



No. 13-205224- -00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:45:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

TÍTULO **"DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN-3-ONA"**

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

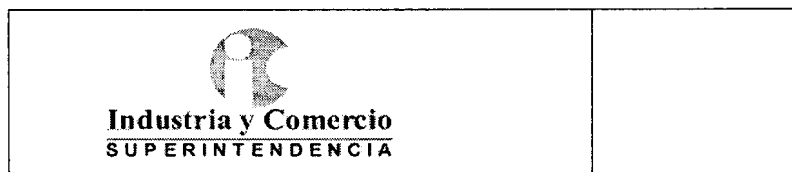
71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **29 AGO 2013**

(FORMA P 10)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-205224-00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:45:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/057336	Fecha 23/04/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/146552 A1	Fecha 01/11/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN-3-ONA"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 401/04			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4.	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	JAESCHKE	Georg	Alemania
2.	JOLIDON	Synese	Suiza
3.	LINDEMANN	Lothar	Alemania
4.	RICCI	Antonio	Italia
5.	RUEHER	Daniel	Suiza
6.	STADLER	Heinz	Suiza
7.	VIEIRA	Eric	Suiza
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza		Basilea	1. Lerchenstrasse 76, CH-4059, Basilea, Suiza.
Suiza		Blauen	2. Stutzhalde, CH-4223, Blauen, Suiza.
Suiza		Basilea	3. Jungstrasse 44, CH-4056, Basilea, Suiza.
Suiza		Birsfelden	4. Hauptstrasse 54, CH-4127 Birsfelden, Suiza.
Francia		Raedersdorf	5. 14, rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf, Francia.
Suiza		Basilea	6. Dornacherstrasse 154, CH-4053, Basilea, Suiza.
Suiza		Frenkendorf	7. Lindenstrasse 9, CH-4402, Frenkendorf, Suiza.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

26

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	11163708.8	11/04/26
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-0070137	Fecha: 15-07-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 43		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del invento al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

VER ANEXO CD

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 13 / 08 / 24 / AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13 - 205 224	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones:
Folio 3 C.D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0070137
		Bogotá D.C., Julio 15 de 2013 - 11:44:39

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292894	15/07/2013	12.416.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-205224- -00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:45:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

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

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

, Julio 15 de 2013 - 11:44:43



No. 13-205224-00000-0000

Fecha: 2013-08-29 15:45:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

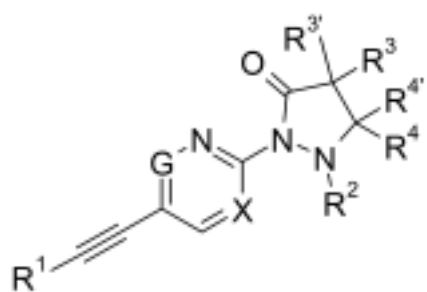
(Art. 119 Decisión 486/00)

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

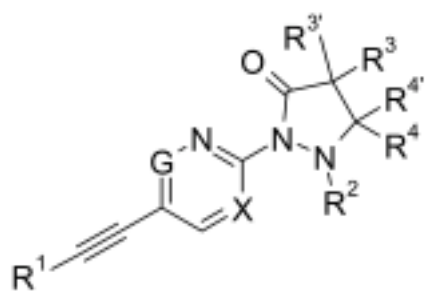
ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

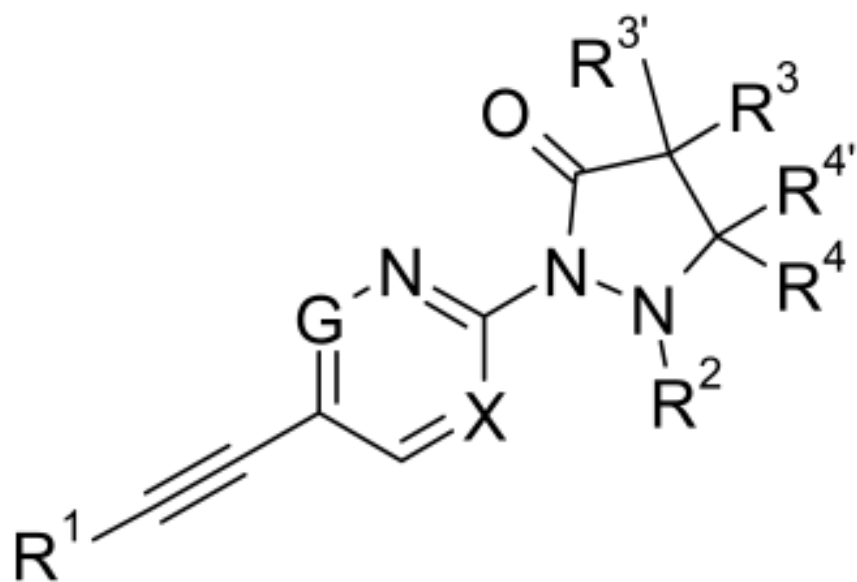
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



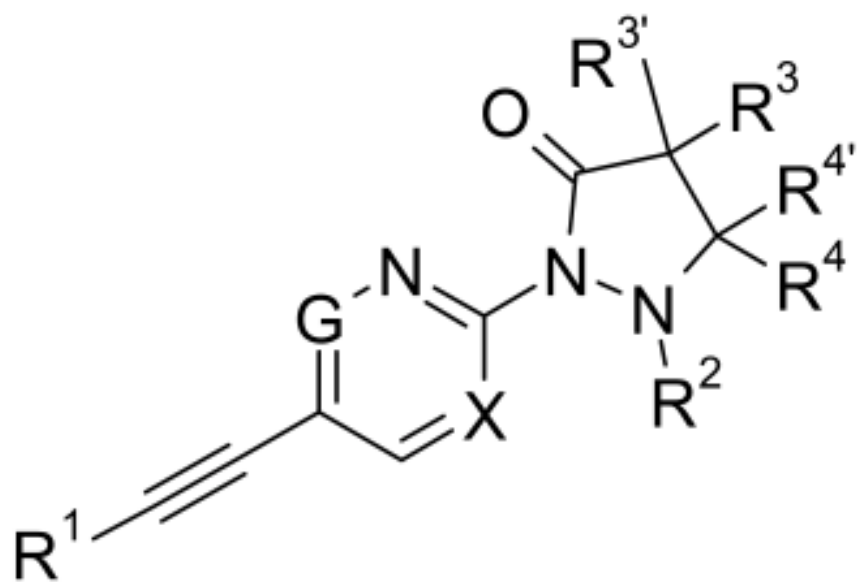
I



I



I

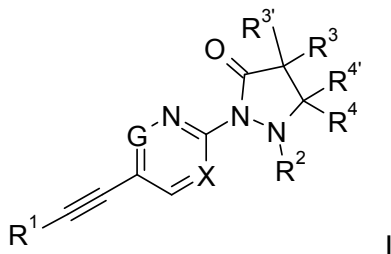


I

DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN-3-ONA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



5 en la que:

X es N o CH;

G es N o CH;

con la condición de que como máximo uno de X y G pueda ser nitrógeno;

R¹ es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo

10 inferior o alcoxi inferior;

R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ puede formar un cicloalquilo C₃-C₆;

R³/R^{3'}/R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF₃;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla ra-
cémica, o a sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros corres-

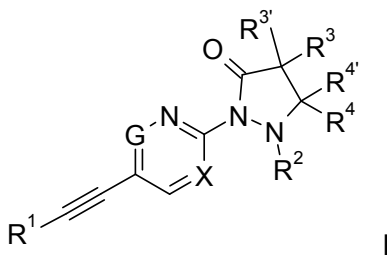
15 pondientes.

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

20 **SECTOR:** Quimica Farmacéutica. Compuestos derivados de pirazolidin-3-ona
como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor del glutamato meta-
botrópico del subtipo 5 (mGluR5), así como las composiciones farmacéuticas que
los comprenden y sus procesos de preparación.

DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN-3-ONA

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



en la que:

5 X es N o CH;

G es N o CH;

con la condición de que como máximo uno de X y G pueda ser nitrógeno;

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

10 R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ puede formar un cicloalquilo C₃-C₆; R³/R³'/R⁴/R⁴' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF₃; o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes.

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

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

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro y desempeña un rol único en un gran número de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber, los receptores ionotrópicos,

está formado por canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores de glutamato metabotrópico (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal y además pertenecen al grupo de receptores asociados con la proteína G.

Actualmente se conocen ocho componentes diferentes de estos mGluR y algunos de ellos tienen además subtipos. En función de su homología de secuencia, mecanismos de transducción de señales y selectividad de agonista, estos ocho receptores pueden subdividirse en los tres subgrupos siguientes:

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

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

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

Los trastornos mediados total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema

nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (Expert Opin. Ther. Patents 12, (12), 2002).

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

15 Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que por sí mismos no activan directamente a los receptores, pero potencian de forma acusada las respuestas estimuladas por los agonistas y aumentan la potencia y la eficacia máxima. La fijación de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista de sitio de glutamato en su sitio de fijación N-terminal extracelular. La modulación
20 alostérica positiva es, pues, un mecanismo atractivo para intensificar la activación del receptor fisiológico apropiado. Hay escasez de moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 carecen normalmente de una solubilidad acuosa satisfactoria y presentan una biodisponibilidad oral pobre. Sigue habiendo, pues, demanda de compuestos que
25 superen estos inconvenientes y que proporcionen de modo eficaz moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5.

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

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

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a los procesos para su obtención así como a su utilización para el tratamiento o la prevención de trastornos, en relación con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5, como son la esquizofre-
10 nia, la esclerosis tuberosa, el conocimiento, y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I.

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

15 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior” indica un grupo hidrocarburo saturado, es decir alifático, que incluye una cadena carbonada lineal o ramificada de 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

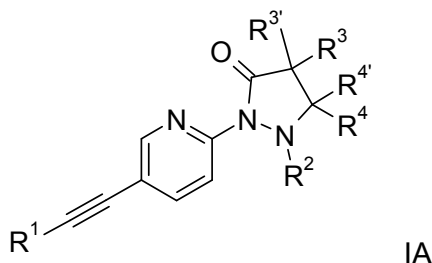
El término “alcoxi” indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo inferior ya
20 definido antes.

El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo.

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

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

IA



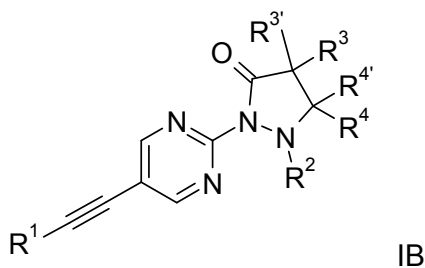
en la que:

- 5 R^1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R^4 puede formar un cicloalquilo C_3-C_6 ;
- $R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF_3 ;
- 10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes,
- por ejemplo los compuestos siguientes:
- 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
- (RS)-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
- 15 1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
- 1,5,5-trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
- 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 20 2-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona
- (RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona
- 2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
- 2-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona
- 1-etil-5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona

1-etil-2-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona
(RS)-1-etil-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona o
(RS)-5-metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-trifluormetil-pirazolidin-3-ona.

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

5 IB



en la que:

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

10 R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ puede formar un cicloalquilo C₃-C₆;
R³/R³'/R⁴/R⁴' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF₃;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes,

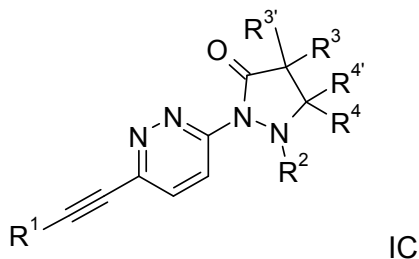
15 por ejemplo los compuestos siguientes:

5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona
(RS)-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-tetrahydro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona
(RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahydro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona
(RS)-1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahydro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona

20 1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona
2-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
2-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona o
2-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona.

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

IC



5 en la que:

X es N o CH;

G es N o CH;

con la condición de que como máximo uno de X y G pueda ser nitrógeno;

R¹ es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo

10 inferior o alcoxi inferior;

R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ forman un cicloalquilo C₃-C₆;

R³/R³'/R⁴/R⁴' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF₃;

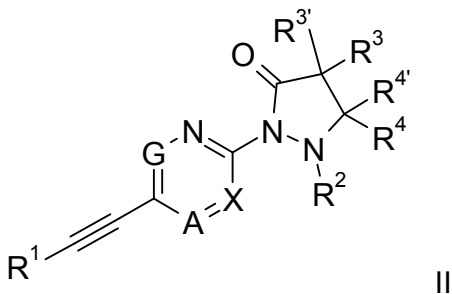
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondien-

15 tes,

por ejemplo el compuesto siguiente:

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

Otra forma de ejecución de la invención son derivados de etinilo de la fórmula II



20

en la que:

X es N o C-R⁵, dicho R⁵ es hidrógeno, metilo o halógeno;

G y A son con independencia N o CH;

con la condición de que como máximo uno de X, G y A pueda ser nitrógeno;

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

R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ puede formar un cicloalquilo C₃-C₆;

R³/R^{3'}/R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, CH₂-alcoxi inferior;

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

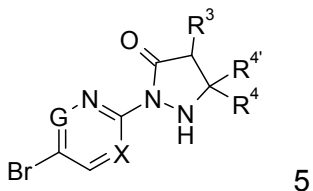
- La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis convergentes o sucesivos. Las síntesis
15 de los compuestos de la invención se representan en el siguiente esquema 1. Los expertos en química orgánica ya conocen los requisitos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

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

critos en las referencias que se citan en la descripción o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de química orgánica.

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

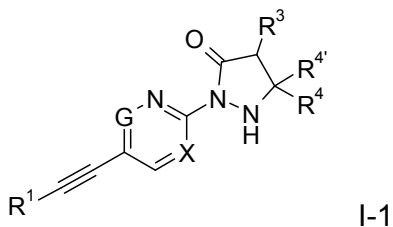
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

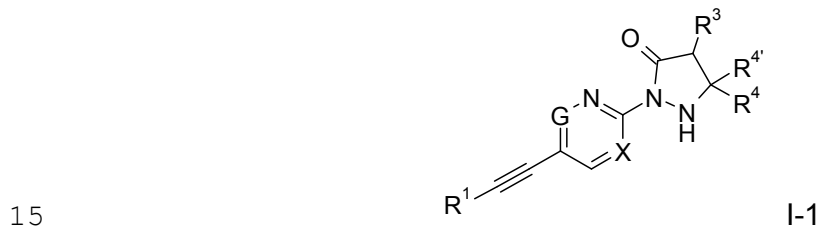


para formar un compuesto de fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados descritos previamente o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

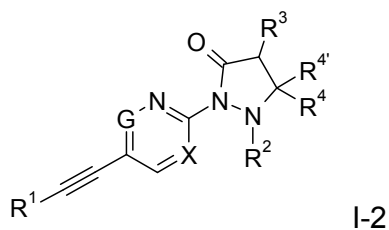


con un compuesto de la fórmula



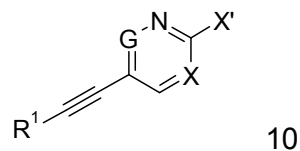
en la que X' es Br o I,

para formar un compuesto de la fórmula



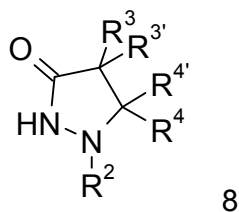
en la que los sustituyentes tienen los significados descritos previamente o

5 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

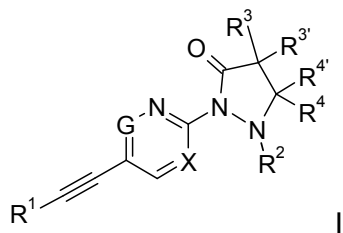


en la que X' es Br, I, F, I,

con un compuesto de la fórmula



10 para formar un compuesto de fórmula

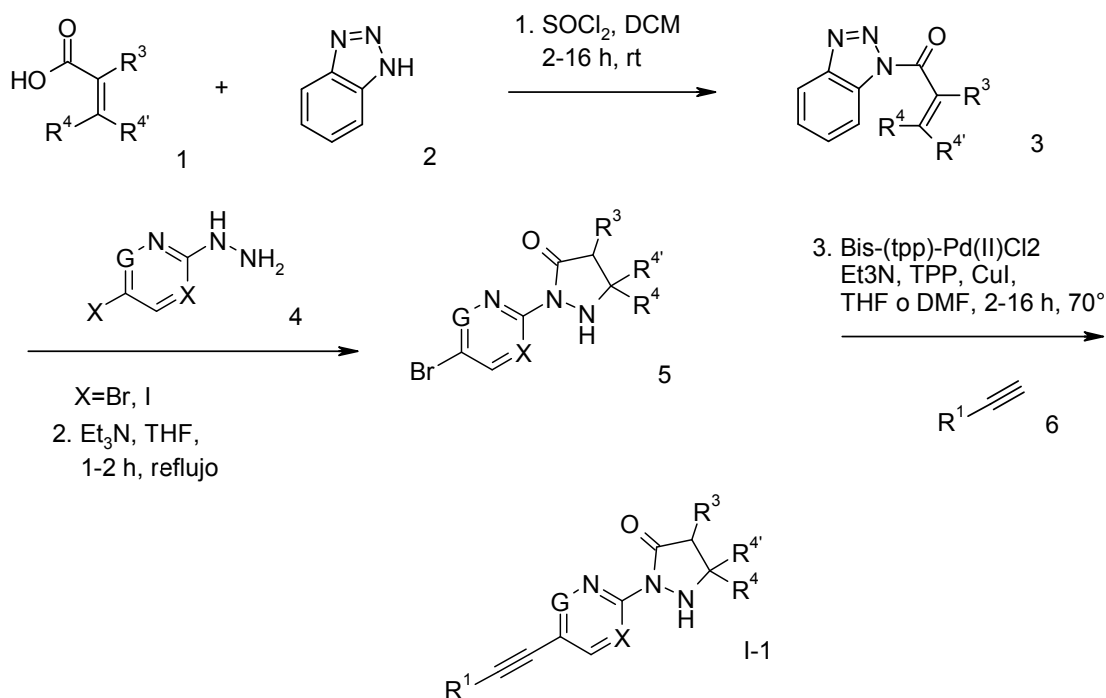


en la que los sustituyentes tienen los significados descritos previamente, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farma-

15 céuticamente aceptables.

La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe seguidamente con más detalle en los esquemas de 1 a 4 y en los ejemplos 1 – 24.

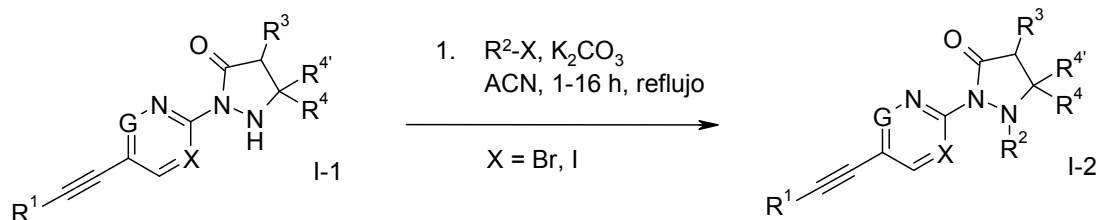
Esquema 1



5

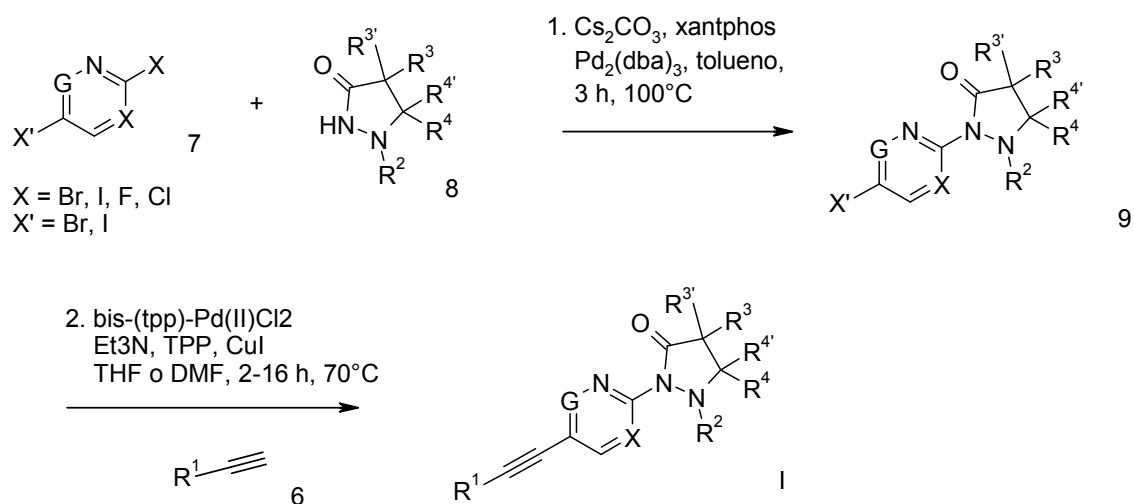
Puede obtenerse un compuesto de etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I-1 por ejemplo por reacción de un ácido α - β -insaturado 1 apropiado con benzotriazol 2 en presencia de un agente clorante, por ejemplo el SOCl_2 , en un disolvente de tipo diclorometano, para generar la correspondiente benzotriazol-
 10 amida 3. Por reacción de la benzotriazol-amida 3 con un derivado 5-yodo- o 5-bromo-2-hidrazino-heterocíclico 4 en presencia de una base del tipo trietilamina, en un disolvente de tipo THF, se obtienen los correspondientes derivados de pirazolidin-3-ona 5. Por condensación de Sonogashira de los derivados de pirazolidin-3-ona 5 con un arilacetileno 6 oportunamente sustituidos se obtienen los com-
 15 puestos de etinilo deseados, de la fórmula general I-1 (esquema 1).

Esquema 2



Puede obtenerse un compuesto de etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I-2 por ejemplo por reacción de un compuesto etinilo de la fórmula general I-1 con un agente alquilante sustituido adecuadamente, en presencia de una base del tipo K_2CO_3 , en un disolvente de tipo acetonitrilo (ACN), formándose los compuestos etinilo deseados, de la fórmula general I-2 (esquema 2).

Esquema 3



10

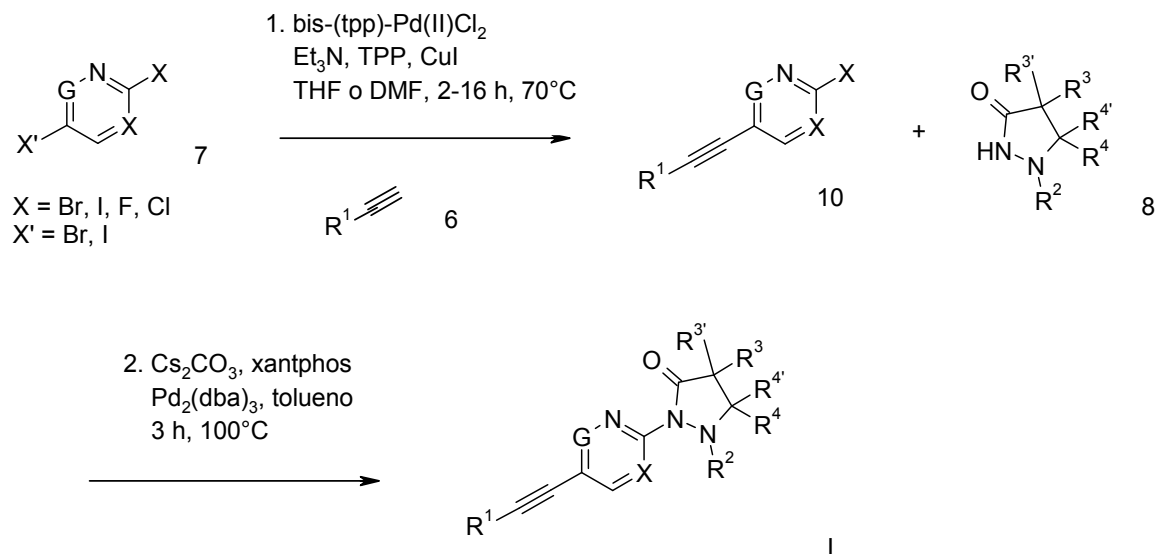
Puede obtenerse un compuesto etinilo de la fórmula I por sustitución de un derivado heterocíclico apropiado 7, disustituido por halógeno en posición para, por ejemplo la 2-bromo-5-yodopiridina, 5-yodo-2-fluor-piridina, 5-yodo-2-bromopirimidina, 2-cloro-5-yodopiridazina o 2-bromo-5-yodo-pirazina o similares y una pirazolidin-3-ona apropiada 8, en presencia de una base del tipo carbonato de cesio ($X=Cl, F$), o aplicando condiciones de condensación catalizada con paladio ($X=Br, I$) con ligandos apropiados, por ejemplo el Xantphos y $Pd_2(dba)_3$, en un disolvente de tipo tolueno, formándose los correspondientes derivados de 2-

heteroaril-pirazolidin-3-ona 9. Por condensación de Sonogashira del compuesto 9 con un arilacetileno 6 sustituidos de modo adecuado se obtienen los compuestos etinilo deseados de la fórmula general I (esquema 3).

Hablando en términos generales, el orden de los pasos realizados para sintetizar los compuestos de las fórmulas I-1, I-2 o I puede modificarse en ciertos casos, por ejemplo realizando en primer lugar la condensación de Sonogashira para formar un derivado aril- o heteroaril-etinilo adecuadamente sustituidos 10 y después efectuando la reacción con pirazolidin-3-ona 8 aplicando procedimientos similares a los descritos en los esquemas de 1 a 3 (esquema 4).

10

Esquema 4



Ensayo biológico y datos obtenidos

Ensayo de movilización intracelular del Ca²⁺

15

Se genera una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada de modo estable con un cDNA que codifica la receptor mGlu5a humano; para el trabajo con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu5 se elige una línea celular de niveles de expresión de receptor bajos y actividad baja de receptor constitutivo, para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la actividad de los PAM. Se cultivan las células con arreglo a métodos estándar (Freshney, 2000) en

20

un medio del tipo Dulbecco's Modified Eagle Medium de alto contenido de glucosa, suplementado con 1 mM glutamina, 10% (vol./vol.) de suero bovino inactivado térmicamente, penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blasticidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

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

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

es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas de la EC₅₀ (concentración en la que se logra una estimulación semimáxima) se calculan el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturada de L-glutamato.

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

En la siguiente tabla se recogen los compuestos obtenidos 1-24 con los correspondientes resultados (EC₅₀ en nM).

Los compuestos de los ejemplos 18 y 20-22 se han ensayado en receptores mGluR5 humanos aplicando el método siguiente:

Para los ensayos de fijación se transfecta de modo transitorio el cDNA, que codifica al receptor mGlu5a humano, en células EBNA aplicando el procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15, 1-13, 1998]. Se almacenan los materiales homogeneizados de membranas celulares a -80°C hasta el día del ensayo, entonces se descongelan y se suspenden de nuevo y se someten al Polytron en un tampón de fijación Tris-HCl 15 mM, NaCl 120 mM, KCl 100 mM, CaCl₂ 25 mM, MgCl₂ 25 mM de pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 20 µg de proteína/hoyo.

Se determinan las isotermas de saturación por adición de doce concentraciones de MPEP[H³] (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) a 4°C durante 1 h. Se realizan los ensayos de competición para una concentración fija de MPEP[H³] (2nM) y se evalúan los valores de la IC₅₀ de los com-

puestos ensayados empleado 11 concentraciones (0,3-10,000 nM). Las incubaciones se realizan a 4°C durante 1 h.

Al final de la incubación se filtran las membranas en un filtro del tipo Unifilter (microplaca de 96 hoyos blancos con filtro GF/C incorporado, preincubada durante 1 h con un 0,1% de PEI en tampón de lavado, Packard BioScience, Meriden, CT) con un colector de tipo Filtermate 96 (Packard BioScience) y se lavan 3 veces con tampón frío Tris-HCl 50 mM, de pH 7,4. Se determina la fijación no específica en presencia de MPEP 10 µM. Se mide la radiactividad sobre el filtro (3 min) con un contador de centelleo para microplacas Packard Top-count con corrección de atenuación después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 20 min.

Para los ensayos funcionales se realizan las mediciones del ion $[Ca^{2+}]$ con arreglo al método descrito por Porter y col. [Br. J. Pharmacol. 128, 13-20, 1999] en receptores de mGlu5a recombinantes humanos en células HEK-293. Se tiñen las células con Fluo 4-AM (suministrado por FLUKA, concentración final = 0,2 µM). Las mediciones del $[Ca^{2+}]$ se realizan utilizando un lector fluorimétrico de placas de imagen (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, EE.UU.). La evaluación del antagonista se realiza después de una preincubación de 5 min con los compuestos de ensayo y posterior adición de la cantidad submáxima de antagonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustan con una ecuación lógica de cuatro parámetros, obteniéndose las IC_{50} , y el coeficiente de Hill empleando un programa informático de ajuste de la curva, iterativo, no lineal (Xcel fit).

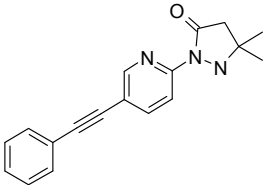
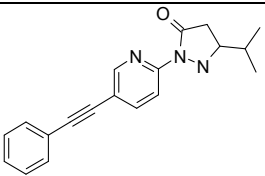
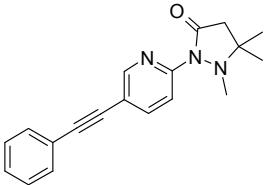
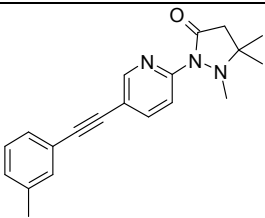
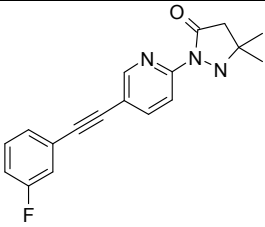
Para los ensayos de fijación se indican los valores K_i de los compuestos ensayados. El valor K_i se define mediante la fórmula siguiente:

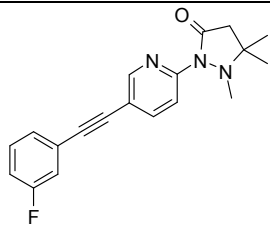
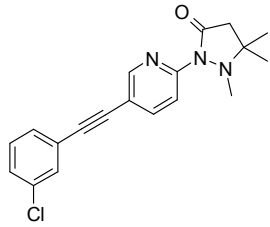
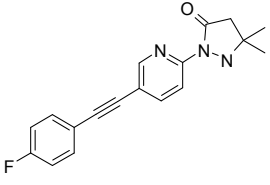
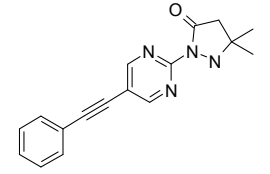
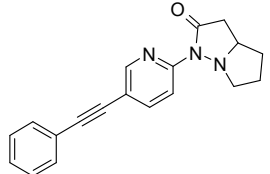
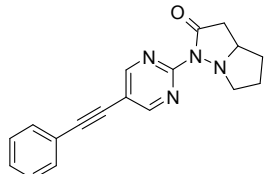
$$K_i = IC_{50} / [1 + L / K_d]$$

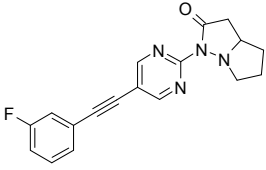
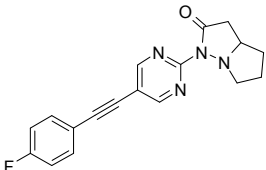
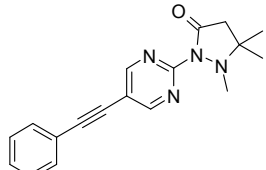
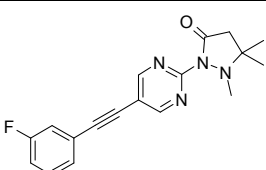
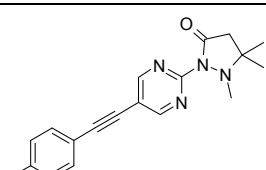
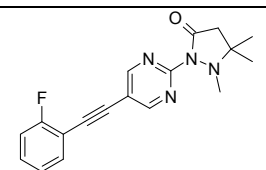
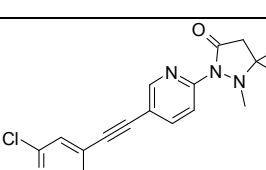
en la que los valores IC_{50} son aquellas concentraciones de los compuestos ensayados que causan una inhibición del 50 % del radioligando competidor

(MPEP[H³]). L es la concentración de radioligando empleada para el ensayo de fijación y el valor K_d del radioligando se determina empíricamente para cada una de las partidas de membranas que se preparan.

Lista de ejemplos

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PA M	Ef. (%)
1		5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	7	60
2		(RS)-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	24	73
3		1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	30	96
4		1,5,5-trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona	72	72
5		2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona	13	31

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PA M	Ef. (%)
6		2-[5-(3-fluor-pheniletinil)- piridin-2-il]-1,5,5-trimetil- pirazolidin-3-ona	36	109
7		2-[5-(3-cloro-pheniletinil)- piridin-2-il]-1,5,5-trimetil- pirazolidin-3-ona	90	55
8		2-[5-(4-fluor-pheniletinil)- piridin-2-il]-5,5-dimetil- pirazolidin-3-ona	13	38
9		5,5-dimetil-2-(5-feniletinil)- pirimidin-2-il)-pirazolidin-3- ona	46	39
10		(RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2- il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]- pirazol-2-ona	35	73
11		(RS)-1-(5-feniletinil-pirimidin- 2-il)-tetrahidro-pirrolo[1,2-b]- pirazol-2-ona	60	55

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PA M	Ef. (%)
12		(RS)-1-[5-(3-fluor-phenyletínil)- pirimidín-2-il]-tetrahidro- pirrólo[1,2-b]pirazol-2-ona	22	59
13		(RS)-1-[5-(4-fluor-phenyletínil)- pirimidín-2-il]-tetrahidro- pirrólo[1,2-b]pirazol-2-ona	41	58
14		1,5,5-trimetil-2-(5-feniletínil)- pirimidín-2-il)-pirazolidín-3- ona	33	66
15		2-[5-(3-fluor-phenyletínil)- pirimidín-2-il]-1,5,5-trimetil- pirazolidín-3-ona	34	61
16		2-[5-(4-fluor-phenyletínil)- pirimidín-2-il]-1,5,5-trimetil- pirazolidín-3-ona	56	69
17		2-[5-(2,5-difluor-phenyletínil)- pirimidín-2-il]-1,5,5-trimetil- pirazolidín-3-ona	35	47
18		2-[5-(2-cloro-piridín-4-iletínil)- piridín-2-il]-1,5,5-trimetil- pirazolidín-3-ona	mGluR5 humano Ki [nM] = 103 nM	

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) mGlu5PA M	Ef. (%)
19		2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)- piridazin-3-il]-5,5-dimetil- pirazolidin-3-ona	86	86
20		2-[5-(2,5-difluor-feniletinil)- piridin-2-il]-5,5-dimetil- pirazolidin-3-ona	mGluR5 humano Ki [nM] = 69,7 nM pKi = 7,157	
21		1-etil-5,5-dimetil-2-(5-fenil- etinil-piridin-2-il)-pirazolidin- 3-ona	mGluR5 humano Ki [nM] = 53,5 nM pKi = 7,272	
22		1-etil-2-[5-(4-fluor-feniletinil)- piridin-2-il]-5,5-dimetil- pirazolidin-3-ona	mGluR5 humano Ki [nM] = 54,3 nM pKi = 7,266	
23		(RS)-1-etil-5-isopropil-2-(5- feniletinil-piridin-2-il)- pirazolidin-3-ona	106	46
24		(RS)-5-metil-2-(5-feniletinil- piridin-2-il)-5-trifluormetil- pirazolidin-3-ona	71	92

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

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéu-
10 camente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las
15 grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa es posible que, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda, no se requiera el uso de vehículo. Los vehículos apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo
20 los alcoholes, polioles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para la soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de la fórmula (I) solubles en agua, pero en general no son necesarios. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

25 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agen-

tes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente activas.

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

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

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

Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención

Ejemplo A

De manera convencional se fabrican tabletas de la composición siguiente:

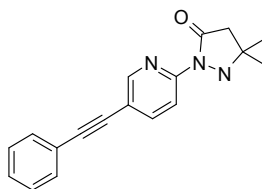
	<u>mg/tableta</u>
ingrediente activo	100
lactosa pulverizada	95
almidón de maíz blanco	35

polivinilpirrolidona	8
carboximetil-almidón sódico	10
estearato magnésico	2
peso de la tableta:	250

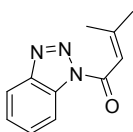
5 Sección experimental

Ejemplo 1

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



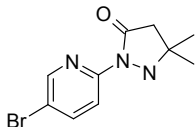
Paso 1: 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona



10

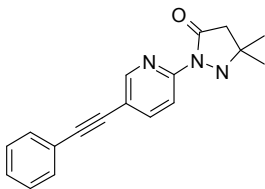
Se disuelve el 1H-benzotriazol (2,14 g, 18,0 mmoles, 4 equiv.) en dicloro-
metano (25 ml) y se le añade a temperatura ambiente el cloruro de tionilo (330 µl,
4,5 mmoles, 1 equiv.). Se le añaden (450 mg, 4,5 mmoles) del ácido 3-metil-but-2-
enoico [CAS 541-47-9] y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2
15 horas. Se filtra la suspensión y se extrae el líquido filtrado una vez con una solu-
ción 2N de NaOH y dos veces con diclorometano. Se reúnen los extractos orgáni-
cos, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el pro-
ducto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo
con un gradiente de acetato de etilo:ciclohexano de 0:100 a 50:50. Se obtiene la
20 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona deseada (810 mg, rendimiento = 90 %)
en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 202,1 (M+H⁺).

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



Se disuelven juntos (400 mg, 2,0 mmoles) de la 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona (ejemplo 1, paso 1), la (5-bromo-piridin-2-il)-hidrazina (410 mg, 2,2 mmoles, 1,1 equiv.) y la Et₃N (1,95 ml, 14,0 mmoles, 7 equiv.) en THF (2 ml) y se
5 agita a la temperatura de reflujo durante 90 minutos. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de Na₂CO₃ y dos veces con acetato de etilo. Se extraen los extractos orgánicos con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato
10 de etilo:ciclohexano de 0:100 a 50:50. Se obtiene la 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona deseada (230 mg, rendimiento = 43 %) en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 270,2/272,2 (M+H⁺).

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



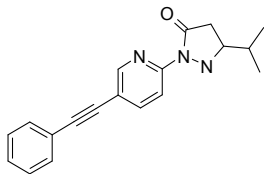
15 Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (27 mg, 39 μmoles, 0,05 equiv.) en 2 ml THF. Se les añaden a temperatura ambiente (210 mg, 770 μmoles) de la 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 1, paso 2) y fenilacetileno (130 mg, 1,24 mmoles, 1,6 equiv.). Se les añaden la trietilamina (325 μl, 2,33 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (6 mg, 23,3 μmoles, 0,03
20 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (4 mg, 23,3 μmoles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 65°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en la parte superior de la columna de gel

de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona deseada (102 mg, rendimiento = 45 %) en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 292,1$ ($M+H^+$).

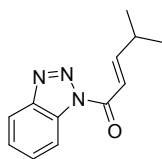
5

Ejemplo 2

(RS)-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



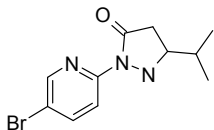
Paso 1: (E/Z)-1-benzotriazol-1-il-4-metil-pent-2-en-1-ona



10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro, EM: $m/e = 215$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 4-metil-pent-2-enoico [CAS 10321-71-8] y de 1H-benzotriazol.

Paso 2: (RS)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-isopropil-pirazolidin-3-ona

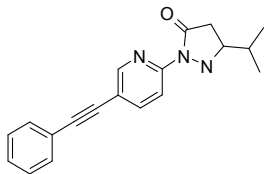


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: $m/e = 284,0/286,0$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (E/Z)-1-benzotriazol-1-il-4-metil-pent-2-en-1-ona (ejemplo 2, paso 1) y (5-bromo-piridin-2-il)-hidrazina.

20

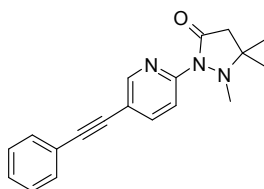
Paso 3: (RS)-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



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

Ejemplo 3

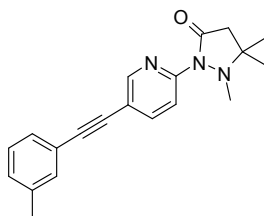
1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



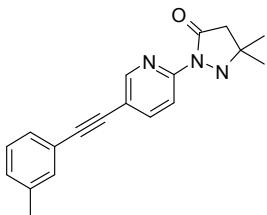
Se disuelven (35 mg, 120 μ moles) de la 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona (ejemplo 1, paso 4) en ACN (2 ml). Se les añade el K_2CO_3 (33 mg, 240 μ moles, 2 equiv.) y el yodometano (22 mg, 156 μ moles, 1,3 equiv.) y se agita la mezcla a 80°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae con agua y dos veces con acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna en fase inversa. Se obtiene la 1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona deseada (18 mg, rendimiento = 49 %) en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 306,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 4

1,5,5-trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona

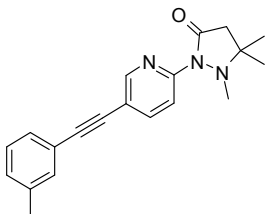


Paso 1: 5,5-dimetil-2-(5-m-toliletilnil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM: m/e = 306,2 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 1, paso 2) y m-tolilacetileno.

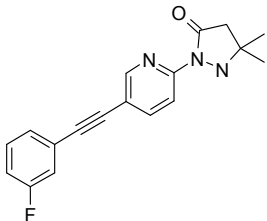
Paso 2: 1,5,5-trimetil-2-(5-m-toliletilnil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 320,2 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3 a partir de la 5,5-dimetil-2-(5-m-toliletilnil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona (ejemplo 4, paso 1).

Ejemplo 5

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



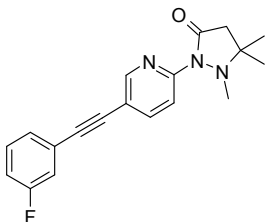
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 310,2 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las

descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 1, paso 2) y 1-etinil-3-fluor-benceno.

Ejemplo 6

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



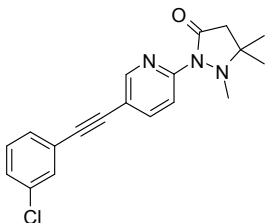
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 324,2 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3 a partir de la 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 5).

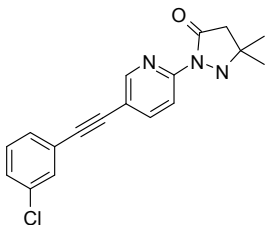
10

Ejemplo 7

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



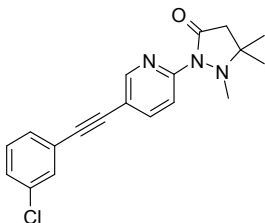
Paso 1: 2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 326,1/328,1 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 1, paso 2) y 1-etinil-3-cloro-benceno.

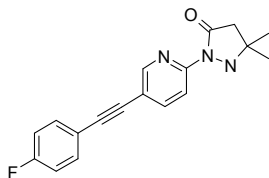
Paso 2: 2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 340,1/342,1 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3 a partir de la 2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 7, paso 1).

Ejemplo 8

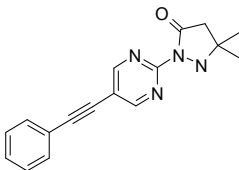
2-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



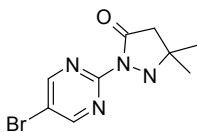
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 310,1 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 1, paso 2) y 1-etinil-4-fluor-benceno.

Ejemplo 9

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

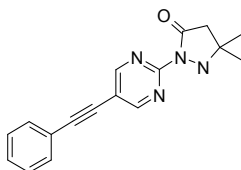


Paso 1: 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 271,2/273,1$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona (ejemplo 1, paso 1) y (5-bromo-pirimidin-2-il)-hidrazina.

5 Paso 2: 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona

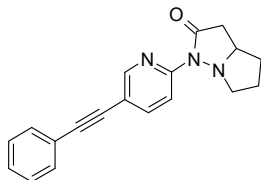


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente gris, EM: $m/e = 293,2$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 9, paso 1) y fenilacetileno.

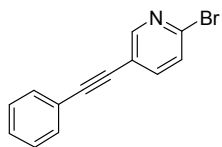
10

Ejemplo 10

(RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahydro-pirrol-[1,2-b]pirazol-2-ona



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

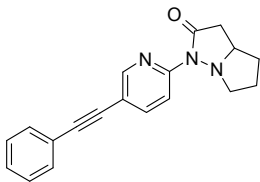


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 258/260$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-bromo-5-yodopiridina y fenilacetileno.

Paso 2: (RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahydro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona

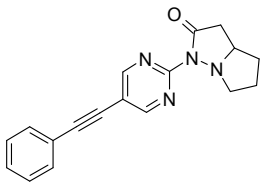
20 ona



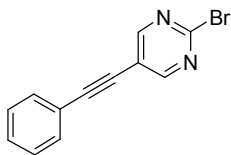
Se disuelven (150 mg, 0,58 mmoles) de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 10, paso 1) en tolueno (2 ml) y en atmósfera de nitrógeno se le añaden la (RS)-tetrahidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona [CAS 1159091-93-6] (73 mg, 0,58 mmoles, 1,0 equiv.), carbonato de cesio (280 mg, 0,87 mmoles, 1,5 equiv.), xantphos [CAS 161265-03-8] (14 mg, 0,02 mmoles, 0,04 equiv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,01 mmoles, 0,02 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante 3 horas. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente la mezcla de tolueno en la parte superior de la columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la (RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahidro-pirrol[1,2-b]-pirazol-2-ona deseada (17 mg, rendimiento = 9 %), en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 304,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 11

(RS)-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona



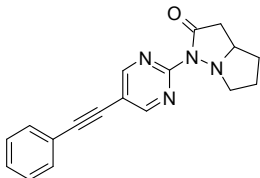
Paso 1: 2-bromo-5-feniletinil-pirimidina



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 259,0/261,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en

el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-bromo-5-yodopirimidina (CAS 905856-70-4) y fenilacetileno.

Paso 2: (RS)-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-tetra-hidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona



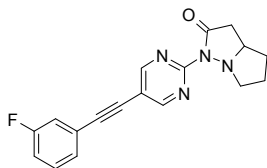
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 305,1 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 10, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 11, paso 1) y la (RS)-tetrahidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona (CAS 1159091-93-6).

10

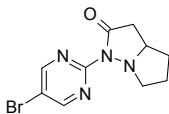
Ejemplo 12

(RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetra-hidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona



Paso 1: (RS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-

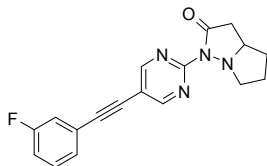
15 ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 283,0/285,0 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 10, paso 2, a partir de la 2-yodo-5-bromopirimidina y (RS)-tetrahidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona (CAS 1159091-93-6).

20

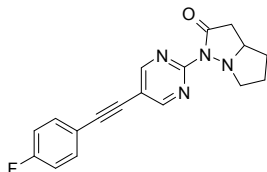
Paso 2: (RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 323,1$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-tetra-hidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona (ejemplo 12, paso 1) y 3-fluorfenilacetileno.

Ejemplo 13

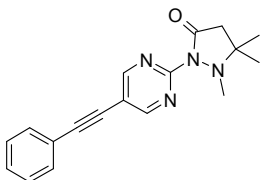
(RS)-1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetra-hidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: $m/e = 323,1$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la (RS)-1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-tetrahidro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona (ejemplo 12, paso 1) y del 4-fluorfenilacetileno.

Ejemplo 14

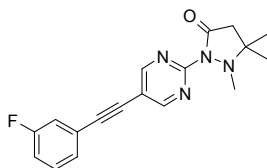
1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona



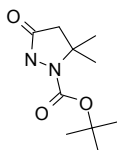
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: $m/e = 307,2$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3 a partir de la 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona (ejemplo 9, paso 2) y el yodometano.

Ejemplo 15

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

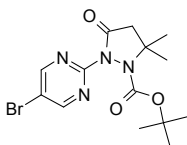


Paso 1: 5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo



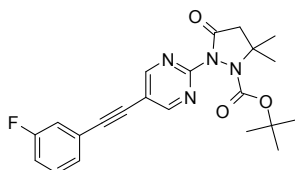
- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 215,2 ($M+H^+$), realizando reacciones químicas similares a las descritas en la bibliografía técnica, Tetrahedron 66, páginas 8992-9008, 2010, a partir de la 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (CAS 24572-33-6).

- 10 Paso 2: 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo



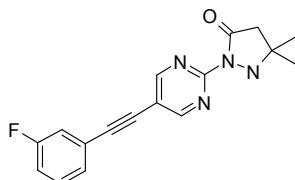
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 371,1/373,0 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 10, paso 2, a partir de la 2-yodo-5-bromopirimidina y 5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 15, paso 1).

Paso 3: 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo



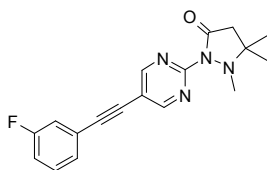
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 411,2 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir del 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 15, paso 2) y 3-fluorfenilacetileno.

5 Paso 4: 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Se disuelven (118 mg, 0,29 mmoles) del 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 15, paso 3) en diclorometano (2 ml), se le añade a temperatura ambiente el TFA (0,55 ml, 7,2
10 mmoles, 25 equiv.) y se agita durante 16 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de Na_2CO_3 y una pequeña cantidad de diclorometano. Se introduce directamente el extracto orgánico en la parte superior de una columna de gel de sílice. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de
15 0:100 a 100:0. Se obtiene la 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona deseada (61 mg, rendimiento = 69 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 311,2 ($M+H^+$).

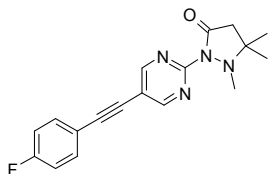
Paso 5: 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



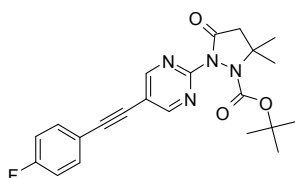
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 325,3 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3 a partir de la 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 15, paso 4) y el yodometano.

Ejemplo 16

2-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-tri-metil-pirazolidin-3-ona

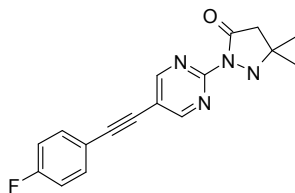


5 Paso 1: 2-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo



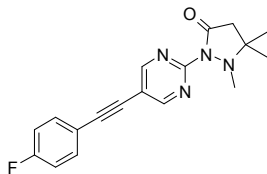
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM:
m/e = 411,2 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en
el ejemplo 1, paso 3, a partir del 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-3-oxo-
10 pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 15, paso 2) y el 4-fluor-
fenilacetileno.

Paso 2: 2-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 311,2 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 15, paso 4, a partir del 2-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-3-oxo-pirazolidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 16, paso 1).

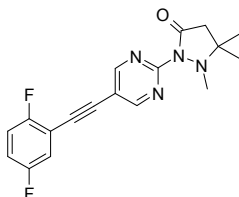
Paso 3: 2-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



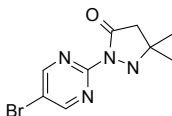
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 325,3$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3 a partir de la 2-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 16, paso 2) e yodometano.

Ejemplo 17

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



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

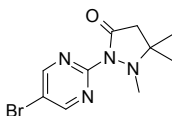


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: $m/e = 271,1/273,1$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 10, paso 2, a partir de la 2-yodo-5-bromopirimidina y la 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (CAS 24572-33-6).

15

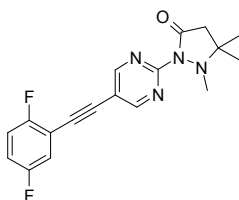
Paso 2: 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: $m/e = 285,0/286,9$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3 a partir de la 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 17, paso 1) y el yodometano.

Paso 3: 2-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona

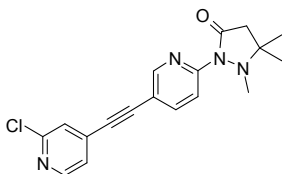


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 343,3 (M+H⁺), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 17, paso 2) y el 2,5-difluor-fenilacetileno (CAS 956386-38-2).

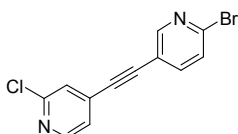
10

Ejemplo 18

2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



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

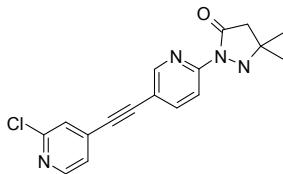


15

Puede obtenerse el compuesto epigrafiado, sólido amarillo, EM: m/e = 293,2/295,2 (M+H⁺), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-bromo-5-yodopiridina y 2-cloro-4-etinil-piridina (CAS 945717-09-9).

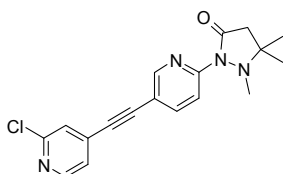
Paso 2: 2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-

20 ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 327,4/329,4 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 10, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-pirimidina (ejemplo 18, paso 1) y 5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (CAS 24572-33-6).

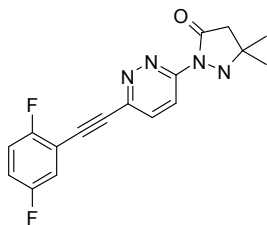
Paso 3: 2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona



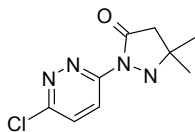
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 341,4/343,3 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3 a partir de la 2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-5,5-di-metil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 18, paso 2) y el yodometano.

Ejemplo 19

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

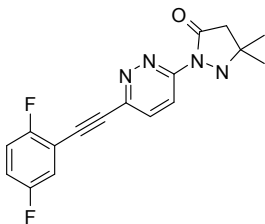


Paso 1: 2-(6-cloro-piridazin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 227,1/229,3 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la 1-benzotriazol-1-il-3-metil-but-2-en-1-ona (ejemplo 1, paso 1) y (6-cloro-piridazin-3-il)-hidrazina (CAS 17284-97-8).

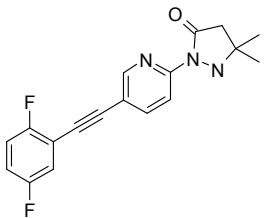
5 Paso 2: 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridazin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 329,2 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-(6-cloro-piridazin-3-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 19, paso 1) y el 2,5-difluorfenilacetileno (CAS 956386-38-2).

Ejemplo 20

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



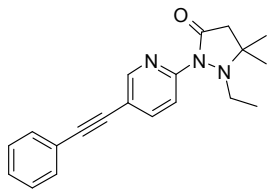
15

Puede obtenerse el compuesto epigrafiado, aceite marrón, EM: m/e = 328,1 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 1, paso 2) y el 2,5-difluorfenilacetileno (CAS 956386-38-2).

20

Ejemplo 21

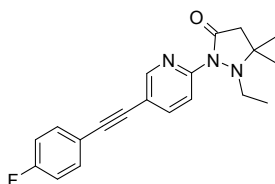
1-etil-5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



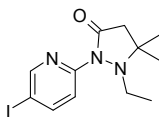
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 320,4 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 10, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 10, paso 1) y 1-etil-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (CAS 26485-97-2).

Ejemplo 22

1-etil-2-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Paso 1: 1-etil-2-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona

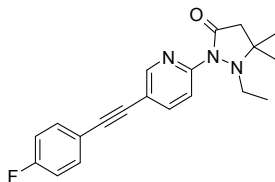


10

Se disuelven (200 mg, 0,90 mmoles) de la 2-fluor-5-yodopiridina en tolueno (1 ml) y en atmósfera de nitrógeno se les añaden la 1-etil-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona [CAS 26485-97-2] (128 mg, 0,90 mmoles, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (440 mg, 1,35 mmoles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente la mezcla de tolueno en la parte superior de la columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 50:50. Se obtiene la 1-etil-2-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona deseada (88 mg, rendimiento = 28 %) en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 346,3 ($M+H^+$).

20

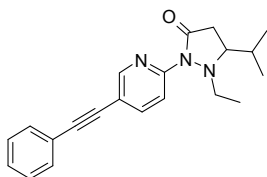
Paso 2: 1-etil-2-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 338,4 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 3, a partir de la 1-etil-2-(5-yodo-piridin-2-il)-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 22, paso 1) y el 4-fluorfenil-acetileno.

Ejemplo 23

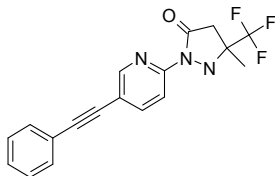
(RS)-1-etil-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona



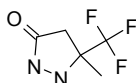
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 334,4 ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 10, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 10, paso 1) y (RS)-1-etil-5-isopropil-pirazolidin-3-ona (CAS 1185083-91-3).

Ejemplo 24

(RS)-5-metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-tri-fluormetil-pirazolidin-3-ona



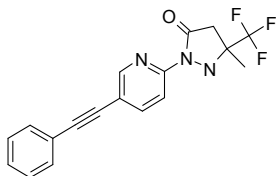
Paso 1: (RS)-5-metil-5-trifluormetil-pirazolidin-3-ona



Se disuelven (300 mg, 1,65 mmoles) del 4,4,4-trifluor-3-metil-but-2-enoato de etilo (CAS 24490-03-7) en etanol (3 ml), se le añade a temperatura ambiente la hidrazina monohidratada al 64% en etanol (0,13 ml, 1,73 mmoles, 1,05 equiv.) y

en un tubo sellado se agita a 80°C durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad. Se obtiene la (RS)-5-metil-5-trifluormetil-pirazolidin-3-ona deseada (280 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco, EM: $m/e = 169,2$ ($M+H^+$).

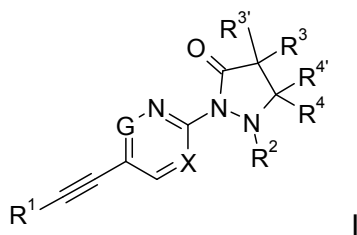
5 Paso 1: (RS)-5-metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-trifluormetil-pirazolidin-3-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: $m/e = 346,4$ ($M+H^+$), efectuando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 10, paso 2, a partir de la 2-bromo-5-feniletinil-piridina (ejemplo 10, paso 1) y (RS)-5-metil-5-trifluormetil-pirazolidin-3-ona (ejemplo 24, paso 1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que:

X es N o CH;

G es N o CH;

con la condición de que como máximo uno de X y G pueda ser nitrógeno;

R¹ es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo

10 inferior o alcoxi inferior;

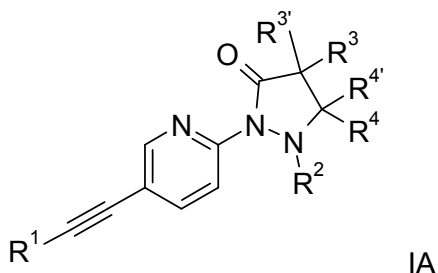
R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ puede formar un cicloalquilo C₃-C₆;

R³/R^{3'}/R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF₃;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspon-

15 dientes.

2. Un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 1



en la que:

R¹ es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo

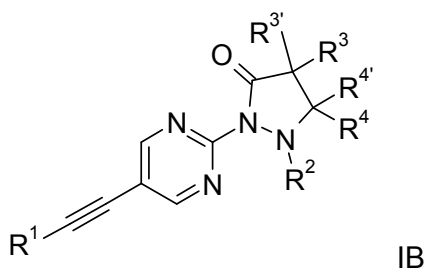
20 inferior o alcoxi inferior;

R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ puede formar un cicloalquilo C₃-C₆;

$R^3/R^{3'}/R^4/R^{4'}$ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF_3 ; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes.

- 5 3. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, dichos compuestos son:
- 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
(RS)-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
10 1,5,5-trimetil-2-(5-m-toliletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona
2-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
2-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
2-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona
15 (RS)-1-(5-feniletinil-piridin-2-il)-tetrahydro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona
2-[5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
2-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona
1-etil-5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona
1-etil-2-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona
20 (RS)-1-etil-5-isopropil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-pirazolidin-3-ona o
(RS)-5-metil-2-(5-feniletinil-piridin-2-il)-5-trifluormetil-pirazolidin-3-ona.

4. Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 1



en la que:

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

R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ puede formar un cicloalquilo C₃-C₆;

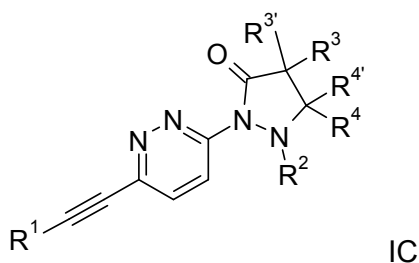
R³/R^{3'}/R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF₃;

- 5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes.

5. Un compuesto de la fórmula IB según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, dichos compuestos son:

- 10 5,5-dimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona
(RS)-1-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-tetrahydro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona
(RS)-1-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahydro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona
(RS)-1-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-tetrahydro-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ona
1,5,5-trimetil-2-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-pirazolidin-3-ona
15 2-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona
2-[5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona o
2-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-1,5,5-trimetil-pirazolidin-3-ona.

6. Un compuesto de la fórmula IC según la reivindicación 1



20

en la que:

X es N o CH;

G es N o CH;

con la condición de que como máximo uno de X y G pueda ser nitrógeno;

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

R² es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R⁴ forman un cicloalquilo C₃-C₆;

R³/R^{3'}/R⁴/R^{4'} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF₃;

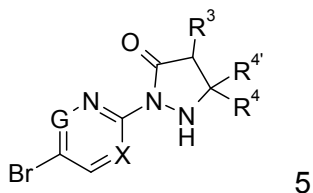
5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes.

7. Un compuesto de la fórmula IC según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6, dicho compuesto es:

10 2-[6-(2,5-difluor-feniletinil)-piridazin-3-il]-5,5-dimetil-pirazolidin-3-ona.

8. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I descrita en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, que consiste en las variantes:

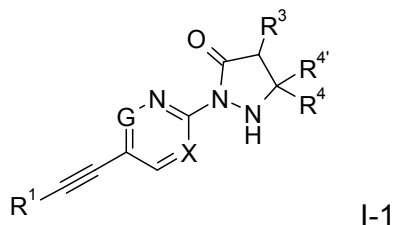
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



15 con un compuesto de la fórmula

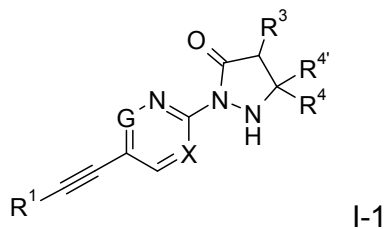


para formar un compuesto de fórmula



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

20 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

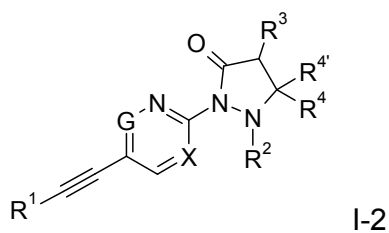


con un compuesto de la fórmula



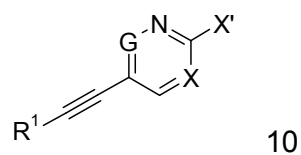
en la que X' es Br o I,

5 para formar un compuesto de la fórmula



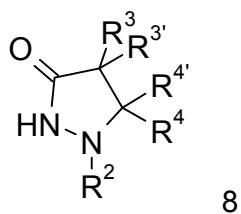
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

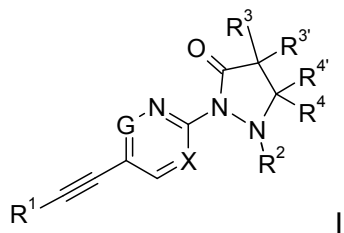


10 en la que X' es Br, I, F, I,

con un compuesto de la fórmula



para formar un compuesto de fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, cuando se obtiene por un proceso reivindicado en la reivindicación 8.

10 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

15 11. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo terapéuticamente activo.

12. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para el tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

15 13. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para el tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

20 15. Un método para el tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

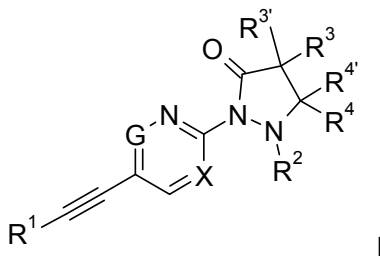
16. La invención tal como se ha descrito.

 SUPERINTENDENCIA Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-08-13 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 11163708.8 (32) Fecha 26-04-11 (33) País EP (51) Int Cl: C07D 401/04 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; JOLIDON, Synese; LINDEMANN, Lothar; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel; STADLER, Heinz y VIEIRA, Eric. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-11-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 23-04-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/057336 (87) Publicación internacional Fecha: 01-11-12 No. publicación: WO 2012/146552 A1	
(54) Título: “DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN-3-ONA”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

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



en la que:

X es N o CH;

G es N o CH;

con la condición de que como máximo uno de X y G pueda ser nitrógeno;

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

R2 es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R4 puede formar un cicloalquilo C3-C6;

R3/R3'/R4/R4' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF3;

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

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

Sector: Química Farmacéutica.Compuestos derivados de pirazolidin-3-ona como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor del glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5), asi como las composiciones farmacéuticas que los comprenden y sus procesos de preparación.

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

POPPE, Regina
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 08 August 2013 (08.08.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 27433 WO	
International application No. PCT/EP2012/057336	International filing date (day/month/year) 23 April 2012 (23.04.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	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 VIEIRA, Eric Lindenstrasse 9 4402 Frenkendorf Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Takeuchi Junko e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

nicht genau zu arten

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

26. 2. 2013 he

International application No.
PCT/EP2012/057336

International filing date (day/month/year)
23.04.2012

Priority date (day/month/year)
26.04.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/04 C07D403/04 C07D487/04 A61K31/45 A61P25/00

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Wolf, Claudia

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 16

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 16

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☒ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/057336

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 16 is an omnibus claim which is so vague that it could not be searched.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

- 1 Reference is made to the following document:
D1 US 2009/042855 A1 (CONN P JEFFREY [US] ET AL) 12 February 2009 (2009-02-12) cited in the application
- 2 In the light of the cited prior art the subject matter claimed referring to compounds of formula I being effective as positive allosteric modulators (PAM) of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) is considered to be novel and to involve an inventive step (Articles 33(2) and (3) PCT).
- 3 D1 discloses in claim 1 compounds also useful as PAM of the mGluR5 which exhibit an ethynyl group substituted by two cyclic structures (carbocyclic or heterocyclic) and a possible pyrazolidin-3-one but the pyrazolidine is not directly linked to the heterocycle as presently claimed and the heterocycle (containing Y1 and Y2 in D1 and containing G and X as presently claimed) cannot have the same structure as presently claimed.
- 4 The technical problem underlying the present application for inventive step assessment in the light of D1 may be seen in the provision of further compounds useful as PAM of the mGluR5.

A person skilled in the art faced with the task of solving said technical problem would not have arrived at the claimed compounds without inventive ingenuity due to the major structural differences of the claimed compounds and the prior art compounds which are not derivable from the prior art teaching or common technical knowledge in an obvious manner. The solution to the technical problem appears to be non-obvious in the light of D1.

- 5 When entering the regional phase the Applicant will be invited to indicate the reason for the proviso in the claims and to refer to the relating document if it was intended to delimit the subject matter claimed from any prior art.
- 6 Claims 12 and 15: the patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item VIII.

The relative term "lower" in the claims is unclear (Article 6 PCT).

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Para Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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

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

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

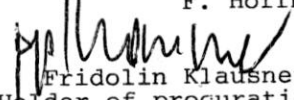
Dado y firmado

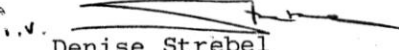
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

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

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


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

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

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

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

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

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

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

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

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

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

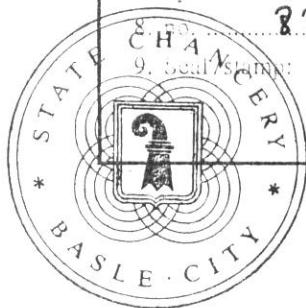
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

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

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



(10) International Publication Number
WO 2012/146552 A1(43) International Publication Date
1 November 2012 (01.11.2012)

(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/45 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/057336

(22) International Filing Date:

23 April 2012 (23.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11163708.8 26 April 2011 (26.04.2011) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JAESCHKE, Georg** [DE/CH]; Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel (CH). **JOLIDON, Synese** [CH/CH]; Stutzthalde, CH-4223 Blauen (CH). **LINDEMANN, Lothar** [DE/CH]; Jungstrasse 44, CH-4056 Basel (CH). **RICCI, Antonio** [IT/CH]; Hauptstrasse 54, CH-4127 Birsfelden (CH). **RUEHER, Daniel** [CH/FR]; 14, rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf (FR). **STADLER, Heinz** [CH/CH]; Dornacherstrasse 154, CH-4053 Basel (CH).

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

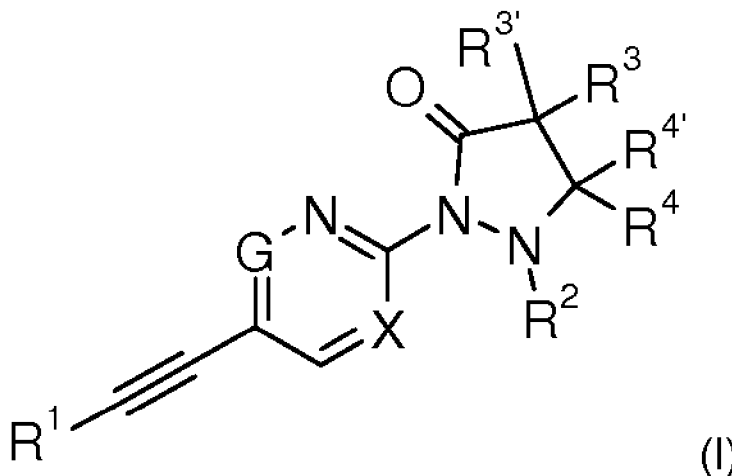
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

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

(54) Title: PYRAZOLIDIN-3-ONE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to ethynyl derivatives of formula I wherein X is N or CH; G is N or CH; with the proviso that maximum one of X or G can be nitrogen; R¹ is phenyl or pyridyl, which are optionally substituted by halogen, lower alkyl or lower alkoxy; R² is hydrogen, lower alkyl or may form together with R⁴ a C₃-C₆-cycloalkyl; R³/R^{3'}/R⁴/R^{4'} are independently from each other hydrogen, lower alkyl or CF₃; or to a pharmaceutically acceptable acid addition salt, to a racemic mixture, or to its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof. It has now surprisingly been found that the compounds of general formula I are positive allosteric modulators (PAM) of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 27433 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/057336	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23/04/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 26/04/2011
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/057336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D403/04 C07D487/04 A61K31/45 A61P25/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, 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.
A	US 2009/042855 A1 (CONN P JEFFREY [US] ET AL) 12 February 2009 (2009-02-12) cited in the application claim 1 -----	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 2012

Date of mailing of the international search report

30/05/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Wolf, Claudia

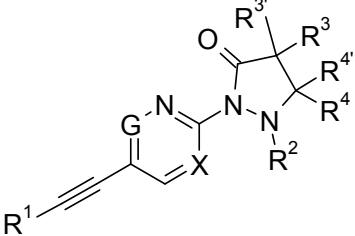
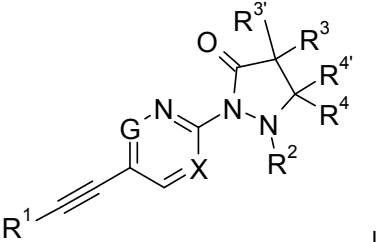
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/057336

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009042855 A1	12-02-2009	US 2009042855 A1	12-02-2009
		WO 2008151184 A1	11-12-2008

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-08-13 (51) Clasificación Internacional: C07D 401/04 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; JOLIDON, Synese; LINDEMANN, Lothar; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel; STADLER, Heinz y VIEIRA, Eric. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad 11163708.8 (32) Fecha 26-04-11 (33) País EP (85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-11-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 23-04-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/057336 (87) Publicación internacional: Fecha: 01-11-12 No. Publicación: WO 2012/146552 A1		 I
(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN-3-ONA. (57) Resumen - Reivindicación(es): Resumen.- La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula I  I en la que: X es N o CH; G es N o CH; con la condición de que como máximo uno de X y G pueda ser nitrógeno; R1 es fenilo o piridilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; R2 es hidrógeno, alquilo inferior o junto con R4 puede formar un cicloalquilo C3-C6; R3/R3'/R4/R4' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o CF3; o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a sus enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros correspondientes. Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor del glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5). Sector: Química Farmacéutica.Compuestos derivados de pirazolidin-3-ona como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor del glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5), así como las composiciones farmacéuticas que los comprenden y sus procesos de preparación.		

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-08-13 (51) Clasificación Internacional: C07D 401/04 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): JAESCHKE, Georg; JOLIDON, Synese; LINDEMANN, Lothar; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel; STADLER, Heinz y VIEIRA, Eric. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad 11163708.8 (32) Fecha 26-04-11 (33) País EP (85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-11-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 23-04-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/057336 (87) Publicación internacional: Fecha: 01-11-12 No. publicación: WO 2012/146552 A1		
(54) Título: DERIVADOS DE PIRAZOLIDIN-3-ONA.		