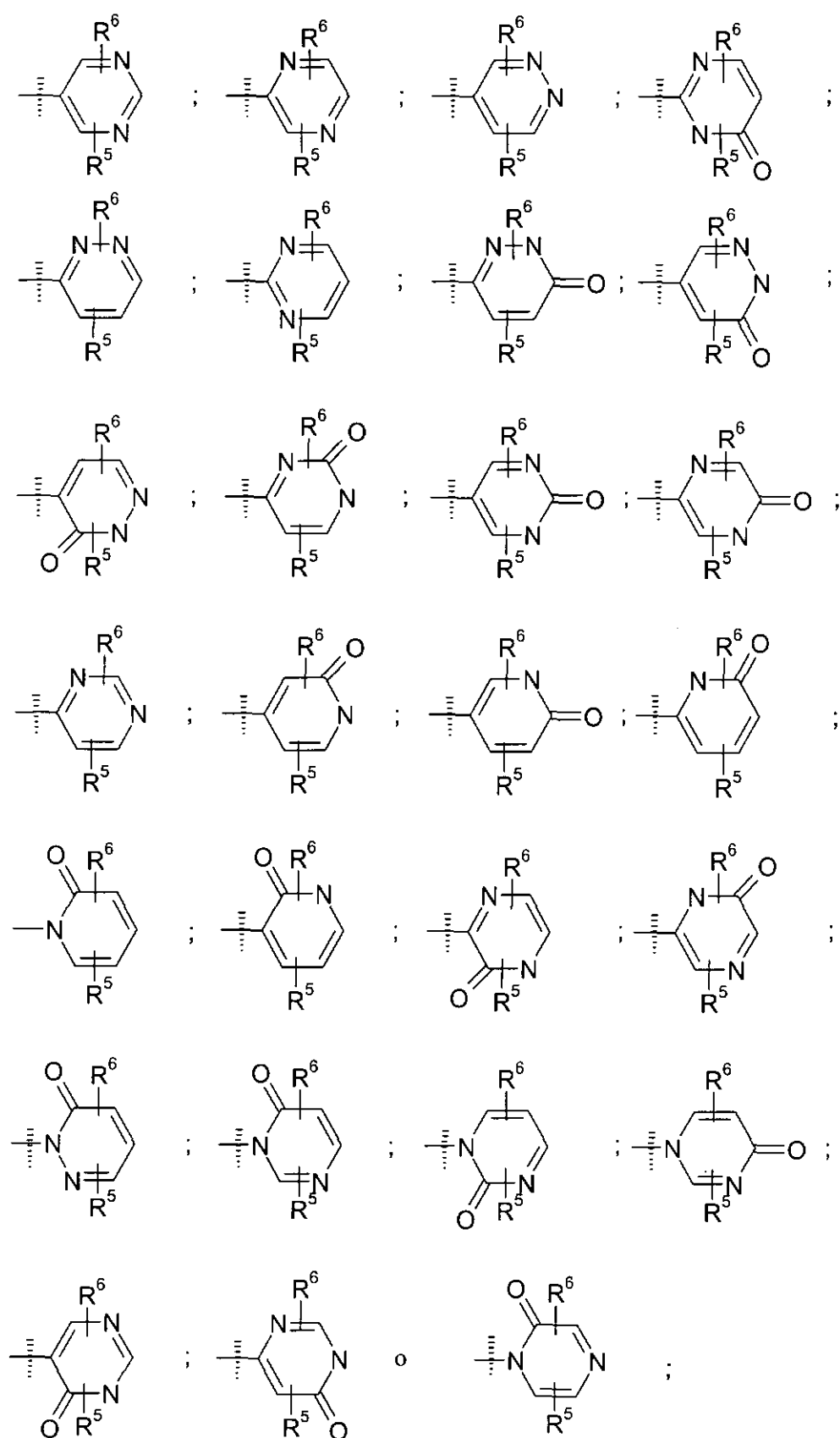
infusión de aire a una tasa de 500 mL/min hasta que una presión intragástrica de 10±1 mmHg es obtenida. La presión es luego mantenida a este nivel a través del experimento usando la bomba de infusión para infusión de aire adicional o para soplar aire desde el estómago. El tiempo experimental desde el inicio de la infusión de nutrientes hasta el final de la insuflación de aire es 45 min. El procedimiento ha sido validado como un medio confiable de disparar las TLESR.

TLESR es definido como un decrecimiento en la presión del esfínter esofágico inferior (con referencia a la presión intragástrica) a una tasa de >1 mmHg/s. La relajación no debe estar precedida por una señal faríngea ≤2s antes de su inicio en cuyo caso la relajación es clasificada como inducida por la deglución. La diferencia de presión entre el LES y el estómago debe ser menor de 2 mmHg, y la duración de la relajación completa mayor que 1 s.

Los resultados por espécimen son mostrados en la siguiente Tabla:

Ejemplo	FLIPR hmGluR5d (nM)	Relación Cerebro/ Plasma del compuesto en Rata	HERG iones de trabajo (µM)	Clint (humana) (µL/min/mg)
31.7	47	0.005	23	<12
31.8	25	0.11	16	<12
31.11	39	0.035	20	<12
31.19	50	0.01	24	<12

98



10.7
9/9
101

donde

R⁵ es hidrógeno, alquil C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃; haloalcoxi C₁-C₃; o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, alquil C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃; haloalcoxi C₁-C₃; o halógeno;

R⁷ es hidrógeno, fluoro o alquil C₁-C₃;

R⁸ es hidrógeno, fluoro o alquil C₁-C₃;

R⁹ es hidrógeno o alquil C₁-C₃;

así como sales, hidratos, isoformas, tautómeros y/o enantiómeros del mismo

farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es halógeno o ciano.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es cloro.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es fluoro.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es metil.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es ciano.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R² es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R³ es hidrógeno o fluoro.

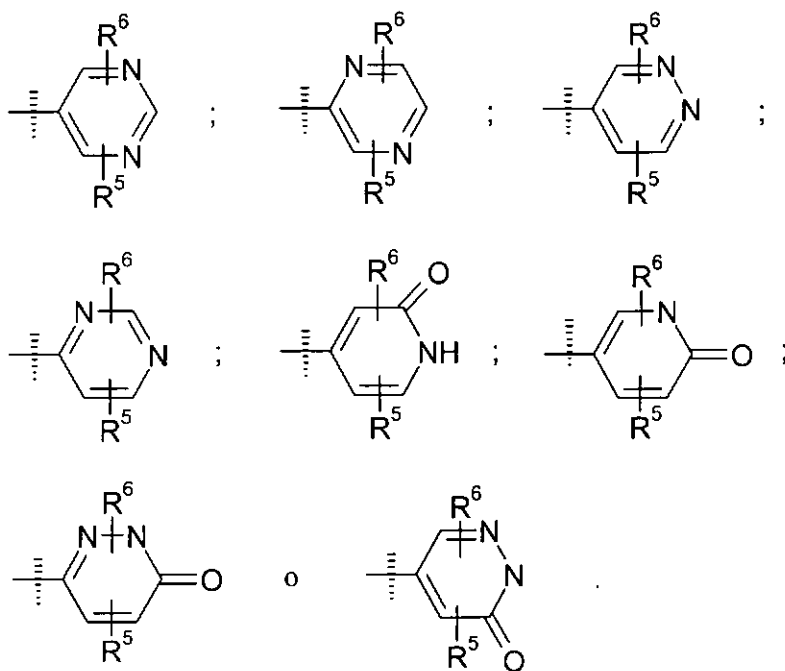
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R⁴ es alquil C₁-C₂.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde R⁴ es metil.

104

103
100
102

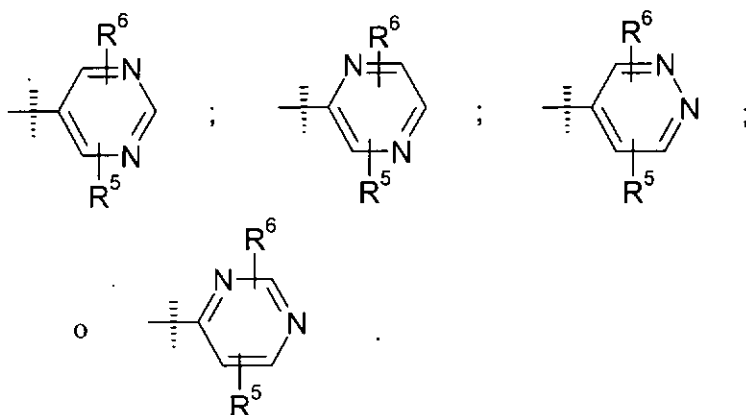
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R^5 es hidrógeno, alquil C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 .
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde R^6 es hidrógeno, alquil C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 .
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde R^7 es hidrógeno o fluoro.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde Y es un enlace.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde Y es C.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde Z es



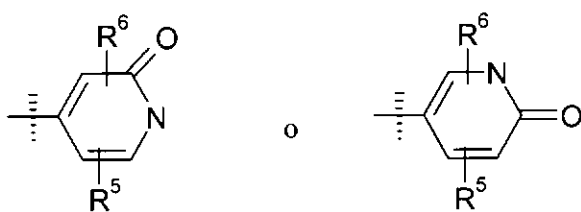
402

104
103

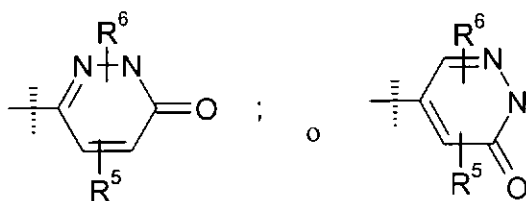
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde Z es



18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde Z es



19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde Z es



20. Un compuesto seleccionado de

4-(5-{2-[5-(3-cloro fenil)isoxazol-3-il]piperidin-1-il}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2,6-dimetoxipirimidina;

3-{3-[(R)-1-(4-Metil-5-pirimidin-5-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-isoxazol-5-il}-benzonitrilo;

3-{5-[(R)-1-(4-Metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-tetrazol-2-il}-benzonitrilo;

3-{3-[(R)-1-(4-Metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-2-il]-isoxazol-5-il}-benzonitrilo;

103

105
104

- 5-(5-((R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirimidina;
- 4-(5-((R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 5 5-(5-((R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 4-(5-((R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridazina;
- (+/-) 5-(5-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirimidina;
- 10 2-(5-((S)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirazina;
- 4-(5-((R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 15 (S)-3-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-4-(4-metil-5-pirazin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-morfolina;
- 4-(5-((R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
- 4-(5-((R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
- 20 6-(5-((R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 5-(5-((R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona;
- 25 5-(5-((R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona;
- 6-(5-((R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
- 1-Metil-4-{4-metil-5-[(R)-2-(5-m-tolilisoxazol-3-il) pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
- 30 5-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-2H-piridazin-3-ona;

Adt

106
107
105

- 4-(5-((R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
2-Metil-5-{4-metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-2H-piridazin-3-ona;
5 4-(5-((R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,6-dimetil-1H-piridin-2-ona;
4-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-1H-piridin-2-ona;
6-{4-Metil-5-[(R)-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-3H-pirimidin-4-ona;
10 4-(5-((R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridazina;
5-(5-((R)-2-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
15 5-(5-((R)-2-[5-(3-Fluorofenil)isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona;
6-(5-((R)-2-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3H-pirimidin-4-one;
6-(5-((R)-2-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona
20 5-(5-((R)-2-[5-(2,5-Difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona;
6-(5-((R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3H-pirimidin-4-ona;
25 4-(5-((R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
5-(5-((R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona;
4-(5-((R)-2-[5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidin-1-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona; y
30 así como sales, hidratos, isoformas, tautómeros y/o enantiómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

408

103
104
106

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para su uso en terapia.
- 5 22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 como un ingrediente activo, junto con un portador farmacológica y farmacéuticamente aceptable.
- 10 23. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero óptico del mismo, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.
- 15 24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero óptico del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de reflujo gastroesofágico.
- 20 25. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero óptico del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del dolor.
- 25 26. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero óptico del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la ansiedad.
- 30 27. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero óptico del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del síndrome del intestino irritable (IBS).

426

106
105
107

28. Un método para la inhibición de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 es administrada a un sujeto que necesita tal inhibición.
- 5 29. Un método para el tratamiento o prevención de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 es administrada a un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención.
- 10 30. Un método para el tratamiento o prevención del dolor, donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 es administrada a un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención.
- 15 31. Un método para el tratamiento o prevención de la ansiedad, donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 es administrada a un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención.
- 20 32. Un método para el tratamiento o prevención del síndrome del intestino irritable (IBS), donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 es administrada a un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención.
- 25 33. Una combinación que comprende (i) al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y (ii) al menos un agente inhibidor de la secreción de ácido.
- 30 34. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 33 donde el agente inhibidor de la secreción de ácido es seleccionado de cimetidina, ranitidina, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o leminoprazol.
35. Un compuesto seleccionado de

107

106
106
108

- tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- 3-((R)-3-Pirrolidin-2-il-isoxazol-5-il)-benzonitrilo;
- 3-((R)-5-Pirrolidin-2-il-tetrazol-2-il)-benzonitrilo;
- 5 2-(3-Cloro-fenil)-5-(R)-pirrolidin-2-il-2H-tetrazol;
- metilamida del ácido (R)-2-[5-(3-Ciano-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
- metilamida del ácido (R)-2-[2-(3-Ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
- 10 metilamida del ácido (R)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
- Metil éster del ácido (R)-2-[5-(3-ciano-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
- Metil éster del ácido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-
- 15 pirrolidina-1-carboximidotioico;
- metil éster del ácido (R)-2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
- Metil éster del ácido (R)-2-[2-(3-bromo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- 20 tert-Butil éster del ácido (R)-2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- tert-Butil éster del ácido (R)-2-[2-(3-ciano-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
- metil éster del ácido (R)-N-Metil-2-(5-m-tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidina-1-
- 25 carboximidotioico;
- Metil éster del ácido (R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
- metilamida del ácido (R)-2-(5-m-Tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidina-1-carbotioico;
- metilamida del ácido (R)-2-[5-(3-Fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-
- 30 carbotioico;
- 5-(3-Fluoro-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol;
- 3-(R)-Pirrolidin-2-il-5-m-tolil-isoxazol;

APB

110
102
109

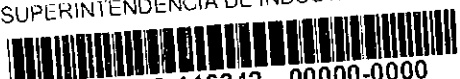
- tert-Butil éster del ácido (R)-2-(5-m-Tolil-isoxazol-3-il)-pirrolidina-1-carboxílico;
tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
Hidrazida del ácido 2,6-Dimetoxi-pirimidina-4-carboxílico;
5 tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
tert-Butil éster del ácido (R)-2-[5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico;
10 5-(2,5-Difluoro-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol;
5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol;
5-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-3-(R)-pirrolidin-2-il-isoxazol;
Metilamida del ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
15 Metilamida del ácido (R)-2-[5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
Metilamida del ácido (R)-2-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-pirrolidina-1-carbotioico;
20 Metil éster del ácido (R)-2-[5-(2,5-difluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
Metil éster del ácido (R)-2-[5-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
Metil éster del ácido (R)-2-[5-(2-fluoro-5-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-N-metil-pirrolidina-1-carboximidotioico;
25 Hidrazida del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico;
Hidrazida del ácido 1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
Hidrazida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridina-2-carboxílico;
Etil éster del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico;
30 Metil éster del ácido 1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico;
Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(2,5-difluoro-fenil) acético;
Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(5-cloro-2-fluoro-fenil) acético;

109

116
100
110

- Etil éster del ácido 2,2,2-tricloro-1-(2-fluoro-5-metil-fenil)acético;
2-(2,2-Dicloro-vinil)-1,4-difluoro-benceno;
4-Cloro-2-(2,2-dicloro-vinil)-1-fluoro-benceno;
2-(2,2-Dicloro-vinil)-1-fluoro-4-metil-benceno;
5 2-Etínil-1,4-difluoro-benceno; y
2-Etínil-1-fluoro-4-metil-benceno.

110



No. 08-116342- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 18:17:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

112
409
111

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 16
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Oct-30-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

112
113
112

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 116342
	Solicitud internacional	PCT/US2007/067367
	Fecha inicio fase nacional	05/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16070

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

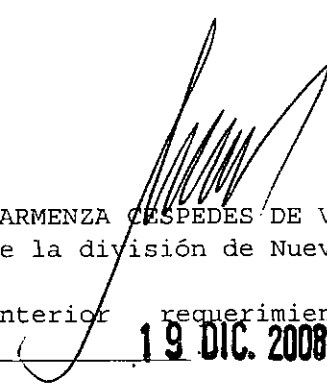
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

114
113

Radicación No.: 8 116342


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 DIC. 2008
adpall

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56066

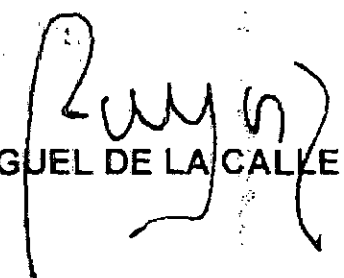
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 08-116342

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de ASTRAZENECA AB, y al doctor Tito Noé Parra Murillo, en su calidad de apoderado del LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO LAFRANCOL S.A., sociedad opositora, o a quienes hagan sus veces, entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., el 26 Sep 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Doctor
TITO NOÉ PARRA MURILLO
tparra@lafrancol.com; msalazar@lafrancol.com

Elaboró: Juan Carlos Chaparro Velez
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernández

Página 3 de 3

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 182876196

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel: 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Se notifica que la Resolución 56066 de fecha 26/09/2012 fue notificado mediante pagina web FI número 439 dado el 02/10/2012 y designado el 02/11/2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EL SECRETARIO GENERAL

240
114