



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 718**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05713794 .5**

96 Fecha de presentación : **17.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1716152**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos condensados y su uso como antagonistas de los receptores metabotrópicos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.**

30 Prioridad: **18.02.2004 US 545288 P**
19.02.2004 US 545580 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Johansson, Martin;**
Wensbo, David;
Minidis, Alexander;
Staafl, Karin;
Kers, Annika;
Edwards, Louise;
Isaac, Methvin;
Stefanac, Tomislav;
Slassi, Abdelmalik;
McLeod, Donald y
Xin, Tao

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 309 718 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos condensados y su uso como antagonistas de los receptores metabotrópicos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

5

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a unos nuevos compuestos heterocíclicos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y al uso de los compuestos en terapias relacionadas con enfermedades mediadas por el receptor de glutamato metabotrópico. La presente invención se refiere además a procedimientos para la preparación de los compuestos y nuevos intermedios usados en la preparación de los mismos.

10

El glutamato es el neurotransmisor de excitación principal en el sistema nervioso central (CNS) de los mamíferos. El glutamato produce sus efectos en las neuronas centrales mediante enlace y activando así los receptores de la superficie celular. Estos receptores se han dividido en dos clases principales, los receptores de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos, basadas en las características estructurales de las proteínas del receptor, el medio por el que los receptores transducen las señales en la célula, y los perfiles farmacológicos.

15

Los receptores de glutamato metabotrópico (mGluRs) son receptores unidos a la proteína G que activan una variedad de sistemas mensajeros secundarios intracelulares después del enlace del glutamato. La activación de los mGluRs en neuronas intactas de mamífero provoca una o más de las siguientes respuestas: activación de la fosfolipasa C; aumento en la hidrólisis de la fosfoinositida (PI); liberación de calcio intracelular; activación de la fosfolipasa D; activación o inhibición de adenilciclase; aumentos o disminuciones en la formación de adenosin-monofosfato cíclico (cAMP); activación de guanidilciclase; aumentos en la formación de guanosin-monofosfato cíclico (cGMP); activación de la fosfolipasa A₂; aumentos en la liberación de ácido araquidónico; y aumentos o disminuciones en la actividad de los canales iónicos gobernados por voltaje o ligandos. Schoepp *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993), Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994), Pin *et al.*, Neuropharmacology 34:1 (1995), Bordi y Ugolini, Prog. Neurobiol. 59:55 (1999). Ocho subtipos distintos de mGluR, denominados mGluR1 hasta mGluR8, se han identificado por clonación molecular. Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994), Pin *et al.*, Neuropharmacology 34:1 (1995), Knopfel *et al.*, J. Med. Chem. 38:1417 (1995). Una diversidad de receptores adicional se da por medio de la expresión de formas montadas de forma alternativa de ciertos subtipos de mGluR. Pin *et al.*, PNAS 89:10331 (1992), Minakami *et al.*, BBRC 199:1136 (1994), Joly *et al.*, J. Neurosci. 15:3970 (1995).

20

25

30

Los subtipos de receptor de glutamato metabotrópico pueden subdividirse en tres grupos, Grupo I, Grupo II y Grupo III de mGluRs, en base a la homología de la secuencia de aminoácidos, los sistemas mensajeros secundarios utilizados por los receptores y por sus características farmacológicas. El Grupo I de mGluR comprende mGluR1, mGluR5 y sus variantes montadas de forma alternativa. El enlace de agonistas a estos receptores da por resultado la activación de fosfolipasa C y la posterior movilización de calcio intracelular.

35

Trastornos neurológicos, psiquiátricos y de dolor

40

Los intentos de elucidar los papeles fisiológicos del Grupo I de mGluRs sugieren que la activación de estos receptores provoca la excitación neuronal. Diversos estudios han demostrado que los agonistas del Grupo I de mGluRs pueden producir excitación post-sináptica en la aplicación a neuronas en el hipocampo, corteza cerebral, cerebelo y tálamo, además de en otras regiones del CNS. La evidencia indica que esta excitación es debida a la activación directa de mGluRs post-sinápticos, aunque también se ha sugerido que la activación de mGluRs pre-sinápticos se da, dando por resultado el aumento de liberación de neurotransmisores. Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15:92 (1992), Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994), Pin *et al.*, Neuropharmacology 34:1(1995), Watkins *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 15:33 (1994).

45

50

Los receptores de glutamato metabotrópico se han implicado en un número de procesos normales en el CNS de los mamíferos. La activación de mGluRs se ha mostrado que es necesaria para la inducción de la potenciación a largo plazo del hipocampo y la depresión a largo plazo del cerebelo. Bashir *et al.*, Nature 363:347 (1993), Bortolotto *et al.*, Nature 368:740 (1994), Aiba *et al.*, Cell 79:365 (1994), Aiba *et al.*, Cell 79:377 (1994). También se ha demostrado un papel para la activación de mGluR en la nocicepción y la analgesia. Meller *et al.*, Neuroreport 4: 879 (1993), Bordi y Ugolini, Brain Res. 871:223 (1999). Además, se ha sugerido que la activación de mGluR juega un papel modulador en una variedad de otros procesos normales que incluyen la transmisión sináptica, el desarrollo neuronal, la muerte neuronal apoptótica, la plasticidad sináptica, el aprendizaje espacial, la memoria olfatoria, el control central de la actividad cardíaca, el despertar, el control motor y el control del reflejo vestibulo-ocular. Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994), Pin *et al.*, Neuropharmacology 34:1, Knopfel *et al.*, J. Med. Chem. 38:1417 (1995).

55

60

Además, los receptores de glutamato metabotrópico del Grupo I, se ha sugerido que juegan papeles en una variedad de procesos y trastornos patofisiológicos agudos y crónicos que afectan al CNS. Estos incluyen ictus, trauma craneal, daños anóxicos e isquémicos, hipoglucemia, epilepsia, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos psiquiátricos y dolor. Schoepp *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993), Cunningham *et al.*, Life Sci. 54:135 (1994), Hollman *et al.*, Ann. Rev. Neurosci. 17:31 (1994), Pin *et al.*, Neuropharmacology 34:1 (1995), Knopfel *et al.*, J. Med. Chem. 38:1417 (1995), Spooren *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 22:331 (2001), Gasparini *et al.* Curr. Opin. Pharmacol. 2:43 (2002), Neugebauer Pain 98:1 (2002). Mucha de la patología en estas enfermedades se

65

piensa que es debida a la excesiva excitación inducida por el glutamato de las neuronas del CNS. Porque los mGluR del Grupo I parecen aumentar la excitación neuronal mediada por el glutamato por medio de mecanismos post-sinápticos y la liberación mejorada de glutamato pre-sináptico, su activación probablemente contribuye a la patología. Por consiguiente, antagonistas selectivos de los receptores mGluR del Grupo I pueden ser beneficiosos terapéuticamente en todas las enfermedades subyacentes por excitación excesiva inducida por el glutamato de las neuronas del CNS, específicamente como agentes neuroprotectores, analgésicos o anticonvulsivos.

Avances recientes en la elucidación de los papeles neurofisiológicos de los receptores de glutamato metabotrópico generalmente, y del Grupo I en particular, han establecido estos receptores como dianas prometedoras del fármaco en la terapia de trastornos psiquiátricos y neurológicos agudos y crónicos y trastornos crónicos y agudos del dolor.

Trastornos gastrointestinales

El esfínter esofágico inferior (LES) es propenso a relajarse de manera intermitente. Como consecuencia, puede pasar fluido del estómago al esófago ya que la barrera mecánica se pierde temporalmente en dichos momentos, un evento denominado en adelante como “reflujo”.

La enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GERD) es la enfermedad del tracto gastrointestinal superior más general. La farmacoterapia corriente ayuda a reducir la secreción de ácido gástrico o a neutralizar el ácido en el esófago. El mecanismo principal detrás del reflujo se ha considerado que depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, por ejemplo Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535, ha mostrado que la mayoría de episodios de reflujo ocurren durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESRs), es decir, las relajaciones desencadenadas por degluciones. También se ha mostrado que la secreción de ácido gástrico normalmente es normal en pacientes con GERD.

Los nuevos compuestos según la presente invención son útiles para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESR) y así para el tratamiento del trastorno de reflujo gastro-esofágico (GERD).

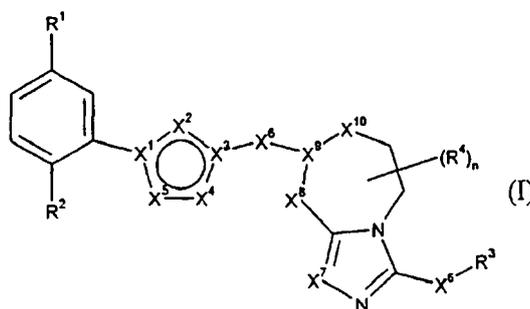
El término “TLESR”, relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, se define en este documento de acuerdo con Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, pp. 601-610.

El término “reflujo” se define en este documento como fluido del estómago que es capaz de pasar al esófago, ya que la barrera mecánica se pierde temporalmente en esos momentos. El término “GERD”, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, se define en este documento de acuerdo con van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière’s Clin. Gastroenterol. 14, pp. 759-774.

La significancia fisiológica y patofisiológica de los agonistas y antagonistas de mGluR que muestran una alta selectividad para los subtipos de mGluR, particularmente el subtipo del receptor del Grupo I, garantizan una necesidad continua de nuevos agonistas y antagonistas.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la Fórmula I, X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C, CR⁵, N, O y S, en los que al menos uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ no es N; X⁶ se selecciona del grupo que consiste en un enlace y CR⁵R⁶; X⁷ es CR⁵ o N; X⁸ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CR⁵R⁶, NR⁵, O, S, SO y SO₂; X⁹ es CR⁵ o N; y X¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CR⁵R⁶, (CR⁵R⁶)₂, O, S y NR⁵.

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halo, nitro, alquilo C₁₋₆, halo, alquilo OC₁₋₆ halo, alquilo C₁₋₆, alquilo OC₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno OC₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquino OC₂₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquilo OC₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₀₋₆arilo, alquilo OC₀₋₆ arilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, alquilo C₁₋₆OR⁵, alquilo OC₂₋₆ OR⁵, alquilo C₁₋₆(CO)R⁵, alquilo OC₁₋₆(CO)R⁵, alquilo C₀₋₆CO₂R⁵, alquilo OC₁₋₆CO₂R⁵, alquilo

ES 2 309 718 T3

C_{0-6} ciano, alquil OC_{2-6} ciano, alquil $C_{0-6}NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5R^6$, alquil $C_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $OC_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}SR^5$, alquil $OC_{2-6}SR^5$, alquil $C_{0-6}(SO)R^5$, alquil $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquil $C_{0-6}SO_2R^5$, alquil $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquil $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , alquil $C_{0-6}NR^5(CO)OR^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A, como se define debajo.

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, alquil C_{1-6} halo, alquil OC_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquino OC_{2-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil OC_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} arilo, alquil OC_{0-6} arilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, alquil $C_{1-6}OR^5$, alquil $OC_{2-6}OR^5$, alquil $C_{1-6}(CO)R^5$, alquil $OC_{1-6}(CO)R^5$, alquil $C_{0-6}CO_2R^5$, alquil $OC_{1-6}CO_2R^5$, alquil C_{0-6} ciano, alquil OC_{2-6} ciano, alquil $C_{0-6}NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5R^6$, alquil $C_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $OC_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}SR^5$, alquil $OC_{2-6}SR^5$, alquil $C_{0-6}(SO)R^5$, alquil $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquil $C_{0-6}SO_2R^5$, alquil $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquil $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , alquil $C_{0-6}NR^5(CO)OR^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A.

R^3 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A.

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halo, nitro, alquil C_{1-6} halo, alquil OC_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquino OC_{2-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil OC_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} arilo, alquil OC_{0-6} arilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, alquil $C_{1-6}OR^5$, alquil $OC_{2-6}OR^5$, alquil $C_{1-6}(CO)R^5$, alquil $OC_{1-6}(CO)R^5$, alquil $C_{0-6}CO_2R^5$, alquil $OC_{1-6}CO_2R^5$, alquil C_{0-6} ciano, alquil OC_{2-6} ciano, alquil $C_{0-6}NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5R^6$, alquil $C_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $OC_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}SR^5$, alquil $OC_{2-6}SR^5$, alquil $C_{0-6}(SO)R^5$, alquil $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquil $C_{0-6}SO_2R^5$, alquil $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquil $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , alquil $C_{0-6}NR^5(CO)OR^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A.

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y arilo.

A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, alquil C_{1-6} halo, alquil OC_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquino OC_{2-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil OC_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} arilo, alquil OC_{0-6} arilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, alquil $C_{1-6}OR^5$, alquil $OC_{2-6}OR^5$, alquil $C_{1-6}(CO)R^5$, alquil $OC_{1-6}(CO)R^5$, alquil $C_{0-6}CO_2R^5$, alquil $OC_{1-6}CO_2R^5$, alquil C_{0-6} ciano, alquil OC_{2-6} ciano, alquil $C_{0-6}NR^5R^8$, alquil $OC_{2-6}NR^5R^8$, alquil $C_{1-6}(CO)NR^5R^8$, alquil $OC_{1-6}(CO)NR^5R^8$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)R^8$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)R^8$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^8$, alquil $C_{0-6}SR^5$, alquil $OC_{2-6}SR^5$, alquil $C_{0-6}(SO)R^5$, alquil $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquil $C_{0-6}SO_2R^5$, alquil $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquil $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^8$, alquil $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^8$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)R^8$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)R^8$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)NR^5R^8$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)NR^5R^8$, $(CO)NR^5R^8$, $O(CO)NR^5R^8$, NR^5OR^8 , alquil $C_{0-6}NR^5(CO)OR^8$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)OR^8$, SO_3R^5 y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S.

La variable n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y un diluyente, excipiente y/o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable.

En aún un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I para usar en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5, y para usar en el tratamiento de trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, trastornos gastrointestinales y trastornos de dolor.

En aún un aspecto adicional de la invención, se proporciona el compuesto de fórmula I para usar en terapia, especialmente para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5, y para usar en el tratamiento de trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, trastornos gastrointestinales y trastornos de dolor.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto según la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad y las enfermedades relacionadas con la obesidad, además del tratamiento de trastornos alimentarios mediante la inhibición de la ingestión excesiva de alimento y la resultante obesidad y complicaciones asociadas con ella.

ES 2 309 718 T3

En otro aspecto de la invención se proporcionan procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I y los intermedios usados en la preparación de los mismos.

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen en mayor detalle posteriormente en este documento.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que exhiben una actividad a receptores de glutamato metabotrópico (mGluR), especialmente a los receptores mGluR5. Enumeradas debajo están las definiciones de diversos términos usados en la memoria y las reivindicaciones para describir la presente invención.

Para eludir la duda se va a entender que donde en esta memoria se cualifica un grupo mediante definición “con anterioridad”, “definido con anterioridad” o “definido anteriormente”, dicho grupo abarca la primera definición que se da y la más amplia además de cada una y todas de las demás definiciones para ese grupo.

Para evitar la duda va a entenderse que en esta memoria “C₁₋₆” significa un grupo de carbono que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. De manera similar, “C₁₋₃” significa un grupo de carbono que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono.

En el caso donde un subíndice es el número entero 0 (cero) el grupo al que se refiere el subíndice indica que el grupo está ausente.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “alquilo” incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada y pueden ser, aunque no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neopentilo, n-hexilo o i-hexilo, t-hexilo. El término alquilo C₁₋₃ tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede ser metilo, etilo, n-propilo o i-propilo.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema anular de hidrocarburo cíclico saturado, opcionalmente sustituido. El término “cicloalquilo C₃₋₇” puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “alcoxi” incluye grupos alcoxi tanto lineales como ramificados. El alcoxi C₁₋₃ puede ser, aunque no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi o i-propoxi.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “enlace” puede ser un enlace saturado o insaturado.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “halo” y “halógeno” puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “alquilhalo” significa un grupo alquilo como se define anteriormente, que se sustituye con halo como se describe anteriormente. El término “alquil C₁₋₆halo” puede incluir, aunque no se limita a fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o bromopropilo. El término “alquil OC₁₋₆halo” puede incluir, aunque no se limita a fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “alqueniilo” incluye grupos alqueniilo tanto lineales como ramificados. El término “alqueniilo C₂₋₆” se refiere a un grupo alqueniilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces, y puede ser, aunque no está limitado a vinilo, alilo, propeniilo, i-propeniilo, buteniilo, i-buteniilo, crotilo, penteniilo, i-penteniilo y hexeniilo.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “alquinilo” incluye grupos alquinilo de cadena tanto lineal como ramificada. El término alquinilo C₂₋₆ tiene 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos triples enlaces, y puede ser, aunque no está limitado a etinilo, propargilo, butinilo, i-butinilo, pentinilo, i-pentinilo y hexinilo.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “arilo” se refiere a un sistema anular hidrocarburo, monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un anillo aromático insaturado. Ejemplos y valores adecuados del término “arilo” son fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo e indenilo.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema anular monocíclico o bicíclico insaturado, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S. Ejemplos de “heteroarilo” pueden ser, aunque no se limita a tiofeno, tienilo, piridilo, tiazolilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazoloniilo, oxazoloniilo, tiazoloniilo, tetrazolilo y tiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, piridonilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, piridilo, imidazopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo y purinilo.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “alquilarilo”, “alquilheteroarilo” y “alquilocicloalquilo” se refiere a un sustituyente que está unido por medio del grupo alquilo a un grupo arilo, heteroarilo y cicloalquilo.

ES 2 309 718 T3

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema anular hidrocarburo cíclico saturado, opcionalmente sustituido, en el que uno o más de los átomos de carbono se sustituyen con heteroátomos. El término "heterocicloalquilo" incluye, aunque no está limitado a pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano.

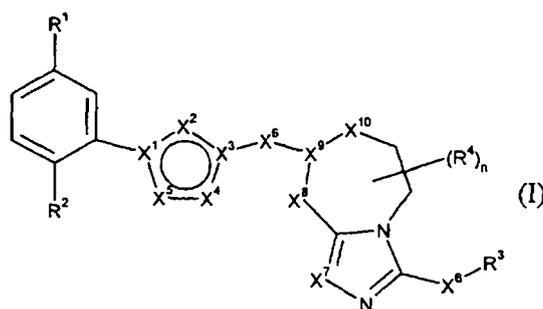
En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término "anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente de C, N, O o S", incluye anillos aromáticos y heteroaromáticos además de anillos carbocíclicos y heterocíclicos, que pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Ejemplos de dichos anillos pueden ser, aunque no se limitan a furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazini-
lo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahydropiranilo, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclohexenilo.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término " $=NR^5$ " y " $=NOR^5$ " incluye grupos imino y oximo que portan un sustituyente R^5 y pueden ser, o ser parte de, grupos que incluyen aunque no se limitan a iminoalquilo, iminohidroxi, iminoalcoxi, amidina, hidroxiamidina y alcoxiamidina.

En el caso donde un subíndice es el número entero 0 (cero), el grupo al que se refiere el subíndice, indica que el grupo está ausente, es decir, hay un enlace directo entre los grupos. En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término "anillos condensados" se refiere a dos anillos que comparten 2 átomos comunes.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término "puente" significa un fragmento molecular, que contiene uno o más átomos, o un enlace, que conecta dos átomos remotos en un anillo, formando así sistemas o bien bi o tricíclicos.

Una realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I y sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables:



En la Fórmula I, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C, CR^5 , N, O y S, en los que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 no es N; X^6 se selecciona del grupo que consiste en un enlace y CR^5R^6 ; X^7 es CR^5 o N, preferiblemente N; X^8 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CR^5R^6 , NR^5 , O, S, SO y SO_2 ; Preferiblemente, X^8 es un enlace, CR^5R^6 , NR^5 , O o S. X^9 es CR^5 o N y X^{10} se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CR^5R^6 , $(CR^5R^6)_2$, O, S y NR^5 , preferiblemente un enlace, CR^5R^6 , $(CR^5R^6)_2$, O o S.

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halo, nitro, alquilo C_{1-6} halo, alquilo OC_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo OC_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo OC_{0-6} arilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, alquilo $C_{1-6}OR^5$, alquilo $OC_{2-6}OR^5$, alquilo $C_{1-6}(CO)R^5$, alquilo $OC_{1-6}(CO)R^5$, alquilo $C_{0-6}CO_2R^5$, alquilo $OC_{1-6}CO_2R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo OC_{2-6} ciano, alquilo $C_{0-6}NR^5R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5R^6$, alquilo $C_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquilo $OC_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquilo $C_{0-6}NR^5(CO)R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(CO)R^6$, alquilo $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquilo $C_{0-6}(SO)R^5$, alquilo $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquilo $C_{0-6}SO_2R^5$, alquilo $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquilo $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquilo $C_{0-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquilo $C_{0-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , alquilo $C_{0-6}NR^5(CO)OR^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A, como se define debajo. Preferiblemente, R^1 es halo, alquilo C_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} o alquilo C_{0-6} ciano.

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, alquilo C_{1-6} halo, alquilo OC_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo OC_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{0-6} arilo, alquilo OC_{0-6} arilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, alquilo $C_{1-6}OR^5$, alquilo $OC_{2-6}OR^5$, alquilo $C_{1-6}(CO)R^5$, alquilo $OC_{1-6}(CO)R^5$, alquilo $C_{0-6}CO_2R^5$, alquilo $OC_{1-6}CO_2R^5$, alquilo C_{0-6} ciano, alquilo OC_{2-6} ciano, alquilo $C_{0-6}NR^5R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5R^6$, alquilo $C_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquilo $OC_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquilo $C_{0-6}NR^5(CO)R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(CO)R^6$, alquilo $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquilo $C_{0-6}(SO)R^5$, alquilo $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquilo $C_{0-6}SO_2R^5$, alquilo $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquilo $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquilo $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquilo $C_{0-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquilo $C_{0-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , alquilo $C_{0-6}NR^5(CO)OR^6$, alquilo $OC_{2-6}NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A, como se define debajo. Preferiblemente, R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} o alquilo C_{0-6} ciano.

ES 2 309 718 T3

(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)OR⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A. Preferiblemente, R² es hidrógeno o halo.

5 R³ es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A. Preferiblemente, R³ es un anillo de 6 miembros.

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halo, nitro, alquil C₁₋₆halo, alquil OC₁₋₆halo, alquilo C₁₋₆,
10 alquilo OC₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno OC₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquino OC₂₋₆, alquil C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquil
OC₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆arilo, alquil OC₀₋₆arilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, alquil
C₁₋₆OR⁵, alquil OC₂₋₆OR⁵, alquil C₁₋₆(CO)R⁵, alquil OC₁₋₆(CO)R⁵, alquil C₀₋₆CO₂R⁵, alquil OC₁₋₆CO₂R⁵, alquil
C₀₋₆ciano, alquil OC₂₋₆ciano, alquil C₀₋₆NR⁵R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵R⁶, alquil C₁₋₆(CO)NR⁵R⁶, alquil OC₁₋₆(CO)NR⁵R⁶,
alquil C₀₋₆NR⁵(CO)R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(CO)R⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)NR⁵R⁶, alquil C₀₋₆SR⁵, alquil OC₂₋₆SR⁵, alquil
15 C₀₋₆(SO)R⁵, alquil OC₂₋₆(SO)R⁵, alquil C₀₋₆SO₂R⁵, alquil OC₂₋₆SO₂R⁵, alquil C₀₋₆(SO₂)NR⁵R⁶, alquil OC₂₋₆(SO₂)
NR⁵R⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(SO₂)R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(SO₂)R⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(SO₂)NR⁵R⁶,
(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)OR⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5
o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el
que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A. R⁴, cuando no es hidrógeno, preferiblemente es alquil C₁₋₆halo o
20 alquilo C₁₋₆.

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y arilo. Preferiblemente, R⁵ y R⁶ se seleccionan de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, alquil C₁₋₆halo, alquil OC₁₋₆halo, alquilo
C₁₋₆, alquilo OC₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno OC₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquino OC₂₋₆, alquil C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquil
OC₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆arilo, alquil OC₀₋₆arilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, alquil
C₁₋₆OR⁵, alquil OC₂₋₆OR⁵, alquil C₁₋₆(CO)R⁵, alquil OC₁₋₆(CO)R⁵, alquil C₀₋₆CO₂R⁵, alquil OC₁₋₆CO₂R⁵, alquil
C₀₋₆ciano, alquil OC₂₋₆ciano, alquil C₀₋₆NR⁵R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵R⁶, alquil C₁₋₆(CO)NR⁵R⁶, alquil OC₁₋₆(CO)NR⁵R⁶,
alquil C₀₋₆NR⁵(CO)R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(CO)R⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)NR⁵R⁶, alquil C₀₋₆SR⁵, alquil OC₂₋₆SR⁵, alquil
30 C₀₋₆(SO)R⁵, alquil OC₂₋₆(SO)R⁵, alquil C₀₋₆SO₂R⁵, alquil OC₂₋₆SO₂R⁵, alquil C₀₋₆(SO₂)NR⁵R⁶, alquil OC₂₋₆(SO₂)
NR⁵R⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(SO₂)R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(SO₂)R⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(SO₂)NR⁵R⁶,
(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)OR⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5 o
6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S. Valores
35 preferidos para A son hidrógeno y halo.

La variable n es 0, 1, 2, 3 o 4. Preferiblemente, n es 0, 1 o 2.

Se entiende que a) cuando X² = X⁴ = X⁵ = N, y cualquiera de X⁸ o X¹⁰ es un enlace, entonces X⁹ no es N, b) cuando
40 X⁷ es N al menos dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ no son N, y c) X¹ y X³ no son O.

También se entiende que la invención no abarca los siguientes compuestos:

45 8-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,

8-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,

50 8-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pi-
ridina,

8-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

55 8-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pi-
rimidina,

8-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

60 8-{1-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidi-
na,

8-[5-(5-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-furan-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

65 8-{1-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidi-
na,

3-Piridin-4-il-8-[1-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

ES 2 309 718 T3

(+)-8-{(1S)-1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

5 (-)-8-{(1R)-1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-[5-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil)[1,3,4]oxadiazol-2-il]benzocitrilo,

10 3-{5-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil][1,3,4]oxadiazol-2-il}benzocitrilo,

3-{5-[3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzocitrilo,

15 3-{3-[(3-piridin-4-il-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}benzocitrilo,

3-(3-{[3-(2-metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}benzocitrilo,

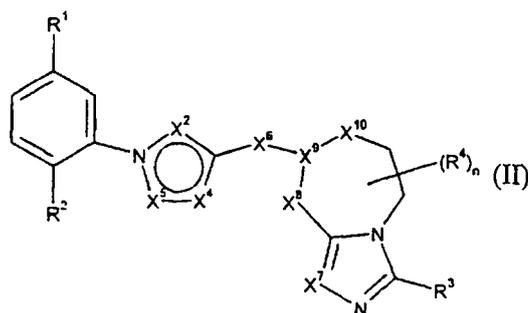
20 3-{5-[(3-piridin-4-il-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzocitrilo,
y

25 3-{5-[3-(2-Hidroxi-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzocitrilo.

Un subconjunto de compuestos preferidos corresponden a la fórmula II:

30

35



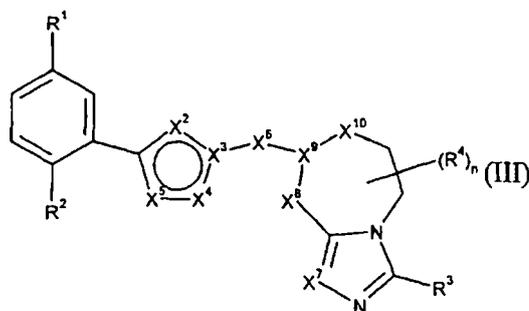
40

45 En la fórmula II, las variables estructurales son como se definen en la fórmula I. En este contexto, X⁷ preferiblemente es N.

Otro subconjunto de compuestos preferidos corresponden a la fórmula III:

50

55



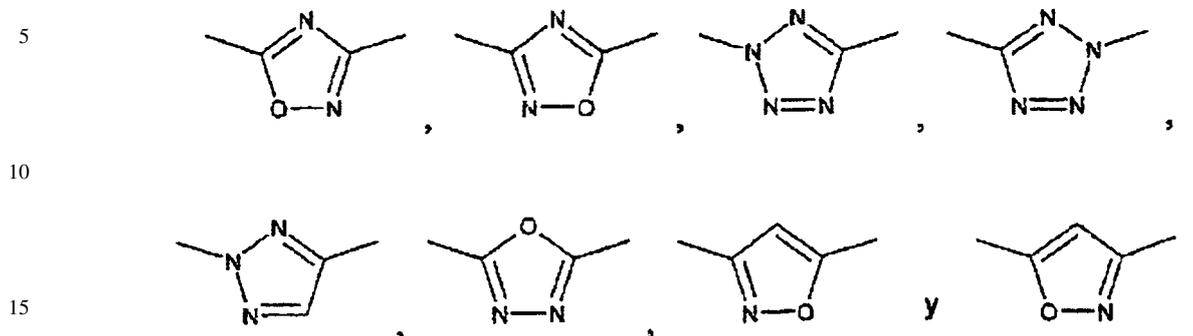
60

65

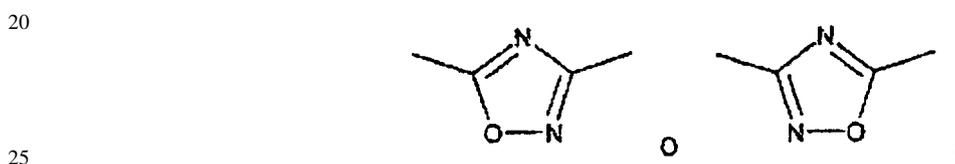
En la fórmula III, las variables estructurales son como se definen en la fórmula I. Preferiblemente, X³ es C o N.

ES 2 309 718 T3

En otras realizaciones de la invención, el anillo que contiene X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



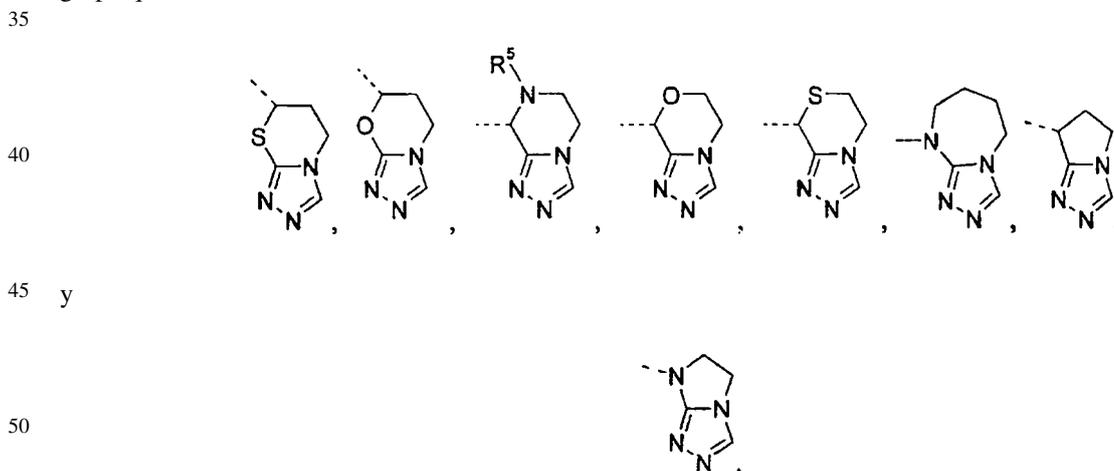
Preferiblemente, el anillo es cualquiera:



En estas realizaciones, X⁷ preferiblemente es N, mientras X⁸ es preferiblemente un enlace. En un subconjunto de compuestos, X⁹ es CR⁵, y X¹⁰ es NR⁵, O, CR⁵R⁶ o (CR⁵R⁶)₂.

30 En otro subconjunto de compuestos, X⁸ es preferiblemente S. En este escenario, X⁹ preferiblemente es CR⁵, mientras X¹⁰ es un enlace. En otras realizaciones, X⁹ es N.

En aún otras realizaciones de la invención, el anillo condensado que contiene X⁷, X⁸, X⁹ y X¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en:



Otras ciertas realizaciones de la invención se representan por los siguientes compuestos ejemplares:

- 55 7-[5-(5-Cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-(2-tienil)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]tiazina,
- 9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,
- 60 9-{1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,
- 7-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol,
- 65 9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina,

ES 2 309 718 T3

8-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,

8-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,

9- {[5-(3-clorofenil)-isoxazol-3-il]metil} -3-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,

9- {[5-(3-clorofenil)-isoxazol-3-il]metil} -3-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,

9- {[5-(3-clorofenil)-isoxazol-3-il]metil} -3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,

9- {[5-(5-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil} -3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,

9- {[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil} -3-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina, y

9- {[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil} -3-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina y

sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Realizaciones de la invención incluyen formas salinas de los compuestos de Fórmula I. Las sales para usar en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, aunque otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de Fórmula I. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido, por ejemplo un ácido inorgánico u orgánico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la invención es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo o una sal con una base orgánica.

Otras sales farmacéuticamente aceptables y métodos para preparar estas sales, pueden encontrarse en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª Edición, Mack Publishing Co.) 1990.

Algunos compuestos de fórmula I pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y se va a entender que la invención abarca todos estos isómeros ópticos, diastereoisoméricos y geométricos.

La invención también se refiere a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I.

La invención se refiere además a formas hidrato y solvato de los compuestos de Fórmula I.

Composición farmacéutica

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I, o sales, solvatos o sales solvatadas del mismo, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes y/o vehículos inertes farmacéuticamente aceptables.

La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo, como un comprimido, píldora, jarabe, polvo, gránulo o cápsula, para inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica, por ejemplo, como una pomada, parche o crema o para administración rectal, por ejemplo, como un supositorio.

En general, las composiciones anteriores pueden prepararse de una manera convencional usando uno o más excipientes convencionales, diluyentes y/o vehículos inertes farmacéuticamente aceptables.

Dosis diarias adecuadas de los compuestos de fórmula I en el tratamiento de un mamífero, que incluye al hombre, son aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg de peso corporal por administración peroral y aproximadamente 0,001 a 250 mg/kg de peso corporal en administración parenteral. La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de un amplio intervalo y dependerá de diversos factores tales como la indicación relevante, gravedad de la enfermedad a tratar, la ruta de administración, la edad, peso y sexo del paciente y el compuesto particular a usar, y puede determinarse por un médico.

Uso médico

Se ha encontrado que los compuestos según la presente invención, exhiben un alto grado de potencia y selectividad para los subtipos del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR) individuales. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la activación excitatoria

ES 2 309 718 T3

de mGluR5 y para inhibir el daño neuronal provocado por la activación excitatoria de mGluR5. Los compuestos pueden usarse para producir un efecto inhibitorio de mGluR5 en mamíferos, incluyendo el hombre.

El receptor mGluR del Grupo I que incluye mGluR5 se expresa muy bien en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos. Así, se espera que los compuestos de la invención se ajusten bien para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5 tal como trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, trastornos gastrointestinales y trastornos crónicos y agudos de dolor.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I, como se definen anteriormente, para uso en terapia.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I, como se define anteriormente, para uso en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I, como se define anteriormente, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia senil demencia inducida por SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, migraña, epilepsia, esquizofrenia, depresión, ansiedad, ansiedad aguda, trastornos oftalmológicos tales como retinopatías, retinopatías diabéticas, glaucoma, trastornos neuropáticos de audición tal como tinitus, neuropatías inducidas por quimioterapia, neuralgia post-herpética y neuralgia trigeminal, tolerancia, dependencia, síndrome de X frágil, autismo, retraso mental, esquizofrenia y Síndrome de Down.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I, como se define anteriormente, para uso en el tratamiento de dolor relacionado con la migraña, dolor inflamatorio, trastornos de dolor neuropático tal como neuropatías diabéticas, artritis y enfermedades reumatoides, dolor de la zona baja de la espalda, dolor post-operatorio y dolor asociado con diversas enfermedades que incluyen angina, cólico renal o biliar, menstruación, migraña y gota.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I como se definen anteriormente, para el uso en tratamiento de ictus, trauma craneal, daños anóxico e isquémico, hipoglucemia, enfermedades cardiovasculares y epilepsia.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto según la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad y las enfermedades relacionadas con la obesidad, además del tratamiento de trastornos alimentarios mediante la inhibición de la ingestión excesiva de alimento y la resultante obesidad y complicaciones asociadas con ella.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de Fórmula I como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor del grupo I mGluR y cualquier otro trastorno enumerado anteriormente.

Una realización de la invención se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula I en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula I, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, para el tratamiento de GERD, para la prevención de reflujo G.I., para el tratamiento de regurgitación, tratamiento de asma, tratamiento de laringitis, tratamiento de enfermedad pulmonar y para tratamiento del retraso en el crecimiento.

Una realización adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos gastrointestinales funcionales, tal como dispepsia funcional (FD). Aun otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto según la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del síndrome del intestino irritable (IBS), tal como estreñimiento predominante por IBS, diarrea predominante por IBS o movimiento intestinal alternante predominante por IBS.

La invención también proporciona un método para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5 y cualquier trastorno enumerado anteriormente, en un paciente que sufre de, o con riesgo de, dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, como se define anteriormente.

La dosis que se requiere para el tratamiento terapéutico o preventivo de un trastorno particular se variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad a tratar.

En el contexto de la presente memoria, el término “terapia” y “tratamiento” incluye la prevención o profilaxis, a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” se construirían en consecuencia.

En esta memoria, a menos que se afirme otra cosa, el término “antagonista” e “inhibidor” significará un compuesto que puede por cualquier medio, parcial o completamente, bloquear la vía de transducción que lleva a la producción de una respuesta por el ligando.

El término “trastorno”, a menos que se afirme otra cosa, significa cualquier proceso o enfermedad asociada con la actividad de receptor glutamato metabotrópico.

ES 2 309 718 T3

Uso no médico

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula I, sales e hidratos de los mismos, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad relacionada con mGluR en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Métodos de preparación

Otro aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para preparar compuestos de Fórmula I, o sales o hidratos de los mismos. Procedimientos para la preparación de los compuestos en la presente invención se describen en este documento.

A lo largo de la siguiente descripción de dichos procedimientos se va a entender que, donde sea apropiado, se añadirán grupos protectores adecuados, y se eliminarán posteriormente, de los diversos reactivos e intermedios de una manera que se entenderá fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Se describen procedimientos convencionales para usar dichos grupos protectores además de ejemplos de grupos protectores adecuados, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). También se va a entender que una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyentes por manipulación química puede llevarse a cabo en cualquier intermedio o producto final en la ruta sintética hacia el producto final, en que el posible tipo de transformación se limita solo por incompatibilidad inherente de otras funcionalidades que tienen la molécula en esa etapa de las enfermedades o reactivos empleados en la transformación. Dichas incompatibilidades inherentes, y caminos para rodearlas llevando a cabo transformaciones apropiadas y etapas sintéticas en un orden adecuado, se entenderán fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Se dan posteriormente ejemplos de transformaciones, y se va a entender que las transformaciones descritas no se limitan solo a los grupos o sustituyentes genéricos para los que se ejemplifican las transformaciones. Se dan referencias y descripciones en otras transformaciones adecuadas en "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Se describen referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", March, 4^a ed. McGraw Hill (1992) u "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Técnicas para purificación de intermedios y productos finales incluyen por ejemplo, cromatografía de fase directa o inversa en columna o placa rotatoria, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que se entenderán fácilmente por el experto en la técnica. Las definiciones de sustituyentes y grupos son como en la fórmula I excepto donde se defina de manera diferente. El término "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental" significará, a menos que se especifique otra cosa, una temperatura entre 16 y 25°C.

El término "reflujo" significará, a menos que se afirme otra cosa, en referencia a un disolvente empleado, una temperatura a o por encima del punto de ebullición del disolvente nombrado.

40 Abreviaturas

ac.	Acuoso
atm	atmósfera
45 BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc, BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
50 CDI	N,N'-Carbonildiimidazol
Dbp	Dibencilidenacetona
DCC	N,N-Diciclohexilcarbodiimida
55 DCM	Diclorometano
DEA	N,N-Diisopropiletilamina
60 DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridina
65 DMF	Dimetilformamida

ES 2 309 718 T3

	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
5	EA o EtOAc	Acetato de etilo
	EDC, EDCI	Hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
	Et	Etilo
10	Et ₂ O	Dietiléter
	EtI	Yodoetano
15	EtOH	Etanol
	Et ₃ N	Trietilamina
	Fmoc, Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonilo
20	h	hora(s)
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
25	Hep	heptano
	Hex	hexano(s)
	HetAr	Heteroarilo
30	HOBt	N-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
35	LAH	Hidruro de litio y aluminio
	LCMS	espectro de masas HPLC
	MCPBA	ácido <i>m</i> -clorobenzóico
40	Me	Metilo
	MeCN	Acetonitrilo
45	MeI	Yodometano
	MeMgCl	cloruro de metilmagnesio
	MeOH	Metanol
50	min	Minutos
	NaOAc	Acetato sódico
55	<i>n</i> Bu	Butilo normal
	<i>n</i> BuLi, <i>n</i> -BuLi	1-butil-litio
	NCS	N-clorosuccinimida
60	NMR	Resonancia magnética nuclear
	t.n.	toda la noche
65	OAc	acetato
	OMs	mesilato o éster de metanosulfonato

ES 2 309 718 T3

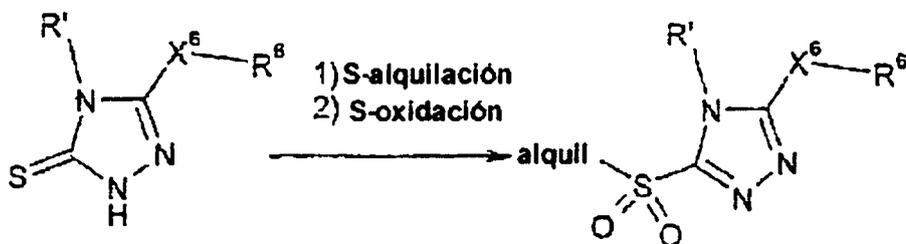
5	OTs	tosilato, éster de toluenosulfonato o 4-metilbencenosulfonato
	PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
	pTsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
	T.A., ta, t.a.	temperatura ambiente
	sat.	Saturado
10	SPE	extracción en fase sólida
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
15	tBu, t-Bu	<i>terc</i> -butilo
	tBuOH, t-BuOH	<i>terc</i> -butanol
	TEA	Trietilamina
20	THF	tetrahidrofurano

Preparación de intermedios

25 Los compuestos y los intermedios correspondientes a lo largo de las rutas sintéticas no limitantes para las que se dan posteriormente los preparados, son útiles para la preparación adicional de compuestos de fórmula I o pueden representar lo mismo. Otros materiales de partida están o bien disponibles comercialmente o pueden prepararse por medio de métodos descritos en la literatura.

[1,2,4]triazolionas y alquilsulfonyl[1,2,4]triazoles

Esquema 1a



50 Con referencia al esquema 1a, pueden prepararse alquilsulfonyl[1,2,4]triazoles a partir de las correspondientes [1,2,4]triazolionas por alquilación inicial del átomo de azufre con haluros de alquilo primarios tal como MeI y EtI (alquilo es Me y Et respectivamente) en MeOH, EtOH, THF, acetona o similares a -30 a 100°C, seguido de oxidación del átomo de azufre usando por ejemplo KMnO₄ en mezclas de agua y ácido acético, o mCPBA en DCM, a -20 a 120°C, o usando cualquier otro oxidante adecuado.

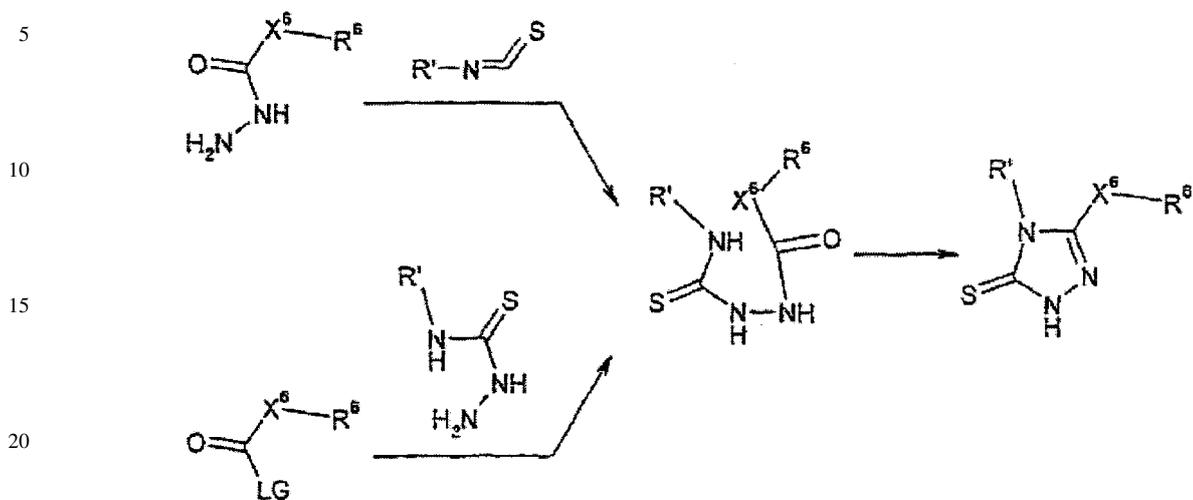
55

60

65

ES 2 309 718 T3

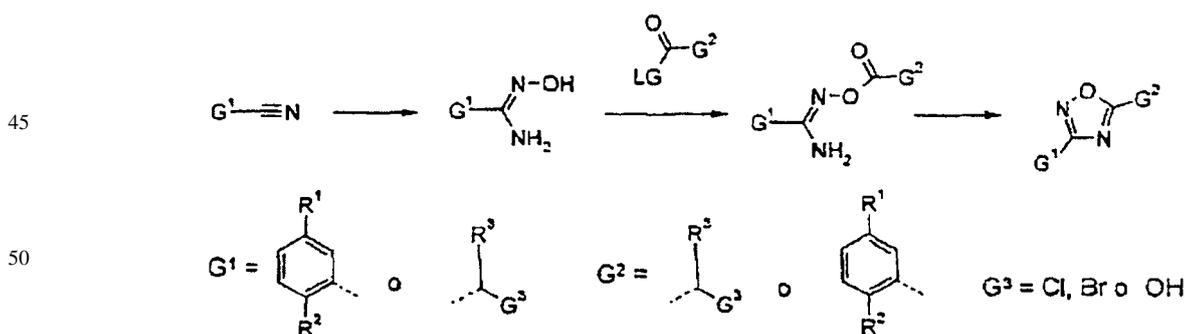
Esquema 1b



En referencia al esquema 1b, las [1,2,4]triazoletonas, en el que R es una cadena lateral adecuada que puede o no estar protegida como sea apropiado, se preparan por ejemplo por N-acilación de una tiosemicarbazida, usando cualquier agente acilante adecuado tal como cloruros, bromuros o fluoruros de ácido (LG es Cl, Br o F) en por ejemplo, piridina, o ácidos (LG es OH), que se activan por el tratamiento con reactivos de activación estándar como se describe debajo en este documento, en DMF, THF, DCM o similares a -20 a 120°C, seguido por cierre del anillo del intermedio acíclico formado inicialmente o bien de forma espontánea en las condiciones de acilación, o por calentamiento a 50 a 150°C en piridina o en disolventes acuosos en presencia de una base, tal como NaHCO₃ o Na₂CO₃, con o sin co-disolventes tales como dioxano, THF, MeOH, EtOH o DMF. Este intermedio acíclico puede formarse también por tratamiento de la acilhidrazida propia con un isotiocianato adecuado en, por ejemplo, 2-propanol, DCM, THF o similares a -20 a 120°C.

[1,2,4]oxadiazoles

Esquema 2

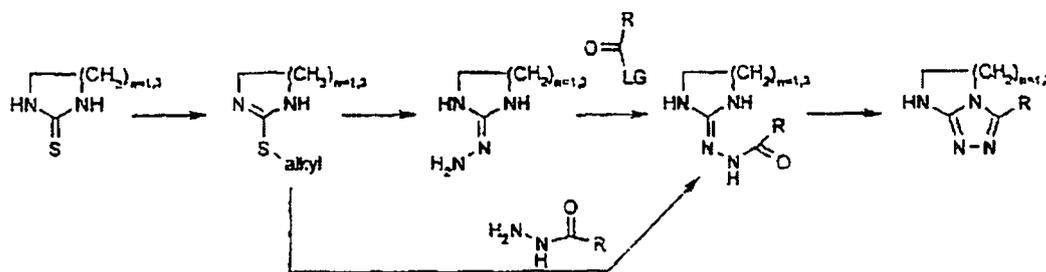


Con referencia al esquema 2, [1,2,4]oxadiazoles con un carbono *alfa* al heterociclo, en el que G¹, G² y G³ se definen como se describe en el esquema 2, se forman por ciclación de aciloxiimidamidas G¹- y G² sustituidas en disolventes tales como piridina, DMF, o mezclas que contienen agua de los mismos, a 40 a 140°C, de manera alternativa en disolventes alcohólicos acuosos en presencia de acetato sódico a temperaturas de 40 a 140°C, prefiriéndose el último método si uno de los grupos G¹ o G² contiene un estereocentro quiral. Las aciloxiimidamidas se forman por acoplamiento con un agente acilante propio que tiene un grupo saliente LG con una hidroxiamidina G¹ sustituida.

El grupo saliente LG puede ser cloro o cualquier otro grupo saliente adecuado como por ejemplo, generado por tratamiento *in situ* del ácido correspondiente (LG es OH) con reactivos de activación estándar como se describe debajo en este documento. Las hidroxiamidinas G¹-sustituidas se forman por reacción del nitrilo correspondiente con la base libre de hidroxilamina, o hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, piridina o carbonato sódico, en disolventes tales como etanol, agua o piridina a temperaturas de -20 a 120°C.

Amino[1,2,4]triazoles cíclicos

Esquema 3



5

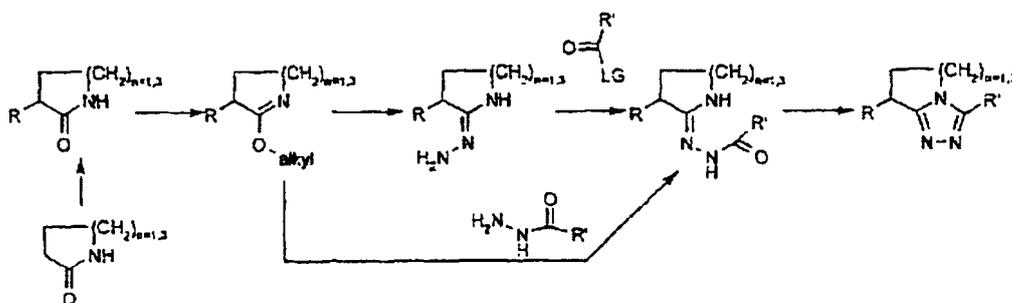
10

15

Con referencia al esquema 3, los amino[1,2,4]triazoles cíclicos, en los que R es X^6-R^3 como se define en la fórmula I, se obtienen tratando carbono-2-ona-hidrazonas cíclicas (por ejemplo, 1,3-diazepan-2-ona-hidrazona para $n=3$ o similares) con un agente acilante propio que tiene un grupo saliente LG en disolvente adecuado tal como THF, piridina o DMF a -20 a 100°C . La reacción lleva inicialmente a un intermedio abierto que o bien forma un anillo triazol de forma espontánea o puede hacerse que se haga por calentamiento convencional, o asistido por microondas, a 50 a 200°C en por ejemplo, piridina o DMF. El grupo saliente LG puede ser cloro, bromo o flúor (LG es Cl, Br o F), el anhídrido correspondiente (LG es $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}$) o cualquier otro grupo saliente adecuado como por ejemplo, generado por tratamiento *in situ* del ácido correspondiente (LG es OH) con reactivos de activación estándar como se describe debajo en este documento. Las carbono-2-ona-hidrazonas cíclicas pueden generarse a partir de isotioureas, en que el resto S-alkilo (por ejemplo, S-Me o S-Et) actúa como un grupo saliente en el tratamiento con hidrazina en disolventes tal como piridina, metanol, etanol, 2-propanol, THF o similares a -20 a 180°C . El intermedio abierto puede generarse también directamente por tratamiento de isotioureas con acil-hidrazidas en las mismas condiciones que las descritas para la reacción con hidrazina. Las isotioureas cíclicas se obtienen por S-alkilación de las correspondientes tioureas, que están disponibles comercialmente o se preparan según los procedimientos estándar como se conocen por el experto en la técnica, con por ejemplo MeI o EtI en acetona, EtOH, THF, DCM o similares a -100 a 100°C .

[1,2,4]triazoles carbocíclicos

Esquema 4



35

40

45

50

55

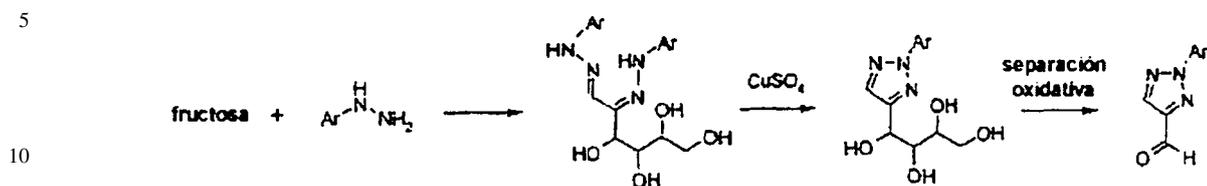
60

65

Con referencia al esquema 4, en el que R es o bien H o alquilo (Me, Et) y R' es X^6-R^3 como se define en la fórmula I, los [1,2,4]triazoles carbocíclicos se obtienen por tratamiento de hidrazonas de lactama cíclica con un agente acilante propio para llevar a un intermedio de cadena abierta que forma el anillo triazol de manera espontánea o por calentamiento como se describe anteriormente en este documento. Dichas hidrazonas de lactama cíclica se generan a partir del enoléter cíclico, cuyo resto O-alkilo (alquilo es Me) actúa como un grupo saliente en el tratamiento con hidrazina como se describe anteriormente en este documento. Dichos intermedios de cadena abierta pueden formarse también directamente por tratamiento de lactama-enol-éteres por tratamiento con acil-hidrazidas como se describe anteriormente en este documento. Los lactama-enol-éteres se preparan a partir de sus correspondientes lactamas por tratamiento con Me_3OBF_4 o dimetilsulfato [Org. Prep. Proced. Int; 24, 1992, pp. 147-158 o Tetrahedron Lett. 42, 2001, pp. 173-1776]. Las lactamas R sustituidas están o bien disponibles comercialmente o pueden prepararse por alquilación en la posición alfa por tratamiento con 2 equivalentes de una base fuerte tal como n-BuLi seguido por adición de 1 equivalente de agente alquilante, tal como haluro, mesilato o triflato de alquilo, en unos disolventes apróticos tal como THF [J. Org. Chem. 64, 1999, pp. 6041-6048] o, alternativamente, por medio de una lactama N-protégida, por ejemplo, trimetilsililvalerolactama o similares, donde solo un equivalente de base se necesita para generar el anión para la alquilación [J. Org. Chem. 65, 2000, pp. 2684-2695]. La alquilación da por resultado la formación de producto racémico que puede separarse en sus formas de enantiómero puro aquí, o en una etapa posterior de la ruta sintética mediante, por ejemplo, cromatografía quiral.

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

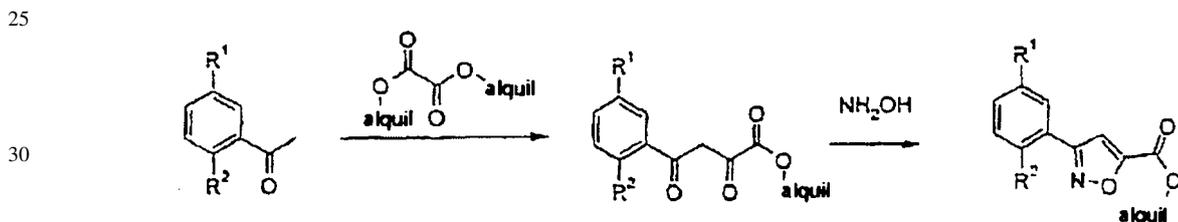
Esquema 5



15 Con referencia al esquema 5, en el que Ar es 5-R¹,2-R²-fenilo como se define en la fórmula I, los [1,2,3]triazol-4-carbaldehídos pueden obtenerse a partir de glucosatriazoles de arilo por rotura oxidativa, empleando por ejemplo ácido peryódico en mezclas acuosas de dioxano o THF a -20 a 120°C. Pueden obtenerse glucosatriazoles de arilo por ciclación del intermedio glucosazona de arilo en presencia de sulfato de cobre (II) en mezclas acuosas de, por ejemplo, dioxano o THF a -20 a 120°C. La glucosazona de arilo se hace sucesivamente uniendo aril-hidrazinas con fructosa en ácido acético y agua a -20 a 120°C. [Buckler, R.; Hartzler, H.; Kurchacova, E.; Nichols, G.; Phillips, B.; J. Med. Chem.; 1978; 21(12); 1254-1260, y Riebsomer, J.; Sumrell, G.; J. Org. Chem.; 1948; 13(6); 807-814].

Ésteres de ácido isoxazol-5-carboxílico

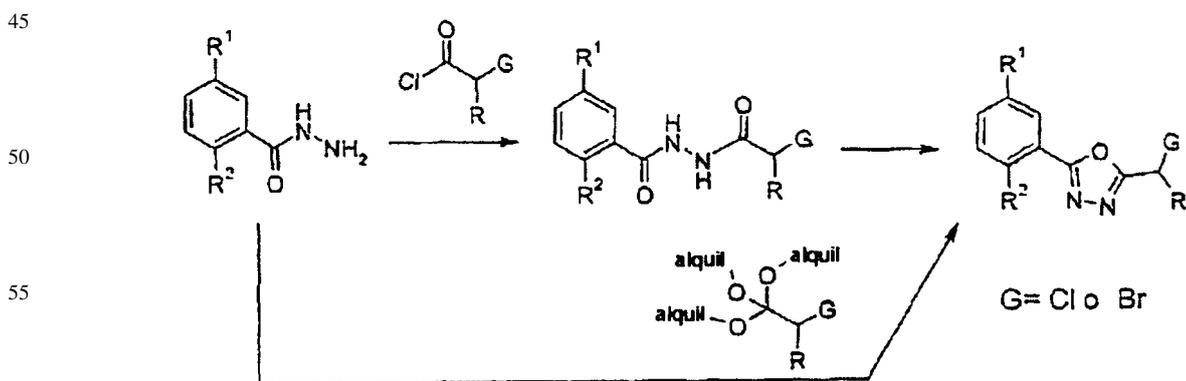
Esquema 6



35 En referencia al esquema 6, los isoxazoles se forman por reacción y ciclación *in situ* de derivados de éster dioxo-butírico con hidrocóloro de hidroxilamina en disolventes tales como etanol, 2-propanol o DMF a temperaturas de 40 a 140°C. Los ésteres dioxo-butíricos se forman por la reacción de acetofenonas con oxolatos de dialquilo (alquilo es por ejemplo, Me o Et) en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico en disolventes tal como DMF o tolueno a temperaturas de -20 a 120°C.

[1,3,4]oxadiazoles

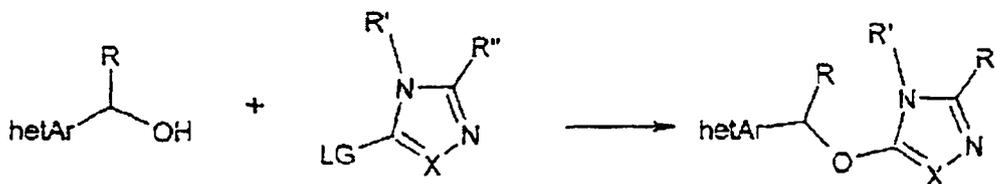
Esquema 7



60 Con referencia al esquema 7, en el que R es H o alquilo (Me, Et), a partir de hidrazidas ácidas, por unión de un derivado de cloruro de ácido alifático en THF, DMF, tolueno o similares, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o un carbonato, lleva a la formación de un derivado de acil-benzohidrazida, que se cicla a temperaturas elevadas en presencia de un agente deshidratante tal como pentóxido de fósforo en disolventes tal como tolueno o DMF o mezclas de los mismos para dar el producto [1,3,4]oxadiazol. De manera alternativa, los [1,3,4] oxadiazoles pueden hacerse directamente a partir de hidrazida ácida usando trialquilo-ortoésteres o bien solos o en disolventes tales como tolueno o xilenos a elevadas temperaturas.

Éteres de triazol

Esquema 8

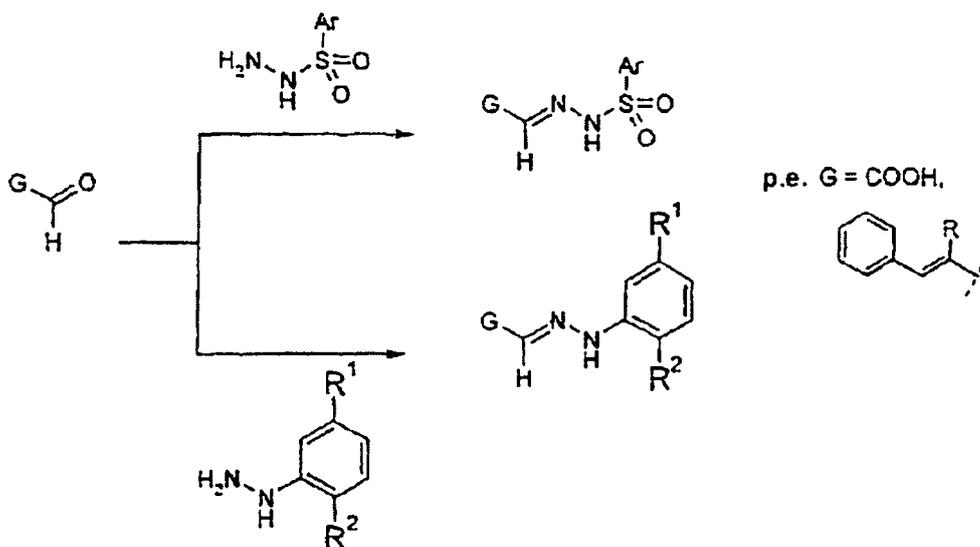


20

Con referencia al esquema 8, en el que R es H o alquilo (Me, Et), R' es una cadena lateral adecuada que puede o no estar protegida como sea apropiado, y R'' es X⁶-R³ como se define en la fórmula I, pueden prepararse triazoles unidos a oxígeno por formación de enlace a través de sustitución nucleófila de un grupo saliente (LG) en que un alcohol actúa como O-nucleófilo en condiciones básicas. Se usa una base, por ejemplo, NaH o Cs₂CO₃, a temperaturas de 0 a 80°C en disolventes polares apróticos tales como DMF o acetonitrilo. Son ejemplos de grupos salientes adecuados los alquilsulfonilos, tal como metanosulfonilo y etanosulfonilo, y halógenos, tal como cloro.

Arihidrazonas y Arilsulfonilhidrazonas

Esquema 9

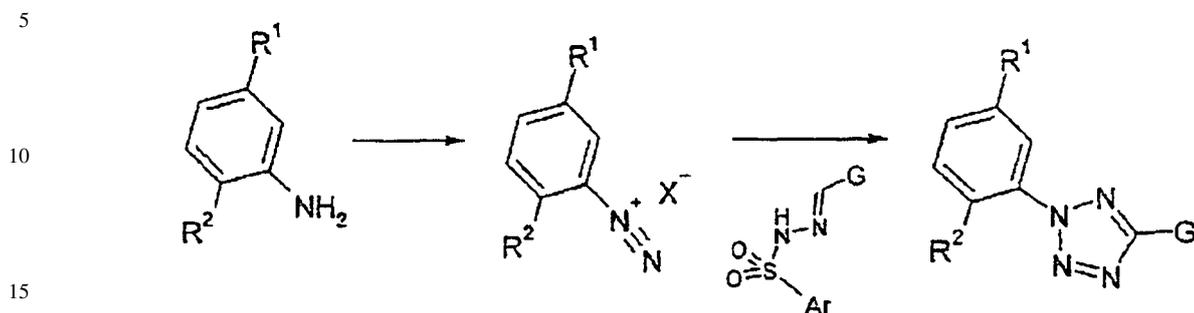


55

En referencia al esquema 9, se preparan arilsulfonilhidrazonas mediante la condensación entre aldehídos, por ejemplo, cinnamaldehído o ácido glioxálico, con arilsulfonilhidrazinas, tal como 4-toluensulfonilhidrazina, en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, etanol, DMF o dialquileteres, a una temperatura entre 0 a 100°C, de manera alternativa sin disolvente en radiación microondas. De forma similar, pueden formarse arihidrazonas por la reacción de arihidrazinas con aldehídos. [J. Med. Chem. 1980, 23, 631-634; Monatshefte fuer Chemie 2001, 403-406; J. Med. Chem. 2000, 43, 953-970; J. Med. Chem. 1978, 21, 1254-60].

Formación de tetrazol

Esquema 10a



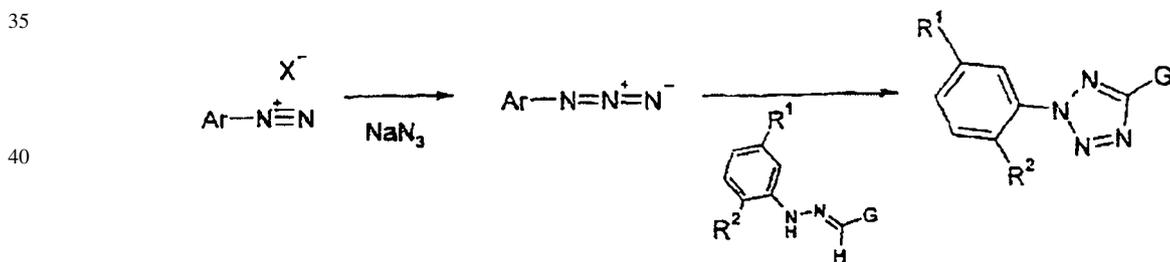
20

25

30

En referencia al esquema 10a, los tetrazoles, en el que G es un grupo aceptor de electrones, tal como una olefina, grupo carbonilo o arilo, pueden prepararse por cicloadición 1,3-dipolar de una sal de diazonio en una aril-sulfonil-hidrazona seguido por eliminación del ácido arilsulfínico para generar el anillo tetrazol, en disolventes próticos tales como agua y alcohol o mezclas de los mismos, en disolventes apróticos básicos tal como piridina, o mezclas de estos disolventes con disolventes próticos usados para generar la sal de diazonio. [J. Med. Chem. 2000, 43, 953-970]. Las sales de diazonio están disponibles sucesivamente a partir de una aril o heteroarilamina sustituida adecuada usando métodos bien conocidos, por medio de diazotización usando una fuente de nitrito tal como nitrito sódico o nitrito de isoamilo, en presencia de una fuente de ácido adecuada tal como ácido clorhídrico o ácido tetrafluoro bórico en un disolvente tal como agua a temperatura entre -10 a 0°C. En el caso donde se emplee un contraión X⁻ menos soluble, tal como tetrafluoroborato, la sal de diazonio así formada puede recogerse por precipitación y usarse en reacciones posteriores en condiciones no acuosas. Las sales de diazonio solubles formadas usando otras fuentes de ácido pueden precipitarse por la adición de un reactivo adecuado tal como ácido tetrafluorobórico o tetrafluoroborato sódico.

Esquema 10b



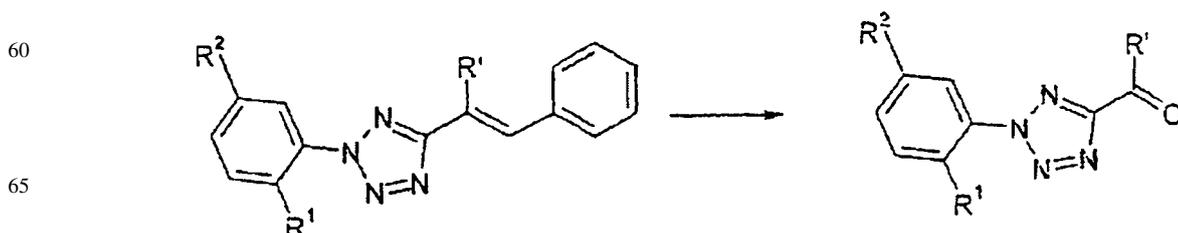
50

55

En referencia al esquema 10b, los tetrazoles también pueden prepararse a partir de la reacción de una arilhidrazona, en la que G se define como en el esquema 9 y 10, con una arilazida en un disolvente adecuado tal como etanol o piridina. [J. Med Chem. 1978, 21, 1254-60]. Las arilazidas pueden formarse por ejemplo, usando azida sódica con una sal de arildiazonio, que puede prepararse alternativamente como se describe anteriormente a partir de una arilamina, por ejemplo anilina o 2,4,6-tribromoanilina. La arilazida puede considerarse como un reactivo de transferencia de nitrógeno ya que la cicloadición en la hidrazona va seguida de eliminación para regenerar el precursor de arilamina a la sal de diazonio.

Preparación de 2-ariltetrazol-5-carbonilos

Esquema 11

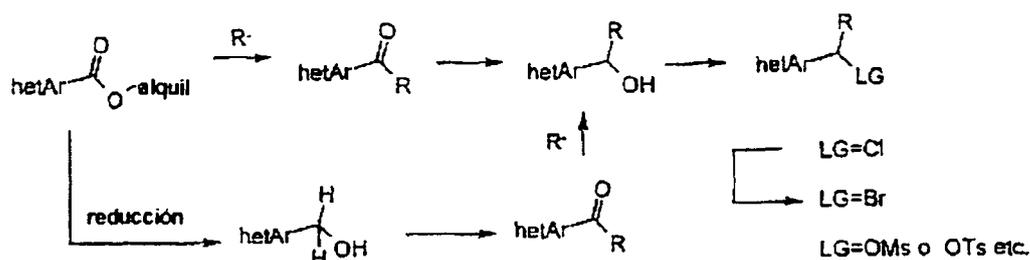


ES 2 309 718 T3

Típicamente, G, como en referencia al esquema 10a y 10b, es un grupo que puede emplearse como un precursor al resto X⁶ en compuestos de fórmula I, tal como una olefina o ácido carboxílico o derivado de ácido. Con referencia al esquema 11, cuando G es una olefina de arilo, derivada por ejemplo de cinnamaldehído donde R' es H, el grupo olefina puede separarse para proporcionar un aldehído directamente en un proceso en un reactor usando un reactivo tal como ozono por medio del diol usando un reactivo de dihidroxilación tal como tetróxido de osmio como se conoce por un experto en la técnica, seguido por la separación posterior usando un reactivo tal como acetato de plomo (IV). Cuando se emplea un cinnamaldehído sustituido, tal como α -metilcinnamaldehído, en el que R' es metilo, podría resultar una cetona de la separación de la olefina. [J.Med.Chem. 2000, 43, 953-970].

Transformaciones del grupo funcional

Esquema 12



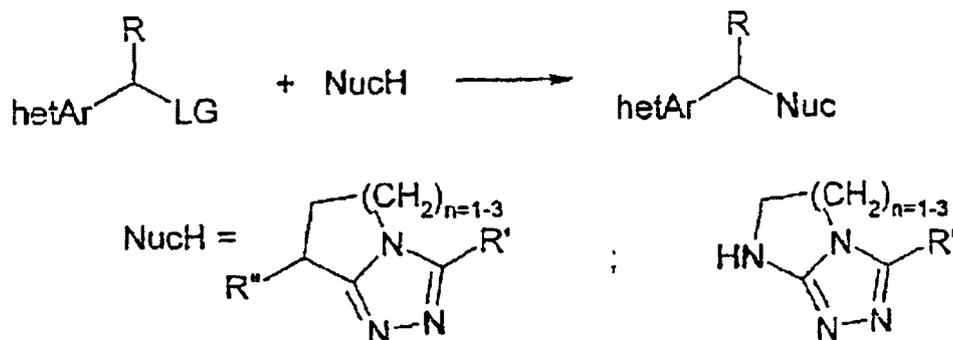
Con referencia al esquema 12, alcoholes alifáticos pueden convertirse por ejemplo, por métodos estándar a los haluros correspondientes mediante el uso de, por ejemplo, trifenilfosfina en combinación con o bien yoduro, N-bromo-succinimida o N-clorosuccinimida, o de manera alternativa, por tratamiento con tribromofosfina o cloruro de tionilo. Los alcoholes pueden transformarse a otros grupos salientes tales como mesilatos o tosilatos empleando el haluro de sulfonilo o anhídrido de sulfonilo apropiado en presencia de una base no nucleófila junto con el alcohol para obtener los sulfonatos correspondientes. Los cloruros o sulfonatos pueden convertirse a los bromuros o yoduros correspondientes por tratamiento con sales de bromuro, por ejemplo LiBr, o sales de yoduro, tal como LiI. Métodos estándar adicionales para obtener alcoholes incluyen la reducción de los correspondientes grupos que contienen carbonilo tal como ésteres, aldehídos o cetonas de metilo o etilo, empleando agentes reductores comunes tales como boranos, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio o hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición tal como complejos de, por ejemplo, rutenio o iridio, o alternativamente paladio o carbón. Las cetonas y alcoholes secundarios pueden obtenerse por tratamiento de ésteres y aldehídos de ácido carboxílico respectivamente, con el nucleófilo de carbono apropiado, tal como reactivos de alquilo-Grignard o reactivos de alquil-litio según los protocolos estándar. Los aldehídos heteroaromáticos pueden prepararse a partir de los alcoholes primarios correspondientes por procedimientos de oxidación bien conocidos por el experto en la técnica, tal como el empleo de MnO_2 como oxidante, o por oxidación de Swern.

Preparación de compuestos finales

Los métodos de preparación de compuestos finales no limitantes descritos posteriormente se ilustran y ejemplifican por dibujos en los que los grupos genéricos, u otros elementos estructurales de los intermedios corresponden a los de fórmula I. Se va a entender que un intermedio que contiene cualquier otro grupo genérico o elemento estructural de los de fórmula I, pueden usarse en las reacciones ejemplificadas, con tal que este grupo o elemento no dificulte la reacción y que pueda convertirse químicamente al grupo o elemento correspondiente de fórmula I en una etapa posterior que se conoce por el experto en la técnica.

Por desplazamiento intermolecular nucleófilo

Esquema 13



25

30

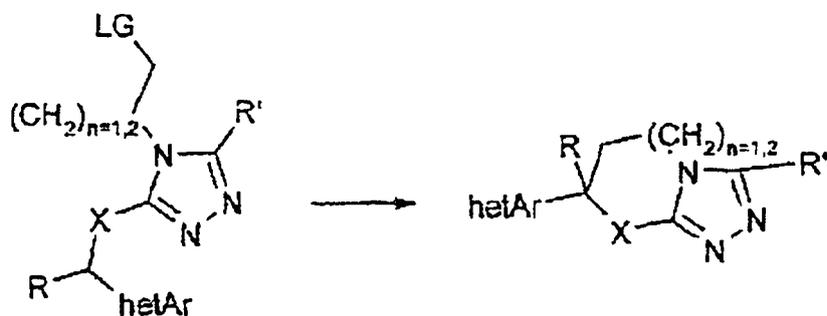
35

40

Con referencia al esquema 13, en el que R'' es H o alquilo (Me, Et), R es H o alquilo (Me, Et) y R' es X⁶⁻R³ como se define en la fórmula I, los compuestos de fórmula I pueden, por ejemplo, prepararse por formación de enlace a través del desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente (LG) en que el átomo nucleófilo sería el átomo nitrógeno del grupo amino de una amina heterocíclica, el carbono alfa de un anillo heteroaromático sustituido en alquilo. Los átomos de nitrógeno del grupo amino de aminas heterocíclicas, y los carbonos en alfa de compuestos heteroaromáticos sustituidos en alquilo, no son generalmente reactivos en la forma protonada neutra y, por lo tanto, se convierten preferiblemente total o parcialmente a formas aniónicas más nucleófilas por tratamiento con bases en disolventes adecuados tales como LDA, HMDS-álcali o n-BuLi en THF, dietiléter o tolueno, o NaH en por ejemplo DMF, o K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en acetonitrilo o cetonas tales como 2-butanona, o bien *in situ* o justo antes de la reacción con un electrófilo adecuado que tiene un grupo saliente a una temperatura de -100 a 150°C. Los átomos de nitrógeno de aminas alifáticas secundarias son generalmente suficiente nucleófilas para desplazar un grupo saliente en las formas neutras correspondientes, aunque preferiblemente se añade una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, TEA, DEA o similares para facilitar la reacción en disolventes tales como acetonitrilo, DMF o DCM a 0 a 150°C. Para nucleófilos de carbono, el grupo saliente es preferiblemente bromo, para nucleófilos de nitrógeno, ejemplos de grupos salientes adecuados LG incluyen cloro, bromo, OTs. Opcionalmente, pueden estar presentes en la reacción cantidades catalíticas o estequiométricas de un yoduro de metal alcalino, tal como LiI, para facilitar lo mismo en el desplazamiento *in situ* del grupo saliente por yodo.

Por desplazamiento intramolecular nucleófilo

Esquema 14

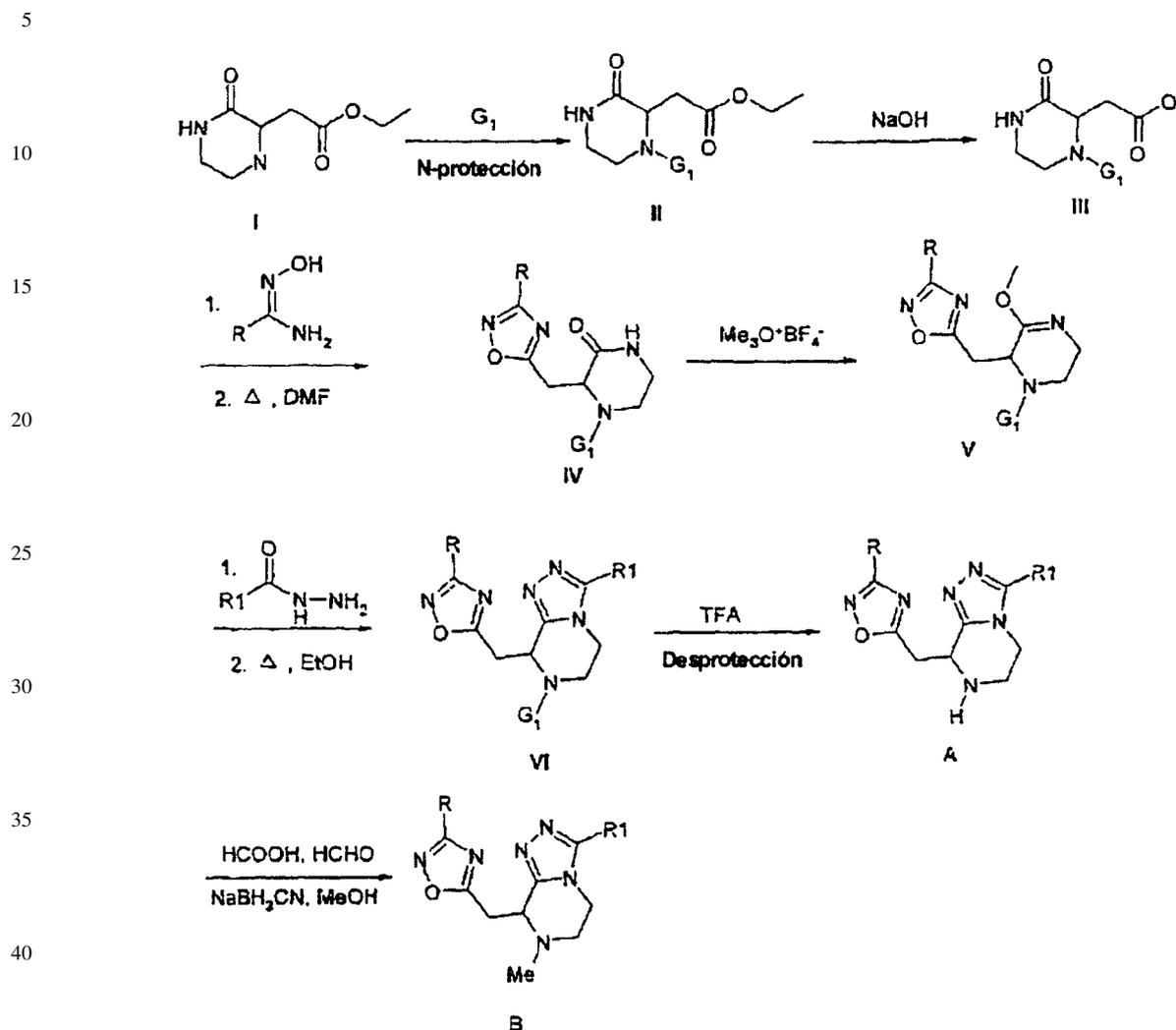


65

Con referencia al esquema 14, en el que R es H o alquilo (Me, Et) y X es o bien S u O, los compuestos de fórmula I pueden, por ejemplo, prepararse por formación intramolecular de enlaces mediante el desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente (LG) en que el átomo nucleófilo sería el carbono en *alfa* de un heteroaromato sustituido en alquilo en condiciones como se describen en este documento anteriormente para desplazamientos intermoleculares donde son bases preferidas, por ejemplo, LDA, HMDS-álcali o NaH como se describe anteriormente en este documento.

Preparación de piperazin-triazoles condensados

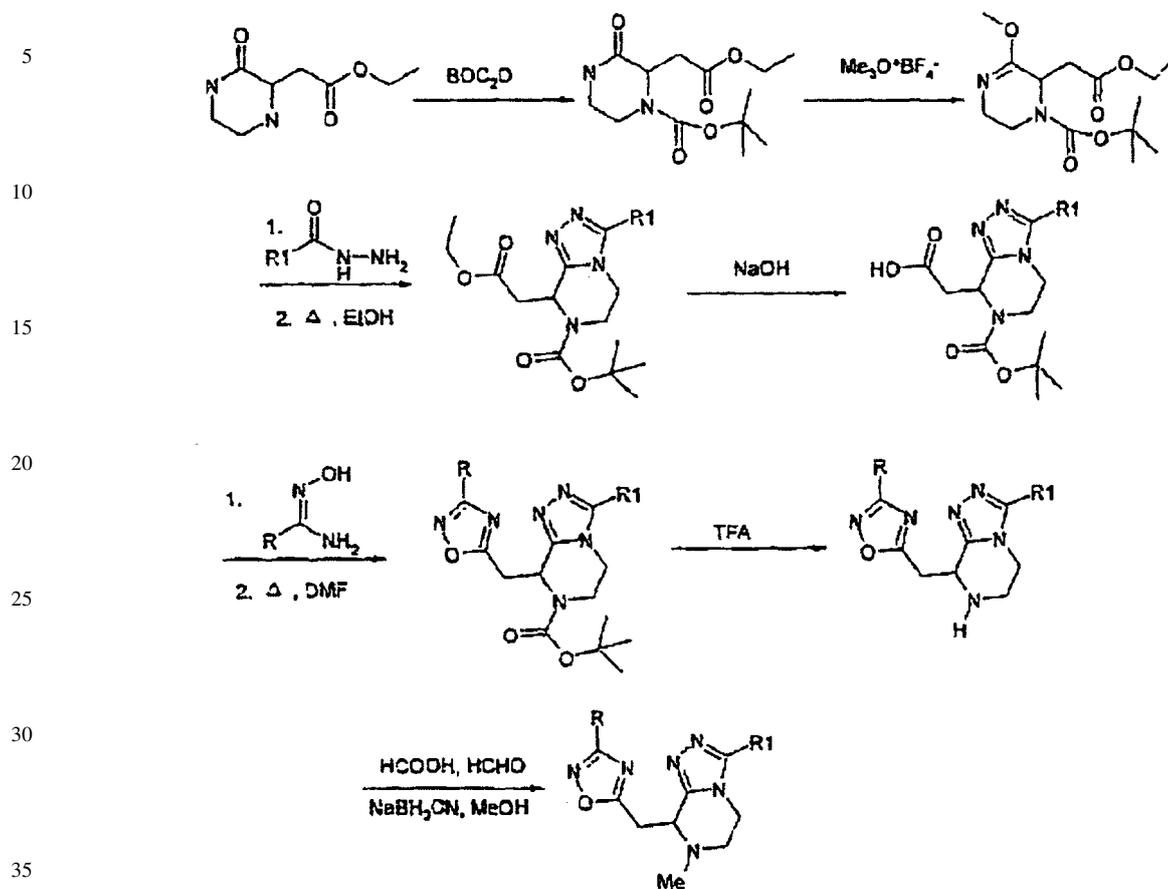
Esquema 15a



Con referencia al esquema 15a, las triazolopiperazinas pueden prepararse a partir de derivados de piperazina por N-protección inicial para dar el intermedio II. El intermedio puede entonces hidrolizarse al ácido III. El correspondiente 1,2,4-oxadiazol IV puede generarse entonces como se describe anteriormente. El intermedio triazolopiperazina VI puede obtenerse entonces convirtiendo primero IV al imidoato cíclico, con un reactivo tal como $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ o sulfato de dimetilo (ref: a) Sheu, Jennline; Smith, Michael B.; Oeschger, Thomas R.; Satchell, Jacqueline; Org.Prep.Proced.Int.; 24; 2; 1992; 147-158; b) Hutchinson, Ian S.; Matlin, Stephen A.; Mete, Antonio, Tetrahedron Lett.; 42; 9; 2001; 1773-1776). El grupo alcoxi puede desplazarse entonces por una acil-hidrazida (o hidrazina con un agente acilante como se describe en el Esquema 4) seguido por una condensación de cierre de anillo para formar el heterociclo de triazol. Esto puede hacerse en etanol, tolueno, DMF o piridina en condiciones térmicas con calentamiento regular o irradiación de microondas (ref: Lawson, Edward C.; Hoekstra, William J.; Addo, Michael F.; Andrade-Gordon, Patricia; Damiano, Bruce P.; Kauffman, Jack A.; Mitchell, John A.; Maryanoff, Bruce E.; Bioorg.Med.Chem.Lett.; EN; 11; 19; 2001; 2619-2622). El grupo protector puede entonces eliminarse para dar compuestos de fórmula A. El compuesto A puede someterse entonces a alquilación reductora para dar compuestos de fórmula B. De manera alternativa, los compuestos de fórmula A y B se obtienen también según la secuencia de reacción ilustrada en el Esquema 15b como se muestra debajo.

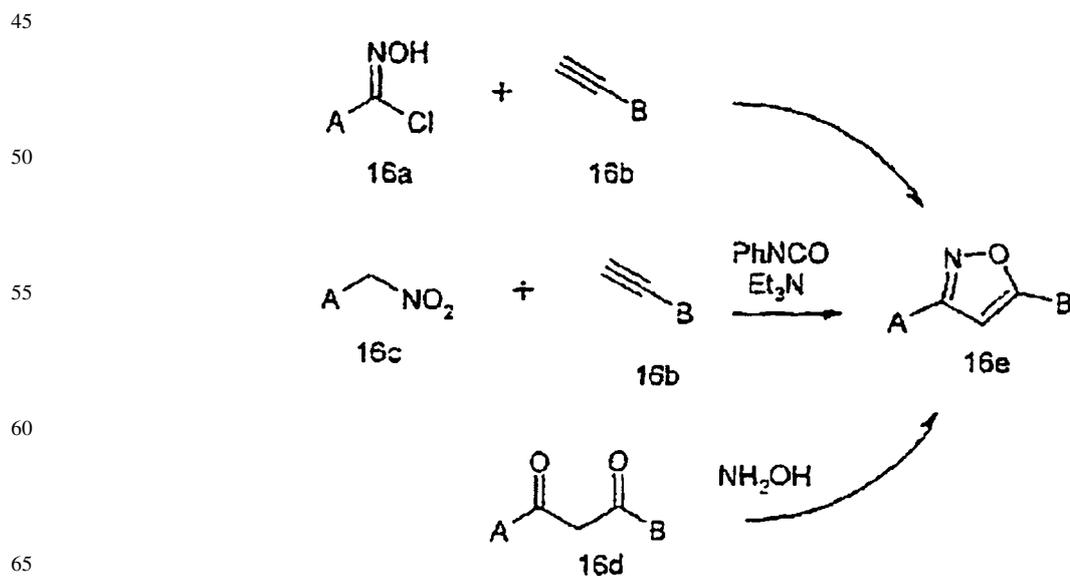
ES 2 309 718 T3

Esquema 15b



Los compuestos de isoxazol de la invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 16, debajo. Uno de los grupos A y B representa el grupo fenilo sustituido, y el otro representa el sistema anular bicíclico, de compuestos de Fórmula I; de manera alternativa, A y B representan precursores de estos grupos:

Esquema 16



ES 2 309 718 T3

En más detalle, los compuestos de fórmula 16e pueden prepararse por cicloadición 1,3-dipolar entre compuestos de fórmula 16a y 16b en condiciones básicas, usando una base adecuada tal como bicarbonato sódico o trietilamina a temperaturas adecuadas (0°C-100°C) en disolventes tales como tolueno. La síntesis de compuestos de tipo 16a se han descrito previamente en la literatura, por ejemplo, Kim, Jae Nyoung; Ryu, Eung K; J. Org. Chem. (1992), 57, 6649-50. La cicloadición 1,3-dipolar con acetilenos de tipo 16b también pueden efectuarse usando nitrometanos sustituidos de tipo 16c *por medio de* la activación con un reactivo electrófilo tal como PhNCO en presencia de una base tal como trietilamina a temperaturas elevadas (50-100°C). Li, C-S.; Lacasse, E.; Tetrahedron Lett. (2002) 43; 3565-3568. Diversos compuestos de tipo 16c están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse por métodos estándar por un experto en la técnica.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula 16d, que están disponibles *por medio de* una condensación de Claisen de una metilcetona y un éster usando condiciones básicas usando bases tales como hidruro sódico o terc-butoxido de potasio, pueden dar compuestos de fórmula 16e *por medio de* condensación y posterior ciclación usando hidroxilamina, por ejemplo en forma de la sal de ácido clorhídrico, a temperaturas elevadas (60-120°C).

Se entiende que para ambos métodos, la protección de intermedios y/o las transformaciones posteriores del grupo funcional puede ser necesaria, como se apreciará por los expertos en la técnica. En el caso de un grupo éster, estas transformaciones pueden incluir, aunque no están limitadas, a cualquiera de los siguientes tres procedimientos: a) Reducción completa usando un agente reductor adecuado tal como LAH en disolventes tales como THF. b) Reducción parcial usando un agente reductor selectivo adecuado tal como DIBAL seguido por alquilación con un haluro de alquilo. c) Alquilación usando un reactivo alquilmetálico tal como haluro de alquilmagnesio en disolventes tales como tolueno o THF, seguido por reducción con por ejemplo borohidruro sódico en metanol.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Métodos generales

Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o están descritos anteriormente en la literatura. Los espectros ¹H y ¹³C NMR se grabaron en espectrómetros o bien Bruker 300, Bruker DPX400 o Varian +400 que operan a 300, 400 y 400 MHz para ¹H NMR respectivamente, usando TMS o la señal residual de disolvente como referencia, en cloroformo deuterado como disolvente a menos que se indique otra cosa. Todos los desplazamientos químicos presentados están en ppm en la escala delta, y el desdoblamiento fino de las señales como aparecen en las grabaciones (s: singlete, br s: singlete ancho, d: duplete, t: triplete, q: cuadruplete, m: multiplete). La analítica en separaciones de cromatografía líquida en línea seguida por detecciones de espectros de masas, se grabaron en un Waters LCMS que consiste en un Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masas de un único cuadrupolo ZQ. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electropulverizador operado en un modo de ión positivo y/o negativo. El voltaje de pulverización de iones fue ±3 kV y el espectrómetro de masas se exploró de m/z 100-700 a un tiempo de exploración de 0,8 s. A la columna, X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 x 50 mm, 3,5 mm, se aplicó un gradiente lineal de 5% a 100% de acetonitrilo en acetato de amonio 10 mM (ac.), o en TFA al 0,1% (ac.).

La cromatografía preparativa en fase inversa se hizo marchar en un HPLC autopreparativo Gilson con un detector de red de diodos usando una XTerra MS C8, 19x300 mm, 7 mm como columna.

La purificación por un cromatotrón se llevó a cabo en láminas de vidrio recubierto de gel de sílice/yesso rotatorias (Merck, 60 PF-254 con sulfato de calcio), con capa de recubrimiento de 1, 2 o 4 mm usando un cromatotrón TC Research 7924T.

La purificación de productos se hizo también usado Columnas de Extracción de Elución Química (Varian, cat n° 1219-8002), Mega BE-SI (Bond Elut Silica) SPE Columns (Varian, cat n° 12256018; 12256026; 12256034), o por cromatografía ultrarrápida en columnas de vidrio rellenas de sílice.

El calentamiento por microondas se llevó a cabo en una cavidad de microondas de modo Sencillo del Sintetizador Smith, produciendo irradiación continua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suecia).

Preparación de intermedios

Ejemplo 1

Ácido [3-(2-tienil)-5-tioxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acético

Se calentó N-(tioxometilen)glicinato de metilo (2,06 g) y tiofeno-2-carbohidrazida (2,57 g) en isopropanol (50 ml) a 70°C mientras se agitaba durante 16 h. La mezcla se dejó llegar a t.a. y el precipitado formado se recogió y se calentó a reflujo en disolución acuosa de NaHCO₃ 1,0 M durante 2 h. Después de enfriar a t.a. y la acidulación con HCl (ac.) conc., el producto se extrajo en EA, que se lavó con salmuera y después se secó sobre MgSO₄ antes de la concentración hasta sequedad para dar el compuesto del título en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

ES 2 309 718 T3

Ejemplo 2

4-(2-Hidroxietil)-5-(2-tienil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona

5 Todo el ácido [3-(2-tienil)-5-tioxo-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il]acético en bruto de la etapa previa se disolvió en THF (20 ml). Esta disolución se añadió en gotas a t.a. durante 2 h. La m.r. se apagó después con Na₂SO₄ (ac.) sat. a 0°C y el pH se ajustó a 3-4 antes de la filtración a través de celite. El THF se eliminó del filtrado por concentración y el producto se extrajo con EA de la mezcla acuosa restante. La EA-fase se lavó entonces con salmuera y se secó sobre MgSO₄ antes de la
10 concentración hasta sequedad para dar el material en bruto que se recrystalizó a partir de MeOH para dar 485 mg del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆): 13,94 (br s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,76 (q, 2H).

15 Ejemplo 3

2-[3-({[5-(5-Cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}tio)-5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]etanol

4-(2-Hidroxietil)-5-(2-tienil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (101 mg), 5-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(cloro-
20 metil)-1,2,4-oxadiazol (116 mg), y carbonato de potasio (86 mg) se agitó en una mezcla de DMF (2 ml) y MeCN (15 ml) a t.a. durante 3 h antes de la concentración hasta sequedad y el lavado del residuo con agua, y después con EtOAc, para dar 122 mg del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,04 (dd, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,16 (t, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,64 (q, 2H).

25

Ejemplo 4

Metanosulfonato de 2-[3-({[5-(5-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}tio)-5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]etilo

30

A una disolución de 2-[3-({[5-(5-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}tio)-5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-
4-il]etanol en una mezcla de DMF (1 ml) y piridina (0,5 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (20 uL). La
mezcla se agitó a t.a. durante 24 h antes de echarla en agua (10 ml). El producto en bruto se filtró y se purificó por
35 cromatografía en gel de sílice usando MeOH al 0-5% en DCM como eluyente para dar 43 mg del compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 5

40 a) *3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina*

Una mezcla de hidroyoduro de 1,3-diazepan-2-ona-hidrazona (1,00 g, 3,9 mmoles) y hidrocloreto de cloruro de
isonicotinoilo (695 mg, 3,9 mmoles) se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 10 min. La mezcla
de reacción se vertió en una disolución saturada de Na₂CO₃, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se
45 concentró. La cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 20:1) dio 1,74 g del compuesto del título en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H NMR: 1,89 (s, 4 H), 3,15 (m, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 8,66 (d, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga:

50 b) *3-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina*; 180 mg (20%) de sólido tostado; ¹H NMR CDCl₃: 1,88-1,99 (m, 4 H), 3,22-3,25 (m, 2 H), 3,90 (m, 2 H), 5,76 (bs, 1H) 6,95 (m, 1 H), 7,10 (m, 2 H).

c) *3-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina*; 300 mg (34%) de sólido blanco; ¹H
NMR CDCl₃: 2,03 (m, 4 H), 3,48 (m, 4 H), 5,33 (s, 3 H), 6,96 (d, 2 H), 7,87 (d, 2 H).

55

Ejemplo 6

3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina

60

Se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (0,24 ml, 1,71 mmoles) a una disolución de hidroyoduro de 1,3-
diazepan-2-ona-hidrazona en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a t.a. Los compuestos volátiles
se eliminaron y el residuo se puso a reflujo en NaHCO₃ acuoso saturado durante 2 h. Después de enfriar a t.a., el
producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 101 mg (31%) del compuesto del título. ¹H
65 NMR: 1,85-1,96 (m, 4 H), 3,17 (m, 2 H), 3,99 (m, 2 H), 5,04 (s, 1 H).

ES 2 309 718 T3

Ejemplo 7

Hidroyoduro de 1,3-diazepan-2-ona-hidrazona

5 Se añadió hidrato de hidrazina (0,44 ml, 7,23 mmoles) a una disolución de hidroyoduro de 2-(metiltio)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina (1,79 g, 6,58 mmoles) en EtOH (12 ml). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 5 h y se enfrió a t.a. Se añadió Et₂O y el producto se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 1,46 g (100%) del compuesto del título en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 Ejemplo 8

2-(metiltio)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepina

15 Se añadió yoduro de metilo (0,55 ml, 1,15 mmoles) a una disolución de 1,3-diazepan-2-ona (1,00 g, 7,68 mmoles) en acetona (8 ml). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 15 min. Se añadió EtOH a la disolución caliente para disolver los sólidos. Después de enfriar a t.a. se añadió hex. y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con hex. y se secó para dar 1,79 g (86%) del compuesto del título en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 Ejemplo 9

3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol

25 Se añadió Me₃OBf₄ (2,66 g, 18 mmoles) a una disolución de 2-pirrolidinona en DCM (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó y se concentró. El residuo se disolvió en EtOH (4 ml) y se añadió hidrazida isonicotínica (1,37 g, 10 mmoles). Se calentó la mezcla en un reactor de microondas, durante 1 h a 120°C. Los compuestos volátiles se eliminaron y el producto en bruto se purificó con cromatografía de columna (DCM/MeOH 20:1) para dar 319 mg (11%) del compuesto del título. ¹H NMR: 2,87 (m, 2 H), 3,05 (t, 2 H), 4,28 (t, 2 H), 7,72 (d, 2 H), 8,72 (d, 2 H).

Ejemplo 10

35 *3-(Clorometil)-5-(3-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol*

Etapa A. El intermedio acíclico se obtuvo de ácido 3-clorobenzóico (2,82 g, 18 mmoles), EDC1 (3,46 g, 18 mmoles), HOBt (2,76 g, 18 mmoles) y 2-cloro-N-hidroxi-acetamidina (1,75 g, 16,2 mmoles) [Chem. Ber. 1907, 40, 1639] en DMF (40 mL). Etapa B: El compuesto cíclico se obtuvo de calentar en DMF (40 mL) y se purificó por cromatografía SPE en gel de sílice usando acetona al 2% en hex. dando el compuesto del título (1,46 g, 39% de rendimiento en 2 etapas). ¹H NMR: 8,17 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 4,69 (s, 2H).

Ejemplo 11

45 *3-(Bromometil)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol*

3-(clorometil)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (1,38 g, 6,0 mmoles) y LiBr (0,90 g, 10,3 mmoles) en THF (50 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno t.n. Después de enfriar a t.a. se añadió EA y la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó y se evaporó para dar el compuesto del título (1,40 g, 85%). MS (M⁺+1) 275.

Ejemplo 12

55 *3-(1-cloroetil)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol*

Se añadieron 5 gotas de DMF a 1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etanol (12,3 g, 54,9 mmoles) en SOCl₂ (150 mL) y la reacción se calentó a 70°C durante 5 h. El exceso de SOCl₂ se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna (Hep a Hep-EA 5:1) para dar 12,4 g (93%) del compuesto del título. ¹H NMR: 1,96 (d, 3H), 5,20 (q, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,17 (t, 1H).

65

ES 2 309 718 T3

Ejemplo 13

Metanosulfonato de 1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etilo

- 5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (40 μ l, 0,49 mmoles) a una mezcla de TEA (95 μ l, 0,67 mmoles) y 1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etanol (100 mg, 0,45 mmoles) en DCM (5 ml). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró y se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 135 mg. $^1\text{H NMR}$: 1,9 (d, 3 H), 3,1 (s, 3 H), 5,9 (q, 1 H), 7,5 (t, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 8,0 (m, 1 H), 8,1 (t, 1 H).

10

Ejemplo 14

1-[5-(3-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etanol

- 15 Se disolvieron 27,2 g de N'-[(3-clorobenzoil)oxi]-2-hidroxiopropanimidamida en bruto en etanol (250 mL) y se puso a reflujo durante 1 h, seguido de adición de 14,0 g (170 mmoles) de acetato sódico en agua (40 mL). Después de estar a reflujo t.n., enfriar a t.a. y la adición de agua (250 mL), la mezcla se concentró *al vacío* hasta aproximadamente $\frac{1}{2}$ de su volumen, dando por resultado un precipitado que se filtró y se recrystalizó de EA/Hep para dar 6,45 g (25%) del compuesto del título. $^1\text{H NMR}$: 8,14 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 5,04-5,14 (m, 1 H), 2,51 (d, 1 H), 1,67 (d, 3 H).

20

Ejemplo 15

- 25 *N'-[(3-clorobenzoil)oxi]-2-hidroxiopropanimidamida*

- Se enfriaron 6,45 g de N',2-dihidroxiopropanimidamida en bruto en un baño de hielo con 23,5 mL de DEA en THF (200 mL). A esta suspensión se añadieron 21,94 g de cloruro de 3-clorobenzoil. La mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La adición de Et₂O (200 mL), el lavado con NH₄Cl sat. ac. y la re-extracción de la capa ac. dio después de la combinación y concentración de las fases orgánicas seguido de secado *al vacío* de 27,24 g de compuesto del título en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (M⁺+1): 243.

30

Ejemplo 16

35

N',2-dihidroxiopropanimidamida

- Se disolvieron 44,2 g (0,64 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 25,5 g (0,64 moles) de hidróxido sódico en etanol (500 mL) a t.a. y se agitó durante 3 h. Después de la filtración, se añadieron 8,11 g (0,11 moles) de 2-hidroxiopropanonitrilo al filtrado, seguido de agitación durante 4 h. Después de la concentración hasta sequedad, se obtuvo el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa. $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d₆): 8,88 (s, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,00 (q, 1 H), 1,19 (d, 3 H).

40

Ejemplo 17

Terc-butiléster de ácido 2-etoxicarbonilmetil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

- Se añadieron trietilamina (9,0 mL, 64,4 mmoles) y di-*terc*-butil-dicarbonato (7,0 g, 32,2 mmoles) a etiléster del ácido (3-oxo-piperazin-2-il)-acético (4,0 g, 21,5 mmoles) en 1,4-dioxano (4,0 mL) y agua (2 mL) a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y después el residuo se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexanos, se filtró, y se secó para dar el compuesto del título (5,66 g, 92%, sólido blanco). $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm): 6,29 (bs, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,28 (t, 3H).

55

Ejemplo 18

- 60 *Terc-butiléster de ácido 2-carboximetil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico*

- Se añadió hidróxido sódico 1N (11,4 mL, 11,4 mmoles) a *terc*-butiléster de ácido 2-etoxicarbonilmetil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (2,5 g, 8,73 mmoles) en metanol (20 mL) a temperatura ambiente y después se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se aciduló con HCl 2N a pH 2 y se extrajo con diclorometano (3 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1,87 g, 83%, sólido de espuma blanca). $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm): 7,68 (bs, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

65

ES 2 309 718 T3

Ejemplo 19

Terc-butiléster de ácido 2-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

5 Terc-butiléster del ácido 2-carboximetil-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (1,87 g, 7,25 mmoles), 3-cloro-N-hidroxi-benzamidina (1,36 g, 7,98 mmoles), HOBt (1,08 g, 7,98 mmoles) y EDCI (1,53 g, 7,98 mmoles) en DMF (20 mL) se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 veces), bicarbonato sódico saturado (2 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (20 mL) y después se calentó a 135°C durante 4 horas. Después de enfriar,
10 la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación se llevó a cabo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:diclorometano (1:1) para dar el compuesto del título (1,48 g, 52%, sólido en espuma blanco). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,08 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 1,35 (bs, 9H).

15

Ejemplo 20

Terc-butiléster de ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metoxi-3,6-dihidro-2H-pirazin-1-carboxílico

20 Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (169,4 mg, 1,15 mmoles) a terc-butiléster de ácido 2-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (450 mg, 1,5 mmoles) en diclorometano (3 mL) en argón a temperatura ambiente y después se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en alúmina básica usando acetato de etilo al 30% en hexanos para dar el compuesto del título (284,6 mg, 61%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,09 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,34 (m, 9H).

25

Ejemplo 21

30 *Terc-butiléster de ácido 8-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-(4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]-triazolo [4,3a]pirazin-7-carboxílico*

Terc-butiléster del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-5-metoxi-3,6-dihidro-2H-pirazin-1-carboxílico (284,6 mg, 0,70 mmoles) e hidrazida de ácido 4-metoxi-benzóico (116,2 mg, 0,70 mmoles) en argón en metanol (10 mL) se calentaron a reflujo durante 3 días. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 40-85% en hexanos dio el compuesto del título (72,5 mg, 20%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,07 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,28 (bs, 9H).

40

Ejemplo 22

[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-metanol

45

a) *Etiléster de ácido 4-(3-cloro-fenil)-2,4-dioxo-butírico*: Se añadió hidruro sódico (60% de dispersión en aceite, 1,24 g, 31,1 mmoles) en porciones a una disolución de 3-cloroacetofenona (4,0 g, 25,9 mmoles) y oxalato de dietilo (4,54 g, 31,1 mmoles) en DMF (32 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a 80°C durante media hora. Después de enfriar, la mezcla se trató con HCl 3N y después se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (3X) y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó entonces por cromatografía de columna ultrarrápida en sílice usando acetato de etilo al 0-10% en hexanos para dar el etiléster de ácido 4-(3-cloro-fenil)-2,4-dioxo-butírico (4,43 g, 67%, sólido amarillo). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 15,12 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 1,41 (m, 3H).

55

b) *Etiléster de ácido 5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico*: Una disolución de etiléster de ácido 4-(3-cloro-fenil)-2,4-dioxo-butírico (3,0 g, 11,8 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (2,46 g, 35,4 mmoles) en metanol (60 ml) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se lavó con metanol frío para dar el etiléster del ácido 5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (2,0 g, 71%, sólido blanco). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,82 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,03 (s, 3H). Mezcla tanto de metil como etiléster (mayoritariamente metilo).

60

c) *[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-metanol*: Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (320 mg, 8,4 mmoles) a una disolución de etiléster de ácido 5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (2,0 g, 8,4) en THF (100 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se apagó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó entonces por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 15-40% en hexano para dar [5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-metanol (1,32 g, 75%, sólido amarillo). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,84 (d, 2H), 2,23 (t, 1H).

65

ES 2 309 718 T3

Ejemplo 23

5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetiléster de ácido metanosulfónico

- 5 Se añadió trietilamina (965 mg, 9,5 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (820 mg, 7,2 mmoles) a una disolución de [5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-metanol (1,0 g, 4,8 mmoles) en diclorometano (50 mL) a 0°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se apagó con bicarbonato sódico saturado frío y después la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar 5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetiléster de ácido metanosulfónico (1,4 g, 100%, sólido marrón claro). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H),
10 7,45 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,16 (s, 3H).

Ejemplo 24

- 15 *5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol*

- El intermedio acíclico se preparó a partir de ácido 2-fluoro-5-clorobenzóico (550 g, 3,15 mmoles), EDCI (665 g, 3,47 mmoles), HOBT (469 g, 3,47 mmoles) y 2-cloro-N-hidroxi-acetamidina (377 g, 3,47 mmoles) en DMF (10 mL). Para efectuar la ciclación a oxadiazol, se añadió DMF (15 mL) al residuo de intermedio y la mezcla se calentó durante
20 1 hora. El producto se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 10% en hexano dando el compuesto del título (438 mg, 56% de rendimiento en 2 etapas, sólido blanco). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,16 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,72 (s, 3H).

- 25 *Preparación de compuestos finales*

Ejemplo 25

7-[5-(5-Cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-(2-tienil)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]tiazina

- 30 A una disolución de metanosulfonato de 2-[3-({[5-(5-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}tio)-5-(2-tienil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]etilo (43 mg) en DMF (2 ml) se añadió hidruro sódico (10 mg) a -78°C mientras se agitaba. Se dejó llegar a la mezcla a t.a. y se agitó durante otras 3 h antes de la adición de MeOH (1 ml) y la concentración en gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando DCM:EA:MeOH 70:30:2 como eluyente
35 proporcionó 2,8 mg del compuesto del título. ¹H NMR: 8,07 (dd, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 4,86 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 2,82 (m, 2H).

Ejemplo 26

- 40 a) *9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina*

- Se añadió NaH (65 mg, 0,28 mmoles) a una disolución de 3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina (54 mg, 0,25 mmoles) en DMF (5 ml). Después de 10 min se añadió 3-(clorometil)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (65 mg, 0,28 mmol) a t.a. Se continuó agitando t.n. y se añadió una disolución de NH₄Cl, sat., y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 20:1) dio 56 mg (54%) del compuesto del título. ¹H NMR: 1,89-2,01 (m, 4 H), 3,33-3,42 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 7,42-7,49 (m, 3 H), 7,53 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 8,71 (d, 2 H).

- 50 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga:

- b) *9-[[5-(3-clorofenil)-isoxazol-3-il]metil]-3-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina*; dio 31,8 mg (61%) de sólido amarillo; ¹H NMR CDCl₃: 7,95 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,93 (br, 4H).

- c) *9-[[5-(3-clorofenil)-isoxazol-3-il]metil]-3-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina*; dio 17,2 mg (45%) de sólido amarillo; ¹H NMR CDCl₃: 7,52 (br, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,01 (m, 4H).

- 60 d) *9-[[5-(3-clorofenil)-isoxazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina*; 47,4 mg (65%) de sólido amarillo; ¹H NMR CDCl₃: 8,79 (br, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 1,94 (m, 4H).

- 65 e) *9-[[5-(5-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina*; 28 mg (33%) de sólido blanco; ¹H NMR CDCl₃: 1,90-2,01 (m, 4 H), 3,37-3,41 (m, 2 H), 3,95-3,998 (m, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 7,22 (t, 1 H), 7,49-7,59 (m, 3 H), 8,11 (q, 1 H), 8,76 (q, 2 H).

ES 2 309 718 T3

f) 9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina; 10 mg (10%) de sólido blanco; ¹H NMR CDCl₃: 1,89-2,01 (m, 4 H), 3,38-3,46 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 6,85-6,95 (m, 1H) 7,08-7,15 (m, 2 H), 7,49 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 8,14 (m, 1 H).

5

g) 9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina; 8 mg (6%) de sólido tostado; ¹H NMR CDCl₃: 1,64 (bs, 4 H), 3,18 (m, 2 H), 3,60 (m, 5 H), 4,56 (s, 2 H), 6,87 (d, 2H), 7,26 (d, 2 H), 7,48 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H).

10

Ejemplo 27

9-[1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina

15

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina a partir de metanosulfonato de 1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etilo (186 mg, 0,61 mmoles), 3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina (200 mg, 0,56 mmoles) para dar 8,1 mg (4%) del compuesto del título. ¹H NMR: 1,83 (d, 3 H), 1,86-1,95 (m, 4 H), 3,16-3,27 (m, 1 H), 3,43-3,53 (m, 1 H), 3,75-3,87 (m, 1 H), 3,95-4,07 (m, 1 H), 5,54 (q, 1 H), 7,41-7,52 (m, 3 H), 7,52-7,58 (m, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 8,73 (m, 2 H).

20

Ejemplo 28

25

7-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol

Se añadió nBuLi (2,5 M, hex., 600 µl) a una disolución de 3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol (250 mg, 1,33 mmoles) en THF (13 ml) a 0°C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió 3-(bromometil)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (400 mg, 1,46 mmoles) en THF (10 ml). Después de agitar a -78°C durante 30 min, la agitación se continuó a 0°C alcanzando la t.a. en t.n. Se añadió NH₄Cl ac. sat. y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. Cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH 40:1) seguida de HPLC preparativo dio 6,5 mg (1%) del compuesto del título. ¹H NMR: 2,72 (m, 1 H), 3,13 (m, 2 H), 3,62 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,98 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 8,74 (m, 2 H).

30

35

Ejemplo 29

40

9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina

El compuesto del título se preparó análogo a 9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina a partir de 3-(clorometil)-5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (89 mg, 0,39 mmoles), 3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina (73 mg, 0,35 mmoles). La cromatografía en columna (hep/EA 1:1) dio 85 mg (61%) del compuesto del título. ¹H NMR: 1,88 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 3,26-3,35 (m, 2 H), 3,98-4,07 (m, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 7,46 (m, 1 H), 7,50-7,57 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 8,09 (m, 1 H).

45

50

Ejemplo 30

8-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) a una disolución de terc-butiléster de ácido 8-[3-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-(4-metoxi-fenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carboxílico (72,5 mg, 0,14 mmoles) en diclorometano (1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó entonces con diclorometano. Después de 15 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 85-90% en hexanos a amoniaco al 2% en metanol en diclorometano seguido por trituración con dietiléter para dar el compuesto del título (40,6 mg, 69%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,10 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,83 (bs, 1H).

60

65

Ejemplo 31

8-[3-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

5 Ácido fórmico (0,1 mL), formaldehído (37% en peso de disolución en agua, 0,1 mL) y cianoborohidruro sódico (1,0 M en THF, 0,1 mL) se añadieron a una disolución de 8-[3-(3-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (30 mg, 0,071 mmoles) en metanol (0,8 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con cloroformo
10 (4 veces), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos, acetato de etilo y amoníaco 2M al 4% en metanol en diclorometano dio el compuesto del título (23,8 mg, 77%). ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

15

Farmacología

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención pueden analizarse usando ensayos estándar para la actividad funcional. Ejemplos de ensayos del receptor glutamato se conocen bien en la técnica como se describe en, por ejemplo, Aramori *et al.*, *Neuron* 8:757 (1992), Tanabe *et al.*, *Neuron* 8:169 (1992), Miller *et al.*, *J. Neuroscience* 15: 6103 (1995), Balazs, *et al.*, *J. Neurochemistry* 69:151 (1997). La metodología descrita en estas publicaciones se incorpora en este documento por referencia. De manera conveniente, los compuestos de la invención pueden estudiarse por medio de un ensayo que mide la movilización del calcio intracelular, [Ca²⁺]_i en células que expresan mGluR5.
25

Para el análisis FLIPR, las células que expresan el mGluR5d humano como se describe en el documento WO97/05252 se siembran en placas de 96 pocillos de fondo claro recubiertas con colágeno con los lados negros, y el análisis de la movilización de [Ca²⁺]_i se hizo 24 h después de la siembra.

Los experimentos FLIPR se hicieron usando un equipo láser de 0,800 W y una velocidad de obturación de cámara CCD de 0,4 segundos. Cada experimento FLIPR se inició con 160 μl de tampón presente en cada pocillo de la placa celular. Después de cada adición del compuesto, la señal de fluorescencia se muestreó 50 veces a intervalos de 1 segundo seguido de 3 muestras a intervalos de 5 segundos. Se midieron las respuestas como la altura pico de la respuesta dentro del periodo de muestra.
35

Las determinaciones de EC₅₀ e IC₅₀ se hicieron a partir de los datos obtenidos de curvas de respuesta de 8 puntos de concentración (CRC) llevadas a cabo por duplicado. Se generaron agonistas CRC escalando todas las respuestas a la respuesta máxima observada para la placa. El bloque antagonista de la estimulación agonista se normalizó a la respuesta promedio de la estimulación agonista en 14 pocillos de control en la misma placa.
40

Se ha validado un ensayo funcional secundario para mGluR5d como se describe en el documento WO97/05252 basado en el movimiento del Inositol Fosfato (IP₃). La acumulación de IP₃ se mide como un índice del movimiento de fosfolipasa C mediado por el receptor. Las células GHEK que expresan de forma estable los receptores mGluR5d humanos, se incubaron con [3H] mio-inositol toda la noche, se lavaron tres veces en solución salina tamponada con HEPES y se pre-incubaron durante 10 min con LiCl 10 mM. Se añadieron compuestos (agonistas) y se incubaron durante 30 min a 37°C. La actividad antagonista se determinó pre-incubando compuestos de ensayo durante 15 min, incubando después en presencia de glutamato (80 μM) o DHPG (30 μM) durante 30 min. Las reacciones se terminaron por la adición de ácido perclórico (5%). Se recogieron muestras y se neutralizaron, y se separaron los inositol fosfatos usando Columnas de Intercambio Iónico Alimentados por Gravedad.
45

50

Un protocolo detallado para ensayar los compuestos de la invención, se proporciona en el ensayo posterior.

Ensayo de la actividad antagonista del receptor del Grupo I

Para el análisis FLIPR, las células que expresan mGluR5d humano como se describe en el documento WO97/05252 se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo claro recubiertas con colágeno con lados negros, y el análisis de la movilización de [Ca²⁺]_i se hizo 24 h después de la siembra. Los cultivos celulares en las placas de 96 pocillos se cargaron con una disolución 4 μM de forma acetoximetiléster del indicador fluorescente de calcio fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregón) en plurónico al 0,01%. Todos los ensayos se llevaron a cabo en un tampón que contenía
60 NaCl 127 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 0,7 mM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 0,422 mg/ml, HEPES 2,4 mg/ml, glucosa 1,8 mg/ml y BSA Fracción IV 1 mg/ml (pH 7,4).

Los experimento FLIPR se hicieron usando un equipo láser de 0,800 W y una velocidad de obturación de cámara CCD de 0,4 segundos con longitudes de onda de excitación y emisión de 488 nm y 562 nm, respectivamente. Cada experimento FLIPR se inició con 160 μl de tampón presente en cada pocillo de la placa celular. Una adición de 40 μl de la placa antagonista se siguió por una adición de 50 μL de la placa agonista. Después de cada adición, la señal de fluorescencia se muestreó 50 veces a intervalos de 1 segundo seguido de 3 muestras a intervalos de 5 segundos. Se midieron las respuestas como la altura pico de la respuesta dentro del periodo de muestra.

ES 2 309 718 T3

Las determinaciones EC_{50}/IC_{50} se hicieron a partir de los datos obtenidos de curvas de respuesta de 8 puntos de concentración (CRC) llevadas a cabo por duplicado. Se generaron agonistas CRC escalando todas las respuestas a la respuesta máxima observada para la placa. El bloque antagonista de la estimulación agonista se normalizó a la respuesta promedio de la estimulación agonista en 14 pocillos de control en la misma placa.

5

Medida de Movimiento de Inositol Fosfato en Células Totalmente Intactas

Células GHEK que expresan de manera estable el receptor mGluR5d humano, se sembraron en placas de 24 pocillos recubiertas con poli-L-lisina a 40×10^4 células/pocillo en medios que contienen $1 \mu\text{Ci}$ /pocillo de $[3\text{H}]$ mioinositol. Las células se incubaron toda la noche (16 h), después se lavaron tres veces y se incubaron 1 h a 37°C en solución salina tamponada con HEPES (NaCl 146 mM, KCl 4,2 mM, MgCl_2 0,5 mM, glucosa al 0,1%, HEPES 20 mM, pH 7,4) suplementado con 1 unidad/ml de glutamato-piruvato-transaminasa y piruvato 2 mM. Las células se lavaron una vez en solución salina tamponada con HEPES y se pre-incubaron durante 10 min en solución salina tamponada con HEPES que contenía LiCl 10 mM. Se añadieron compuestos (agonistas) y se incubaron a 37°C durante 30 min. La actividad antagonista se determinó pre-incubando compuestos de ensayo durante 15 min, después se incubaron en presencia de glutamato ($80 \mu\text{M}$) o DHPG ($30 \mu\text{M}$) durante 30 min. La reacción se determinó por adición de 0,5 ml de ácido perclórico (5%) en hielo, con incubación a 4°C durante al menos 30 min. Se recogieron muestras en tubos Falcon de 15 ml y se separaron los inositol fosfatos usando columnas Dowex, como se describe debajo.

20

Ensayo para Inositol Fosfatos Usando Columnas de Intercambio Iónico Alimentadas por Gravedad

Preparación de Columnas de Intercambio Iónico

25

Se lavó una resina de intercambio iónico (Dowex AG1-X8 en forma de formiato, malla de 200-400, BIORAD) tres veces con agua destilada y se almacenó a 4°C . Se añadieron 1,6 ml de resina a cada columna y se lavaron con 3 ml de HEPES 2,5 mM, EDTA 0,5 mM, pH 7,4.

a) *Tratamiento de la Muestra*

30

Las muestras se recogieron en tubos Falcon de 15 ml y se neutralizaron con HEPES 0,375 M, KOH 0,75 M. Se añadieron 4 ml de HEPES/EDTA (2,5/0,5 mM, pH 7,4) para precipitar el perclorato de potasio. El sobrenadante se añadió a las columnas Dowex preparadas.

35

b) *Separación del Inositol Fosfato*

40

Eluir glicerol-fosfatidil-inosoles con 8 ml de formiato de amonio 30 mM. Eluir los Inositol Fosfatos totales con 8 ml de formiato de amonio 700 mM/ácido fórmico 100 mM y recoger el eluido en viales de centelleo. Contar el eluido mezclado con 8 ml de sustancia de centelleo.

Un aspecto de la invención se refiere al método para inhibir la activación de mGluR 5, que comprende tratar una célula que contiene dicho receptor con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I.

45

Cribado para compuestos activos frente a tlesr

Se usaron labradores retriever adultos de ambos géneros, entrenados para estar en un lazo de Paulov. Se formaron esofagostomías mucosa a piel y los perros se dejaron recuperar completamente antes de hacerse cualquier experimento.

50

Medida de motilidad

55

En breve, después de ayunar durante aproximadamente 17 h con suministro libre de agua, se introduce un mecanismo funda/agujero lateral multilumen (Dentsleeve, Adelaida, Sur de Australia) a través de la esofagostomía para medir las presiones gástrica, del esfínter esofágico inferior (LES) y esofágica. El mecanismo se perfunde con agua usando una bomba de perfusión manométrica de baja conformidad (Dentsleeve, Adelaida, Sur de Australia). Un tubo perfundido con aire se pasa en la dirección oral para medir degluciones, y un electrodo de antimonio monitorizó el pH, 3 cm antes del LES. Todas las señales se amplifican y se ilustran en un ordenador personal a 10 Hz.

60

Cuando se ha obtenido una medida de base libre a partir de la actividad motora en fase III del ayuno gástrico/LES, se administra un placebo (0,9% de NaCl) o compuesto de ensayo de forma intravenosa (i.v., 0,5 ml/kg) en una vena de la pata delantera. Diez minutos después de la administración i.v., una harina nutriente (10% de peptona, 5% de D-glucosa, 5% de Intralípido, pH 3,0) se infunde en el estómago a través del lumen central del mecanismo a 100 ml/min a un volumen final de 30 ml/kg. La infusión de la harina nutriente se sigue por una infusión de aire a una velocidad de 500 ml/min hasta que se obtiene la presión intragástrica de 10 ± 1 mm Hg. La presión se mantiene entonces a este nivel a lo largo del experimento usando la bomba de infusión para la infusión adicional de aire o para ventilar aire del estómago. El tiempo experimental desde el principio de la infusión de nutrientes hasta el final del insuflado de aire es 45 min. El procedimiento se ha validado como un medio de confianza para desencadenar los TLESRs.

65

ES 2 309 718 T3

El TLESRs se define como una disminución en la presión del esfínter esofágico inferior (con referencia a la presión intragástrica) a una velocidad de >1 mm Hg/s. La relajación no debería estar precedida por una señal faríngea <2 s antes de su comienzo, en cuyo caso la relajación se clasifica como inducida por la deglución. La diferencia de presión entre el LES y el estómago sería menor que 2 mm Hg, y la duración de la relajación completa más larga que 1 s.

5

Abreviaturas

	atm	atmósfera
10	ac.	Acuoso
	BOC	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
	BSA	Albúmina de Suero Bovino
15	<i>n</i> Bu	Butilo normal
	CCD	Mecanismo Acoplado de Carga
20	MCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
	CRC	Curva de Respuesta de Concentración
	DCM	diclorometano
25	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DHPG	3,5-dihidroxifenilglicina
30	DMAP	4(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
	EA	acetato de etilo
35	EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
40	FLIPR	Lector de Placa de Formación de imágenes Fluorométrico
	GHEK	Riñón Embrionario Humano que contiene GLAST
	GLAST	Vehículo glutamato/aspartato
45	h.	hora
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
50	HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (tampón)
	Hep	heptano
55	Hex	hexano(s)
	IP ₃	Inositol Trifosfato
	LAH	Hidruro de litio y aluminio
60	Novozyme 435®	<i>Candida Antartica Lipase</i> soportada por un polímero (Novozymes, Bagsvaerd, Dinamarca)
	t.n.	toda la noche
65	PCC	Clorocromato de piridinio
	PPTS	<i>p</i> -toluenosulfonato de piridinio

ES 2 309 718 T3

prep	preparativo
t.a.	temperatura ambiente
5 sat.	Saturado
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
THF	tetrahidrofurano
10 pTsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico

Resultados

15 Valores típicos de IC₅₀ como se mide en los ensayos descritos anteriormente son 10 μM o menos. En un aspecto de la invención, el IC₅₀ está por debajo de 2 μM. En otro aspecto de la invención, el IC₅₀ está por debajo de 0,2 μM. En un aspecto adicional de la invención, el IC₅₀ está por debajo de 0,05 μM.

20 Ejemplos de valores IC₅₀ para compuestos individuales se dan debajo:

Compuesto	FLIPR IC ₅₀
25 7-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol	49 nM
9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina	81 nM

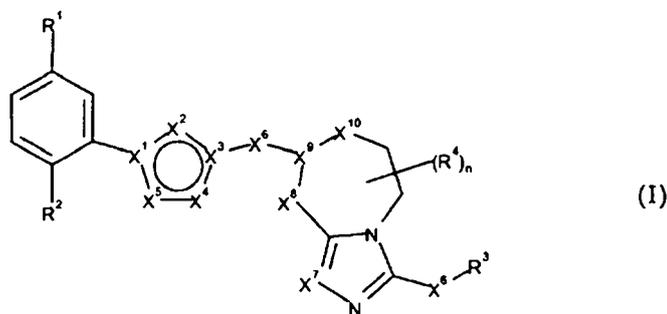
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

5

10

15



en la que:

20

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C, CR^5 , N, O y S, en los que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 no es N;

25

X^6 se selecciona del grupo que consiste en un enlace y CR^5R^6 ;

X^7 es CR^5 o N;

X^8 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CR^5R^6 , NR^5 , O, S, SO y SO_2 ;

30

X^9 es CR^5 o N;

X^{10} se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CR^5R^6 , $(CR^5R^6)_2$, O, S y NR^5 ;

35

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halo, nitro, alquil C_{1-6} halo, alquil OC_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquino OC_{2-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil OC_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} arilo, alquil OC_{0-6} arilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, alquil $C_{1-6}OR^5$, alquil $OC_{2-6}OR^5$, alquil $C_{1-6}(CO)R^5$, alquil $OC_{1-6}(CO)R^5$, alquil $C_{0-6}CO_2R^5$, alquil $OC_{1-6}CO_2R^5$, alquil C_{0-6} ciano, alquil OC_{2-6} ciano, alquil $C_{0-6}NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5R^6$, alquil $C_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $OC_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}SR^5$, alquil $OC_{2-6}SR^5$, alquil $C_{0-6}(SO)R^5$, alquil $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquil $C_{0-6}SO_2R^5$, alquil $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquil $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , alquil $C_{0-6}NR^5(CO)OR^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A.

45

50

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, alquil C_{1-6} halo, alquil OC_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquino OC_{2-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil OC_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} arilo, alquil OC_{0-6} arilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, alquil $C_{1-6}OR^5$, alquil $OC_{2-6}OR^5$, alquil $C_{1-6}(CO)R^5$, alquil $OC_{1-6}(CO)R^5$, alquil $C_{0-6}CO_2R^5$, alquil $OC_{1-6}CO_2R^5$, alquil C_{0-6} ciano, alquil OC_{2-6} ciano, alquil $C_{0-6}NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5R^6$, alquil $C_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $OC_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}SR^5$, alquil $OC_{2-6}SR^5$, alquil $C_{0-6}(SO)R^5$, alquil $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquil $C_{0-6}SO_2R^5$, alquil $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquil $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(SO_2)NR^5R^6$, $(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, NR^5OR^6 , alquil $C_{0-6}NR^5(CO)OR^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)OR^6$, SO_3R^5 y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A;

55

60

R^3 es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A;

65

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, halo, nitro, alquil C_{1-6} halo, alquil OC_{1-6} halo, alquilo C_{1-6} , alquilo OC_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno OC_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquino OC_{2-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil OC_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} arilo, alquil OC_{0-6} arilo, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)OR^5$, alquil $C_{1-6}OR^5$, alquil $OC_{2-6}OR^5$, alquil $C_{1-6}(CO)R^5$, alquil $OC_{1-6}(CO)R^5$, alquil $C_{0-6}CO_2R^5$, alquil $OC_{1-6}CO_2R^5$, alquil C_{0-6} ciano, alquil OC_{2-6} ciano, alquil $C_{0-6}NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5R^6$, alquil $C_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $OC_{1-6}(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $OC_{2-6}NR^5(CO)R^6$, alquil $C_{0-6}NR^5(CO)NR^5R^6$, alquil $C_{0-6}SR^5$, alquil $OC_{2-6}SR^5$, alquil $C_{0-6}(SO)R^5$, alquil $OC_{2-6}(SO)R^5$, alquil $C_{0-6}SO_2R^5$, alquil $OC_{2-6}SO_2R^5$, alquil $C_{0-6}(SO_2)NR^5R^6$, alquil $OC_{2-6}(SO_2)NR^5R^6$

ES 2 309 718 T3

NR⁵R⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(SO₂)R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(SO₂)R⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)OR⁶, alquil OC₂₋₆NR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S, en el que dicho anillo puede sustituirse por uno o más A;

5 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y arilo;

A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, nitro, alquil C₁₋₆halo, alquil OC₁₋₆halo, alquilo C₁₋₆, alquilo OC₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno OC₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquino OC₂₋₆, alquil C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquil OC₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆arilo, alquil OC₀₋₆arilo, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CN)OR⁵, alquil C₁₋₆OR⁵, alquil OC₂₋₆OR⁵, alquil C₁₋₆(CO)R⁵, alquil OC₁₋₆(CO)R⁵, alquil C₀₋₆CO₂R⁵, alquil OC₁₋₆CO₂R⁵, alquil C₀₋₆ciano, alquil OC₂₋₆ciano, alquil C₀₋₆NR⁵R⁸, alquil OC₂₋₆NR⁵R⁸, alquil C₁₋₆(CO)NR⁵R⁸, alquil OC₁₋₆(CO)NR⁵R⁸, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)R⁸, alquil OC₂₋₆NR⁵(CO)R⁸, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)NR⁵R⁸, alquil C₀₋₆SR⁵, alquil OC₂₋₆SR⁵, alquil C₀₋₆(SO)R⁵, alquil OC₂₋₆(SO)R⁵, alquil C₀₋₆SO₂R⁵, alquil OC₂₋₆SO₂R⁵, alquil C₀₋₆(SO₂)NR⁵R⁸, alquil OC₂₋₆(SO₂)NR⁵R⁸, alquil C₀₋₆NR⁵(SO₂)R⁸, alquil OC₂₋₆NR⁵(SO₂)R⁸, alquil C₀₋₆NR⁵(SO₂)NR⁵R⁸, alquil OC₂₋₆NR⁵(SO₂)NR⁵R⁸, (CO)NR⁵R⁸, O(CO)NR⁵R⁸, NR⁵OR⁸, alquil C₀₋₆NR⁵(CO)OR⁸, alquil OC₂₋₆NR⁵(CO)OR⁸, SO₃R⁵ y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en C, N, O y S;

20 n es 0, 1, 2, 3 o 4; o

una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables; a condición de que:

25 a) cuando X² = X⁴ = X⁵ = N, y cualquiera de X⁸ o X¹⁰ es un enlace, entonces X⁹ no es N,

b) cuando X⁷ es N al menos dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ no son N,

30 c) X¹ y X³ no son O;

y con tal que el compuesto no sea:

35 8-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,

8-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,

40 8-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina,

8-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

45 8-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-3-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

50 8-{1-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirimidina,

8-[5-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-furan-2-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

55 8-{1-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirimidina,

3-Piridin-4-il-8-[1-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

60 (+)-8-{(1S)-1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

(-)-8-{(1R)-1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}-3-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina,

65 3-[5-(3-Piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-il-metil)[1,3,4]oxadiazol-2-il]benzoniitrilo,

3-[5-[3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-il-metil][1,3,4]oxadiazol-2-il]benzoniitrilo,

ES 2 309 718 T3

3-{5-[3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzocitrilo,

3-{3-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}benzocitrilo,

3-(3-{[3-(2-metoxipiridin-4-il)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo,

3-{5-[3-(3-piridin-4-il-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8(5H)-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzocitrilo,

3-{5-[3-(2-Hidroxi-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-8-ilmetil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}benzocitrilo.

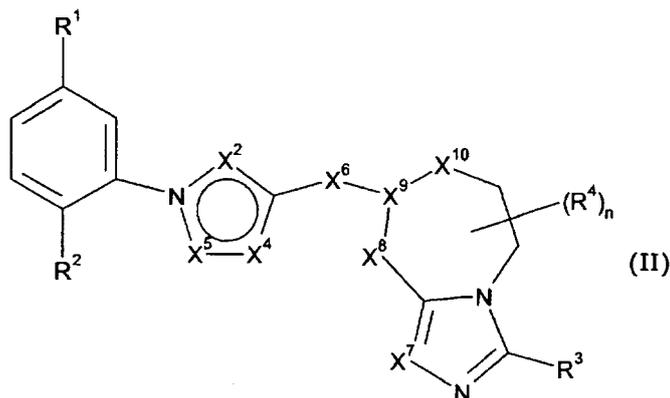
2. El compuesto según la reivindicación 1, con tal que el compuesto no sea 8-[5-(5-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-3-furan-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es halo, alquil C₁₋₆halo, alquilo C₁₋₆, alquilo OC₁₋₆ o alquil C₀₋₆ciano.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno o halo.

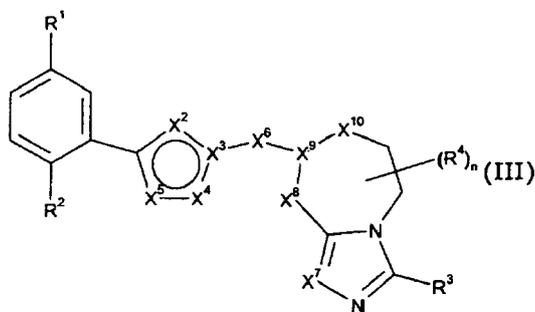
5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es flúor.

6. El compuesto según la reivindicación 1, de Fórmula II:



7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que X⁷ es N.

8. El compuesto según la reivindicación 1, de Fórmula III:

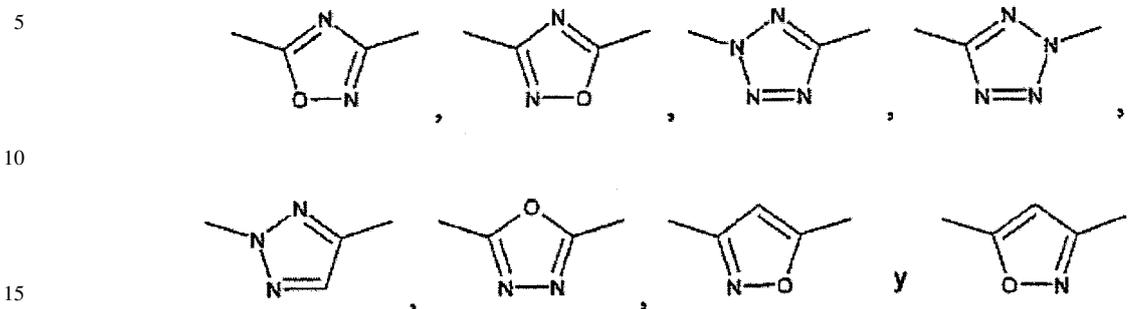


9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que X³ es C.

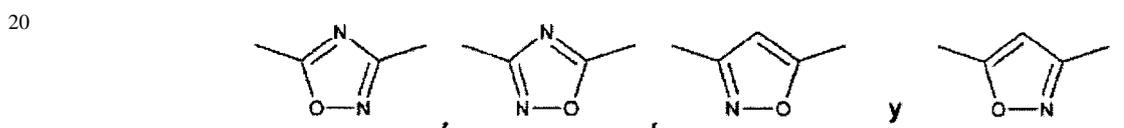
10. El compuesto según la reivindicación 8, en el que X³ es N.

ES 2 309 718 T3

11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo que contiene X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el anillo se selecciona del grupo que consiste en:



13. El compuesto según la reivindicación 11, en el que X⁷ es N.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que X⁸ es un enlace.

15. El compuesto según la reivindicación 13, en el que X⁸ es S.

16. El compuesto según la reivindicación 14, en el que X⁹ es CR⁵.

17. El compuesto según la reivindicación 16, en el que X¹⁰ es NR⁵.

18. El compuesto según la reivindicación 16, en el que X¹⁰ es O.

19. El compuesto según la reivindicación 16, en el que X¹⁰ es CR⁵R⁶.

20. El compuesto según la reivindicación 16, en el que X¹⁰ es (CR⁵R⁶)₂.

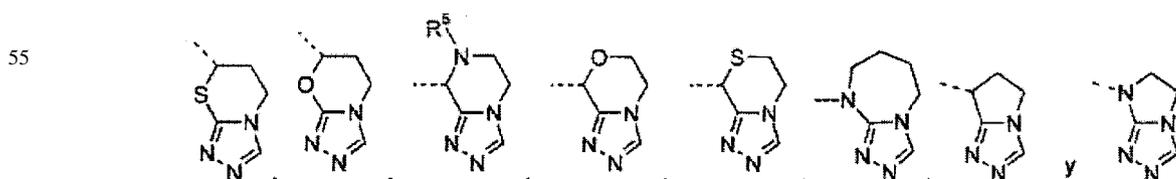
21. El compuesto según la reivindicación 16, en el que X¹⁰ es un enlace.

22. El compuesto según la reivindicación 15, en el que X⁹ es CR⁵.

23. El compuesto según la reivindicación 22, en el que X¹⁰ es un enlace.

24. El compuesto según la reivindicación 14, en el que X⁹ es N.

25. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el anillo condensado que contiene X⁷, X⁸, X⁹ y X¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en:



26. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

7-[5-(5-Cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-(2-tienil)-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]tiazina,

9-[[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,

ES 2 309 718 T3

9- $\{1-[5-(3\text{-clorofenil})-1,2,4\text{-oxadiazol-3-il}]etil\}$ -3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,

7- $\{[5-(3\text{-clorofenil})-1,2,4\text{-oxadiazol-3-il}]metil\}$ -3-piridin-4-il-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol,

9- $\{[5-(3\text{-clorofenil})-1,2,4\text{-oxadiazol-3-il}]metil\}$ -3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina,

8- $\{3-(3\text{-Cloro-fenil})-[1,2,4]oxadiazol-5-il\}$ -3-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,

8- $\{3-(3\text{-Cloro-fenil})-[1,2,4]oxadiazol-5-il\}$ -3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,

9- $\{[5-(3\text{-clorofenil})\text{-isoxazol-3-il}]metil\}$ -3-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3] diazepina,

9- $\{[5-(3\text{-clorofenil})\text{-isoxazol-3-il}]metil\}$ -3-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina,

9- $\{[5-(3\text{-clorofenil})\text{-isoxazol-3-il}]metil\}$ -3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina,

9- $\{[5-(5\text{-cloro-2-fluorofenil})-1,2,4\text{-oxadiazol-3-il}]metil\}$ -3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina,

9- $\{[5-(3\text{-clorofenil})-1,2,4\text{-oxadiazol-3-il}]metil\}$ -3-(3,5-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina;

9- $\{[5-(3\text{-clorofenil})-1,2,4\text{-oxadiazol-3-il}]metil\}$ -3-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3]diazepina, y

sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

27. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, y uno o más diluyentes, excipientes y/o vehículos inertes farmacéuticamente aceptables.

28. La composición farmacéutica según la reivindicación 27, para usar en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5.

29. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, para usar en terapia.

30. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, para usar en el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5.

31. El uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por mGluR5.

32. El uso según la reivindicación 31, en el que el mamífero es un humano.

33. El uso según la reivindicación 31, en el que el trastorno es un trastorno neurológico.

34. El uso según la reivindicación 31, en el que el trastorno es un trastorno psiquiátrico.

35. El uso según la reivindicación 31, en el que los trastornos se seleccionan a partir de trastornos crónicos o agudos de dolor.

36. El uso según la reivindicación 31, en el que el trastorno es un trastorno gastrointestinal.