

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 783**

51 Int. Cl.:
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05858618 .1**
96 Fecha de presentación: **06.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1893608**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **ANTAGONISTAS TIAZOLILO DE MGLUR5 Y PROCEDIMIENTOS PARA SU USO.**

30 Prioridad:
07.10.2004 US 616805 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.12.2011

73 Titular/es:
MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065, US

72 Inventor/es:
COSFORD, Nicholas, D.;
SEIDERS, Thomas, J.;
PAYNE, Joseph;
ROPPE, Jeffrey, R.;
HUANG, Dehua;
SMITH, Nicholas, D.;
POON, Steve, F.;
KING, Chris;
EASTMAN, Brian, W.;
WANG, Bowei;
ARRUDA, Jeannie, M.;
VERNIER, Jean-Michel y
ZHAO, Xiumin

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 369 783 T3

DESCRIPCIÓN

Antagonistas tiazolilo de mGluR5 y procedimientos para su uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al descubrimiento de compuestos heterocíclicos particulares, y además a sales particular de estos heterociclos, que poseen actividad incrementada como antagonistas de mGluR5.

Antecedentes de la invención

10 Los compuestos heterocíclicos insaturados encuentran una amplia variedad de usos. Por ejemplo, los compuestos de esta clase encuentran usos como moduladores de procesos fisiológicos que son mediados por receptores activados por ligandos. Los receptores que son activados por ligandos están localizados a lo largo de los sistemas nervioso, cardiaco, renal, digestivo y bronquial, entre otros. En el sistema nervioso, por ejemplo, los compuestos heterocíclicos son capaces de funcionar como agonistas o antagonistas de receptores para neurotransmisores, neurohormonas y neuromoduladores. Los receptores activados por ligandos han sido identificados en una gran variedad de especies, incluyendo seres humanos, otros mamíferos y vertebrados así como en especies de invertebrados. Por lo tanto, los compuestos de esta clase también son capaces de modular procesos mediados por receptores a lo largo de la filogenia y encuentran usos en una amplia variedad de aplicaciones, por ejemplo, como fármacos, insecticidas, fungicidas y otros usos.

15 Los receptores activados por aminoácidos excitatorios, como el aminoácido ácido L-glutámico (glutamato), son una clase importante de receptores de neurotransmisores excitatorios en el sistema nervioso central de mamíferos. Análisis anatómicos, bioquímicos y electrofisiológicos sugieren que los sistemas glutamatérgicos están implicados en una amplia gama de procesos neuronales, incluyendo transmisión sináptica excitatoria rápida, regulación de la liberación de neurotransmisores, potenciación a largo plazo, depresión a largo plazo, aprendizaje y memoria, plasticidad sináptica en el desarrollo, daño hipóxico-isquémico y muerte neuronal, convulsiones epileptiformes, procesamiento visual, así como la patogenia de varios trastornos neurodegenerativos. Véase, en general, Nakanishi et al, Brain Research Reviews 26:230-235 (1998); Monaghan et al, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29:365-402 (1980). Este amplio repertorio de funciones, especialmente las relacionadas con el aprendizaje, la neurotoxicidad y la neuropatología, ha estimulado intentos recientes de describir y definir los mecanismos mediante los cuales el glutamato ejerce sus efectos.

20 Se ha observado que el glutamato media sus efectos a través de receptores que se han clasificado en dos grupos principales: ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos de glutamato se dividen generalmente en dos clases: los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y los no NMDA. Ambas clases de receptores están vinculadas a canales de cationes integrales y comparten alguna homología de secuencia de aminoácidos. Los GluRI-4 reciben el nombre de receptores AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico) porque los AMPA activan preferentemente receptores compuestos de estas subunidades, mientras que los GluRS-7 y KA1-2 son denominados receptores de kainato ya que son preferentemente sensibles al ácido kaínico. Por lo tanto, un "receptor AMPA" es un receptor no NMDA que puede ser activado por AMPA. Los receptores AMPA incluyen la familia GluRI-4, que forma complejos homo-oligoméricos y hetero-oligoméricos que muestran diferentes relaciones corriente-voltaje y permeabilidad al calcio. Los polipéptidos codificados por secuencias de ácidos nucleicos de GluRI-4 pueden formar canales iónicos controlados por ligandos funcionales. Un receptor de AMPA incluye un receptor que tiene una subunidad G1uR1, G1uR2, GluR3 y/o G1uR4. Un receptor NMDA incluye un receptor que tiene subunidades NMDAR1, NMDAR2a, NMDAR2b, NMDAR2c, NMDAR2d y/o NMDAR3.

25 Los receptores metabotrópicos de glutamato se dividen en tres grupos basados en la homología de secuencia de aminoácidos, mecanismo de transducción y propiedades farmacológicas, a saber, Grupo I, Grupo II y Grupo III. Cada grupo de receptores contiene uno o más tipos de receptores. Por ejemplo, el Grupo I incluye receptores metabotrópicos de glutamato 1 y 5 (mGluR1 y mGluR5), el Grupo II incluye receptores metabotrópicos de glutamato 2 y 3 (mGluR2 y mGluR3) y el Grupo III incluye receptores metabotrópicos de glutamato 4, 6, 7 y 8 (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Pueden existir varios subtipos de un tipo de mGluR en particular. Por ejemplo, los subtipos de mGluR1 incluyen mGluR1a, mGluR1b, mGluR1c y mGluR1d.

30 Estudios anatómicos demuestran una distribución amplia y selectiva de receptores metabotrópicos de glutamato en el sistema nervioso de los mamíferos. Por ejemplo, mGluR1 se expresa en el cerebelo, bulbo olfatorio, hipocampo, septo lateral, tálamo, globo pálido, núcleo entopeduncular, pálido ventral y sustancia negra (Petralia et al., (1997) J. Chem. Neuroanat., 13:77-93; Shigemoto et al, (1992) J. Comp. Neurol., 322:121-135). Por el contrario, mGluR5 se expresa débilmente en el cerebelo, mientras que se encuentran niveles mayores de expresión en el cuerpo estriado y la corteza (Romano et al., (1995) J. Comp. Neurol., 355:455-469). En el hipocampo, mGluR5 aparece ampliamente distribuido y se expresa de forma difusa.

35 Los receptores metabotrópicos de glutamato se caracterizan comúnmente por siete dominios transmembrana putativos, precedidos por un gran dominio amino-terminal extracelular putativo y seguido por un gran dominio carboxi-terminal intracelular putativo. Los receptores se acoplan a proteínas G y activan ciertos segundos mensajeros dependiendo del grupo receptor. Así, por ejemplo, los mGluR de Grupo I activan la fosfolipasa C. La

activación de los receptores da como resultado la hidrólisis del (4,5)-bifosfato de fosfatidilinositol de la membrana a diacilglicerol, que activa la proteína quinasa C, y el trifosfato de inositol que a su vez activa el receptor de trifosfato de inositol para promover la liberación de calcio intracelular.

5 Se ha descrito una gran variedad de compuestos heterocíclicos con actividad como antagonistas de mGluR5 en nuestra Publicación Internacional Núm. WO 01/16121 y solicitudes de fase nacional relacionadas como 09/387.073 (abandonada) y 10/217.800, publicadas como Patentes de Estados Unidos Núm. 6.774.138, para modular la actividad del receptor de mGluR5 y para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por mGluR5. Otras publicaciones que desvelan ligandos mGluR5 incluyen: WO 2004/038374, Cosford et al, Bioorg. Med. Chem. Lett, 13
10 (3), 2003, 351-354; Roppe et al, ibid, 14 (15), 2004, 3993-3996, y Roppe et al, J. Med. Chem. 47 (19), 2004, 4645-4648. Debido a la importancia fisiológica y patológica de los receptores de aminoácidos excitatorios en general, y los receptores metabotrópicos de glutamato en particular, es necesario identificar procedimientos cada vez más efectivos de modulación de procesos mediados por receptores de aminoácidos excitatorios, así como procedimientos terapéuticos de tratamiento más efectivos y procedimientos para la prevención de enfermedades. Hay por lo tanto una necesidad continua en la técnica de identificar miembros nuevos y cada vez más potentes de
15 una clase de compuestos que pueden modular receptores de aminoácidos excitatorios.

Sumario de la invención

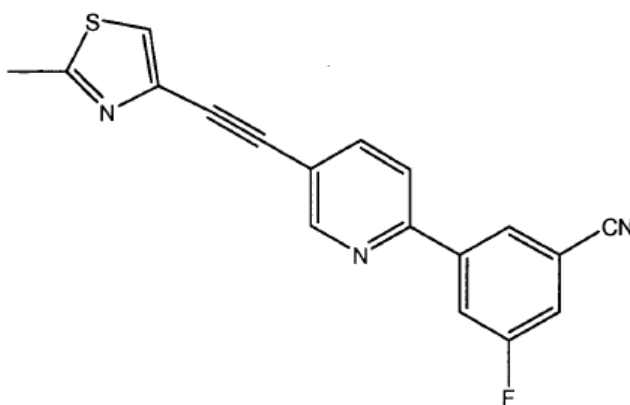
La identificación de un compuesto que se encuentra en el ámbito del grupo de compuestos descritos y reivindicados en el documento WO 01/16121 y en la Patente de EE.UU. Núm. 6.744.138, pero que no está desvelado específicamente en este documento, este compuesto posee ventajas especiales en términos de propiedades de tipo
20 farmacológico. Es decir, el compuesto descrito en la presente memoria muestra un mayor potencial para su uso como fármaco debido a que posee propiedades ventajosas únicas en términos de potencia y/o selectividad y/o propiedades farmacocinéticas y/o propiedades de ocupación de receptores in vivo. Específicamente, se ha descubierto que la selección de un resto de anillo 1,3-tiazol-2-ilo unido por un etileno a la posición 3 de un anillo piridilo, en el que el anillo está sustituido con sustituyentes seleccionados, da como resultado un compuesto con propiedades de tipo farmacológico superiores. La invención también desvela formas de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este compuesto heterocíclico, en particular sales de cloruro y sales de trifluoroacetato.
25

Los compuestos de la invención son útiles para una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, estos compuestos pueden actuar para modular procesos fisiológicos mediante el funcionamiento como antagonistas de
30 receptores de glutamato en el sistema nervioso. Los compuestos de la invención también pueden actuar como insecticidas y como fungicidas. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención también tienen amplia utilidad.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan un compuesto de la fórmula:

35



en la que dicho compuesto no comprende radioisótopos, y sales del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

40 Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de la invención pueden existir en formas polimórficas en las que un compuesto es capaz de cristalizar en formas diferentes. Los procedimientos adecuados para identificar y separar polimorfismos son conocidos en la técnica.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos heterocíclicos como se describió anteriormente, en combinación con vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Opcionalmente, un compuesto de la invención puede ser convertido en sales de adición de ácido no tóxicas. Por lo tanto, los compuestos descritos anteriormente (opcionalmente en combinación con vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico) pueden utilizarse en la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento de una variedad de indicaciones.

Los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico contemplados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen vehículos adecuados para administración oral, sublingual, intravenosa, subcutánea, transcutánea, intramuscular, intradérmica, intratecal, epidural, intraocular, intracraneal, por inhalación, rectal, vaginal, y similares. Se contempla la administración en forma de cremas, lociones, comprimidos, cápsulas, pellets, polvos dispersables, gránulos, supositorios, jarabes, elixires, pastillas, soluciones inyectables, soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones o emulsiones, parches, etc. Los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen glucosa, lactosa, goma acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, dextranos, y similares.

El compuesto de la invención puede convertirse opcionalmente en sales de adición de ácido no tóxicas. Estas sales se preparan generalmente por reacción de los compuestos de esta invención con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, metanosulfonato, acetato, oxalato, ácido adípico, alginato, aspartato, valerato, oleato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, toluensulfonato (tosilato), citrato, malato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, napsilato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, bencenosulfonato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, undecanoato, 2-hidroxietanosulfonato, etanosulfonato, y similares. Las sales también pueden formarse con ácidos inorgánicos como sulfato, bisulfato, hemisulfato, clorhidrato, clorato, perclorato, bromhidrato, yodhidrato, y similares. Estas sales pueden prepararse fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Una utilidad de la presente invención es un procedimiento para modular la actividad de receptores de aminoácidos excitatorios, dicho procedimiento comprende poner en contacto dichos receptores con los compuestos descritos anteriormente.

Como se emplea en la presente memoria, "receptores de aminoácidos excitatorios" se refiere a una clase de receptores de superficie celular que son la clase principal de receptores de neurotransmisores excitatorios en el sistema nervioso central. Además, los receptores de esta clase también median respuestas inhibitorias. Los receptores de aminoácidos excitatorios son proteínas que atraviesan la membrana que median las acciones estimuladoras del aminoácido glutamato y posiblemente otros aminoácidos ácidos endógenos. Los aminoácidos excitatorios son cruciales para la neurotransmisión rápida y lenta y han sido implicados en una variedad de enfermedades incluyendo enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, esquizofrenia, trauma cefálico, epilepsia, y similares. Además, los aminoácidos excitatorios son parte integral de los procesos de potenciación y depresión a largo plazo que son mecanismos sinápticos que subyacen al aprendizaje y la memoria. Hay tres subtipos principales de receptores de aminoácidos excitatorios: (1) los receptores metabotrópicos; (2) los receptores ionotrópicos NMDA; y (3) los receptores no NMDA, que incluyen los receptores AMPA y kainato.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "modular la actividad se refiere a niveles de actividad alterados, de modo que la actividad es diferente con el uso del procedimiento de la invención en comparación con la actividad sin el uso del procedimiento de invención. La modulación de la actividad de receptores de aminoácidos excitatorios incluye la supresión o el aumento de la actividad de los receptores. La supresión de la actividad del receptor puede realizarse por una variedad de medios, que incluyen el bloqueo de un sitio de unión del ligando, la modificación bioquímica y/o físico-química de un sitio de unión del ligando, la unión de dominios de reconocimiento de un agonista, evitar cambios conformacionales activados por ligandos en el receptor, evitar que el receptor activado estimule segundos mensajeros como proteínas G, y similares. El aumento de la actividad del receptor puede realizarse por una variedad de medios que incluyen la estabilización de un sitio de unión del ligando, la modificación bioquímica y/o físico-química de un sitio de unión del ligando, la unión de dominios de reconocimiento de un agonista, promover cambios conformacionales activados por ligandos en el receptor, y similares.

La actividad del receptor de aminoácidos excitatorios puede estar implicada en numerosos estados de enfermedad. Por lo tanto, la modulación de la actividad de los receptores también se refiere a una variedad de aplicaciones terapéuticas, como el tratamiento de isquemia cerebral, neurodegeneración crónica, trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, trastornos emocionales, trastornos de la función motora extrapiramidales, obesidad, trastornos respiratorios, control y función motora, trastornos por déficit de atención, trastornos de concentración, trastornos dolorosos, trastornos neurodegenerativos, epilepsia, trastornos convulsivos, trastornos alimenticios, trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos circadianos, abstinencia de drogas, adicción a drogas, trastornos compulsivos, ansiedad, trastornos de pánico, trastornos depresivos, trastornos de la piel, isquemia retiniana, degeneración retiniana, glaucoma, trastornos asociados con el trasplante de órganos, asma, isquemia o astrocitomas, y similares.

Los compuestos contemplados para su uso de acuerdo con los procedimientos de modulación de la invención son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo como ansiedad, depresión, psicosis, abstinencia de drogas, abstinencia de tabaco, pérdida de la memoria, deterioro cognitivo, demencia, enfermedad de Alzheimer, y similares; trastornos de la función motora extrapiramidal como enfermedad de Parkinson, parálisis progresiva supramuscular, enfermedad de Huntington, el síndrome de Gilles de la Tourette, discinesia tardía, y similares.

Los compuestos contemplados para su uso de acuerdo con la invención son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos dolorosos como dolor neuropático, dolor crónico, dolor agudo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia post-herpética, dolor asociado al cáncer, dolor asociado con quimioterapia, dolor asociado con lesión de la médula espinal, dolor asociado con esclerosis múltiple, causalgia y distrofia simpática refleja, dolor de miembro fantasma, dolor post-accidente cerebrovascular (central), dolor asociado con VIH o SIDA, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, trastornos miofaciales, migraña, dolor por osteoartritis, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor post-quemaduras, dolor asociado con lupus sistémico, neuropatías por atrapamiento, polineuropatías dolorosas, dolor ocular, dolor asociado con inflamación, dolor debido a lesión de tejidos, y similares.

Además, los compuestos contemplados para su uso de acuerdo con la invención son especialmente útiles para el tratamiento de isquemia cerebral, neurodegeneración crónica, trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, trastornos emocionales, trastornos de la función motora extrapiramidal, obesidad, trastornos respiratorios, control y función motora, trastornos por déficit de atención, trastornos de concentración, trastornos dolorosos, enfermedades neurodegenerativas, epilepsia, trastornos convulsivos, trastornos alimenticios, trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos circadianos, abstinencia de drogas, adicción a drogas, trastornos compulsivos, ansiedad, trastornos de pánico, trastornos depresivos, trastornos de la piel, isquemia retiniana, degeneración retiniana, glaucoma, trastornos asociados con el trasplante de órganos, asma, isquemia y astrocitomas. La invención también desvela procedimientos de prevención de afecciones relacionadas con enfermedades del sistema pulmonar, enfermedades del sistema nervioso, enfermedades del sistema cardiovascular, retraso mental (incluyendo retraso mental relacionado con síndrome de X frágil), enfermedades del sistema digestivo como enfermedad por reflujo gastroesofágico y síndrome de colon irritable, enfermedades del sistema endocrino, enfermedades del sistema exocrino, enfermedades de la piel, cáncer y enfermedades del sistema ocular.

“Contacto” puede incluir el contacto en solución o en fase sólida.

“Sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a una sal del compuesto utilizada para el tratamiento que posee la actividad farmacológica deseada y que es fisiológicamente adecuada. La sal puede formarse con ácidos orgánicos como acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, oxalato, tartrato, toluenosulfonato, undecanoato, y similares. La sal también puede formarse con ácidos inorgánicos como sulfato, bisulfato, clorato, perclorato, hemisulfato, clorhidrato, bromhidrato, yohidrato, y similares.

Las formas de sales de los compuestos de la presente memoria encuentran varias ventajas. Ciertas formas de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de compuestos heterocíclicos descritos en este documento, logran mayor solubilidad en comparación con las formas no salinas. Además, ciertas formas de sales son más compatibles con los usos farmacéuticos. Las características de las formas de sales de los compuestos dependen de las características del compuesto así tratado, y de las sales particulares empleadas.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento de modulación de la actividad de los receptores metabotrópicos de glutamato, dicho procedimiento comprende poner en contacto receptores metabotrópicos de glutamato con una concentración de un compuesto heterocíclico descrito anteriormente suficiente para modular la actividad de dichos receptores metabotrópicos de glutamato.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “receptores metabotrópicos de glutamato” se refiere a una clase de receptores de superficie celular que participa en la respuesta acoplada a proteína G de células a ligandos glutamatérgicos. Actualmente se conocen tres grupos de receptores metabotrópicos de glutamato, identificados sobre la base de la homología de secuencia de aminoácidos, mecanismo de transducción y selectividad de unión y cada grupo contiene uno o más tipos de receptores. Por ejemplo, el Grupo I incluye receptores metabotrópicos de glutamato 1 y 5 (mGluR1 y mGluR5), el Grupo II incluye receptores metabotrópicos de glutamato 2 y 3 (mGluR2 y mGluR3) y el Grupo III incluyen receptores metabotrópicos de glutamato 4, 6, 7 y 8 (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Pueden encontrarse varios subtipos de cada tipo de mGluR, por ejemplo, los subtipos de mGluR1 incluyen mGluR1a, mGluR1b y mGluR1c.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para tratar una amplia variedad de condiciones de enfermedad, dicho procedimiento comprende administrar a un paciente que tiene una condición de enfermedad una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto heterocíclico descrito anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, “tratar” se refiere a inhibir o detener el desarrollo de una enfermedad, trastorno o condición y/o causar la reducción, remisión o regresión de una enfermedad, trastorno o condición. Los expertos en la materia entenderán que pueden utilizarse diversas metodologías y ensayos para evaluar el desarrollo de una enfermedad, trastorno o condición, y del mismo modo, pueden utilizarse diversas metodologías y ensayos para evaluar la reducción, remisión o regresión de una enfermedad, trastorno o condición.

Las condiciones de enfermedad contempladas para el tratamiento incluyen isquemia cerebral, neurodegeneración crónica, trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, trastornos emocionales, trastornos de la función motora extrapiramidal, obesidad, trastornos respiratorios, control y función motora, trastornos por déficit de atención, trastornos de concentración, trastornos dolorosos, trastornos neurodegenerativos, epilepsia, trastornos convulsivos, trastornos alimenticios, trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos circadianos, abstinencia de drogas, adicción a drogas, trastornos compulsivos, ansiedad, trastornos de pánico, trastornos depresivos, trastornos de la piel, isquemia retiniana, degeneración retiniana, glaucoma, trastornos asociados con el trasplante de órganos, asma, isquemia, astrocitomas, y similares.

Las condiciones de enfermedad contempladas para el tratamiento incluyen además enfermedades del sistema pulmonar, enfermedades del sistema nervioso, enfermedades del sistema cardiovascular, enfermedades del sistema gastrointestinal, enfermedades del sistema endocrino, enfermedades del sistema exocrino, enfermedades de la piel, cáncer, enfermedades del sistema ocular, y similares.

Como se usa en la presente memoria, “administrar” se refiere a medios para proporcionar compuestos heterocíclicos y/o sales de los mismos, como se describe en la presente memoria, a un paciente; utilizando administración oral, sublingual, intravenosa, subcutánea, transcutánea, intramuscular, intradérmica, intratecal, epidural, intraocular, intracraneal, por inhalación, rectal, vaginal, y similares. También está contemplada la administración en forma de cremas, lociones, comprimidos, cápsulas, pellets, polvos dispersables, gránulos, supositorios, jarabes, elixires, pastillas, soluciones inyectables, soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones o emulsiones, parches, y similares. Los principios activos pueden componerse con vehículos no tóxicos, aceptables desde el punto de vista farmacéutico que incluyen, glucosa, lactosa, goma acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, dextranos, y similares.

A los fines de la administración oral, pueden emplearse comprimidos, cápsulas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes, elixires y pastillas que contienen diversos excipientes como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio, fosfato de sodio, y similares junto con diversos agentes de granulación y disgregantes como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, y similares, junto con agentes aglutinantes como goma de tragacanto, almidón de maíz, gelatina, goma acacia, y similares. También pueden añadirse agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, y similares. La preparaciones destinadas al uso oral pueden ser preparadas de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de preparaciones farmacéuticas y estas preparaciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de un agente edulcorante como sacarosa, lactosa, sacarina, y similares, agentes saborizantes como menta piperita, aceite de gaulteria, y similares, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones palatables aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Las preparaciones para uso oral también puede contener vehículos adecuados que incluyen emulsiones, suspensiones, jarabes, y similares, que contienen opcionalmente aditivos como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, etc. Los comprimidos pueden ser no revestidos o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo.

Para la preparación de líquidos para administración parenteral, los vehículos adecuados incluyen soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones estériles. Para la administración parenteral, las soluciones para la práctica de la invención pueden comprender soluciones salinas acuosas estériles, o las sales de metales solubles en agua correspondientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como se describió anteriormente. Para la administración parenteral, las soluciones de los compuestos utilizados en la práctica de la invención pueden comprender también soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones, etc. Ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina, y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Estas formas de dosificación también pueden contener adyuvantes como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, mediante la incorporación de agentes esterilizantes en las composiciones, irradiando las composiciones, o por calentamiento de las composiciones. También pueden fabricarse en forma de agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

Las soluciones acuosas también pueden ser adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son fácilmente obtenibles mediante técnicas estándar bien conocidas por los expertos en la materia. Pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, mediante la incorporación de agentes esterilizantes en las composiciones,

irradiando las composiciones, por calentamiento de las composiciones, y similares. También pueden fabricarse en forma de agua estéril, o algún otro medio estéril capaz de inyectarse inmediatamente antes de su uso.

5 Los compuestos contemplados para su uso de acuerdo con la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, como manteca de cacao, ésteres de glicéridos de polietilenglicol sintéticos, y similares, estos materiales son sólidos a temperatura ambiente, pero se licuan y/o disuelven en las cavidades internas para liberar el fármaco.

10 Las composiciones terapéuticas preferidas para inóculos y dosificación variarán con la indicación clínica. Se producirá necesariamente cierta variación en la dosis dependiendo de la condición del paciente a tratar, y el médico determinará en cualquier caso la dosis apropiada para cada paciente. La cantidad efectiva del compuesto por unidad de dosis depende, entre otras cosas, del peso corporal, la fisiología, y el régimen de inoculación elegido. Una dosis unitaria del compuesto se refiere al peso del compuesto sin el peso del vehículo (cuando se utiliza un vehículo).

15 La vía de administración de los compuestos y composiciones utilizados para la práctica de la invención está determinada por la enfermedad y el sitio en el que se requiere tratamiento. Dado que la farmacocinética y la farmacodinamia de los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden variar en cierto grado, el procedimiento de mayor preferencia para lograr una concentración terapéutica en un tejido es aumentar gradualmente la dosis y monitorear los efectos clínicos. La dosis inicial para este régimen de tratamiento con dosis crecientes dependerá de la vía de administración.

20 De acuerdo con los procedimientos de la invención, la preparación medicinal puede introducirse por vía parenteral, por aplicación dérmica, y similares, en cualquier forma o composición medicinal. Se usa como un agente de medicación único o en combinación con otras preparaciones medicinales. Los regímenes de dosificación terapéutica únicos y múltiples pueden ser de utilidad en protocolos terapéuticos.

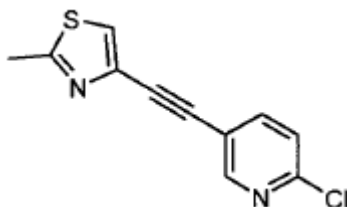
25 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "una cantidad terapéuticamente efectiva", cuando se utiliza en referencia a procedimientos de la invención que emplean compuestos heterocíclicos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos, se refiere a una dosis de compuesto suficiente para proporcionar concentraciones circulantes suficientemente altas como para impartir un efecto beneficioso al receptor de la misma. El nivel específico de dosis terapéuticamente efectiva para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar, la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico usado, la vía de administración, la velocidad de eliminación del compuesto específico, la duración del tratamiento, los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico, la edad, peso corporal, sexo, dieta y salud general del paciente, y factores similares bien conocidos en las técnicas y ciencias médicas. Los niveles de dosificación se encuentran comúnmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día, prefiriéndose niveles en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg/día.

35 Otra utilidad de la invención es un procedimiento para prevenir condiciones de enfermedad en un individuo en riesgo de las mismas, dicho procedimiento comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto heterocíclico descrito anteriormente de acuerdo con la invención.

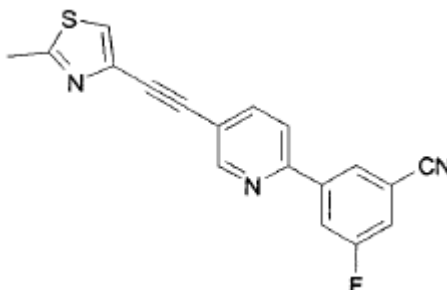
40 Como se usa en la presente memoria, la expresión "prevención de condiciones de enfermedad" se refiere a prevenir que una enfermedad, trastorno o condición se produzcan en un individuo que puede estar en riesgo de enfermedad, pero aún no se ha diagnosticado que tienen la enfermedad. Los expertos en la materia entenderán que pueden utilizarse una variedad de procedimientos para determinar un individuo en riesgo para una enfermedad, y que el que un individuo esté en riesgo de una enfermedad dependerá de una variedad de factores conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la constitución genética del individuo, edad, peso corporal, sexo, dieta, salud general, ocupación, exposición a condiciones ambientales, estado civil, y similares, del individuo.

45 Los expertos en la técnica pueden identificar fácilmente una variedad de ensayos que pueden utilizarse para evaluar la actividad de receptores de aminoácidos excitatorios. Para especies de receptores que activan una vía de segundo mensajero, pueden emplearse ensayos que miden cambios activados por el receptor en segundos mensajeros intracelulares para monitorear la actividad del receptor. Por ejemplo, la inhibición de receptores metabotrópicos de glutamato acoplados a proteína G utilizando un ensayo de unión de radioligandos. (Véase el Ejemplo 3.)

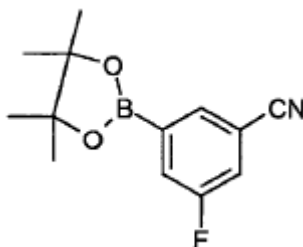
50 Del mismo modo, también puede utilizarse la activación de receptores de aminoácidos excitatorios que conduce a la liberación de calcio intracelular o cambios en la concentración de calcio intracelular para evaluar la actividad de receptores de aminoácidos excitatorios. Los procedimientos de detección de aumentos transitorios en la concentración de calcio intracelular son bien conocidos en la técnica. (Véase, por ejemplo, Ito et al., J. Neurochem. 56:531-540 (1991) y Ejemplo 108). Los receptores acoplados a proteína G también se acoplan a otros sistemas de segundos mensajeros como la hidrólisis del fosfatidilinositol (véase, por ejemplo, Berridge et al, (1982) Biochem. J. 206: 587-5950, y Nakajima et al, J. Biol. Chem. 267:2437-2442 (1992) y Ejemplo 4).

Intermedio 1**2-cloro-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etinil] piridina**

- 5 2-Cloro-5-yodopiridina (40 mmol, 10,0 g), 2-metil-4-[(trimetilsilil)etinil]-1,3-tiazol (40 mmol, 7,8 g), diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) (2 mmol, 1,4 g), yoduro de cobre (I) (4 mmol, 760 mg) y trietilamina (200 mmol, 28 ml) se añadieron a DMF desoxigenada (200 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a continuación a 60°C y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (40 mmol, 40 ml de solución 1,0 M en THF) gota a gota con una jeringa. Se continuó la agitación durante 2,5 horas y el contenido de la reacción se vertió en un embudo de separación y se repartió con hexano:acetato de etilo 1:1 (1000 ml) y agua (500 ml). La capa orgánica se lavó posteriormente con 5 porciones de NaCl 5% (250 ml cada una). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con hexano:acetato de etilo 1:1 (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron al vacío. El residuo en bruto se cromatografió sobre SiO₂, eluyendo con EtOAc: hexano 1:1 para dar 2-cloro-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etinil]piridina como un sólido de color canela. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,75 (s, 3H). MS (ESI) 235,2 (M⁺H⁺).

Ejemplo 1**3-fluoro-5-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etinil]piridin-2-il}benzonitrilo**

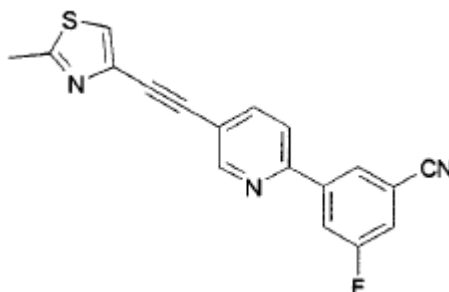
- 20 Paso 1: 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzonitrilo



- 25 3-Bromo-5-fluorobenzonitrilo (30,0 mmol, 9,23 g), bis(pinacolato)diboro (30,0 mmol, 7,62 g), PdCl₂ (dppf)₂ (complejo 1:1 con diclorometano, 1,2 mmol, 980 mg) y acetato de potasio (105 mmol, 10,3 g) se combinaron en dioxano desoxigenado (150 ml) y calentaron a 80°C durante 4 horas, momento en el que se determinó que la reacción era completa por análisis de GC/MS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en un embudo de separación que contenía EtOAc (300 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (75 ml), y

las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron al vacío. El residuo en bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación o caracterización adicionales.

Paso 2: 3-fluoro-5-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etinil]piridin-2-il}benzonitrilo



5

2-Cloro-5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]piridina (30 mmol, 7,02 g) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzonitrilo (30 mmol, material en bruto, procedimiento anterior), diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (1,5 mmol, 1,05 g) y carbonato de potasio (120 mmol, 16,6 g) se añadieron a DME desoxigenado:agua (1:1, 300 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C y se agitó durante una noche en atmósfera de nitrógeno, y después se repartió en un embudo de separación con EtOAc (500 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se lavó con una porción adicional de agua (100 ml) y las capas acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con AcOEt (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron al vacío. El residuo en bruto se cromatografió sobre SiO₂, eluyendo con EtOAc 30% en hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color canela. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,89 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 2,79 (s, 3H). MS (ESI) 320,0 (M⁺H⁺).

10

15

Se disolvió 3-fluoro-5-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]piridina-2-il}benzonitrilo en cloruro de metileno y se añadió gota a gota la misma cantidad molar de HCl en éter. El disolvente se evaporó al vacío para producir un sólido de color blanquecino. MS (ESI) 320,0 (M⁺H⁺).

Ejemplo 2

20 Ensayo de flujo de calcio

Se examinó la actividad de los compuestos contra el receptor hmGluR5a expresado en forma estable en células Ltk de fibroblastos de ratón (la línea celular hmGluR5a/L38-20). Véase en general Daggett et al., *Neuropharmacology* 34:871-886 (1995). La actividad del receptor se detectó por cambios en el calcio intracelular ([Ca²⁺]_i) medido utilizando el colorante fluorescente sensible al calcio, fura-2. Las células hmGluR5a/L38-20 fueron plaqueadas en placas de 96 pocillos, y cargadas con fura-2 3 M durante 1 hora. Se lavó el colorante no incorporado a las células, y se transfirió la placa con las células a un fluorímetro de 96 canales fabricado expresamente (SIBIA-SAIC, La Jolla, CA) que está integrado a una placa de manejo totalmente automático y un sistema de suministro de líquido. Las células fueron excitadas a 350 y 385 nm con una fuente de xenón combinada con filtros ópticos. La luz emitida fue recolectada de la muestra a través de un espejo dicróico y un filtro de interferencia de 510 nm y dirigida a una cámara de CCD enfriada (Princeton Instruments). Se capturaron pares de imágenes aproximadamente cada 1 seg, y se generaron relaciones de imágenes después de la sustracción del fondo. Después de una lectura basal de 20 seg, se añadió una concentración EC₈₀ de glutamato (10 M) al pocillo, y se evaluó la respuesta durante otros 60 seg. El aumento provocado por glutamato en [Ca²⁺]_i en presencia del compuesto de detección se comparó con la respuesta de glutamato solo (control positivo).

25

30

35 Ejemplo 3

Unión del antagonista [³H]-mGluR5 a membranas cerebrales de roedores

De acuerdo con Anderson JJ, Rao SP, Rowe B, Giracello DR, Holtz G, Chapman DF, Tehrani L, Bradbury MJ, Cosford ND, Varney MA, [³H]Methoxymethyl-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-yl)etinil]pyridine binding to metabotropic glutamate receptor subtype 5 in rodent brain: in vitro and in vivo characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Dec;303 (3):1044-51, se prepararon membranas (como se describe en Ransom RW and Stec NL (1988) Cooperative modulation of [³H]MK-801 binding to the N-methyl-D-aspartate receptor-ion channel complex by L-glutamate, glycine, and polyamines. *J Neurochem* 51:830-836) utilizando cerebro de rata entero, o cerebro de ratón entero mGlu5^{+/+} o mGlu5^{-/-}.

40

Los ensayos de unión se realizaron como se describe en Schaffhauser H, Richards JG, Cartmell J, Chaboz S, Kemp JA, Klingelschmidt A, Messer J, Stadler H, Woltering T and Mutel V (1998) In vitro binding characteristics of a new selective group II metabotropic glutamate receptor radioligand, [³H]LY354740, in rat brain. *Mol Pharmacol* 53:228-

45

233.) a temperatura ambiente con ligeras modificaciones. En resumen, las membranas se descongelaron y lavaron una vez con tampón de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 2 mM, pH 7,4), seguido por centrifugación a 40.000 x g durante 20 min. El pellet se resuspendió en tampón de ensayo y homogeneizó brevemente con un Polytron.

5 Para los experimentos de linealidad de proteínas, se añadieron concentraciones crecientes de proteína de membrana a placas de 96 pocillos por triplicado y la unión se inició mediante la adición de [³H]metoximetil-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etnil] piridina 20 nM. El ensayo se incubó durante 2 horas y la unión no específica se determinó usando MPEP 10 μM. La unión fue finalizada por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (placa Unifilter-96 GF/B, Packard) utilizando un recolector de células Brandel de 96 pocillos. Después de la adición del centelleador, se determinó la radiactividad por espectrometría de centelleo líquido. Las mediciones de proteína se realizaron
10 mediante el ensayo de proteínas BioRad-DC usando albúmina sérica bovina como estándar.

Se realizaron experimentos de unión de saturación por triplicado con concentraciones crecientes de [³H]metoximetil-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etnil]piridina (1 pM a 100 nM). El curso temporal de la asociación se midió mediante la adición de [³H]metoximetil-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etnil] piridina 10 nM a las membranas en diferentes momentos (0 - 240 min), seguido de filtración. La disociación se midió mediante la adición de metoximetil-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etnil]piridina 100 μM sin marcar en diferentes momentos a membranas incubadas previamente durante 3 horas con [³H]metoximetil-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etnil]piridina 10 nM. Para experimentos de competición, se añadieron
15 100 μg de proteína de membrana y [³H]metoximetil-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etnil]piridina 10 nM a pocillos que contenían concentración creciente del compuesto de ensayo por duplicado (metoximetil-3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etnil]piridina o MPEP). Puede utilizarse también [³H]-3-metoxi-5-(piridin-2-iletinil)piridina como radioligando en el procedimiento descrito anteriormente. (Véase, Cosford, N.D.P.; Roppe, J.; Tehrani, L.; Seiders, T.J.; Schweiger, E.J. et al. [3H]-Methoxymethyl-MTEP and [3H]-methoxy-PEPy): Potent and selective radioligands for the Metabotropic
20 Glutamate Subtype 5 (mGlu5) Receptor. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 351-354.)

Ejemplo 4

Ensayo de hidrólisis de fosfatidilinositol (IP)

25 Se realizaron ensayos con fosfato de inositol según lo descrito por Berridge et al. (1982) (Berridge et al, (1982) Biochem J. 206: 587-5950, y Nakajima et al, J. Biol. Chem. 267:2437-2442 (1992)) con ligeras modificaciones. Las células Ltk de fibroblastos de ratón que expresan hmGluR5 (células hmGluR5/L38-20) se sembraron en placas de 24 pocillos a una densidad de 8x10⁵ células/pocillo. Se añadió 1 Ci de [³H]-inositol (Amersham PT6-271, Arlington Heights, Ill.; actividad específica = 17,7 Ci/mmol) a cada pocillo y se incubó durante 16 horas a 37°C. Las células se
30 lavaron dos veces e incubaron durante 45 min en 0,5 ml de tampón salino tamponado con Hepes estándar (HBS; NaCl 125 mM, KCl 5 mM, MgSO₄ 0,62 M, CaCl₂ 1,8 mM, HEPES 20 mM, glucosa 6 mM, pH a 7,4). Las células se lavaron con HBS conteniendo LiCl 10 mM, y se añadieron 400 μl de tampón a cada pocillo. Las células se incubaron a 37°C durante 20 min. Para las pruebas, se añadió 50 μl de compuestos 10x utilizados en la práctica de la invención [realizado en HBS/LiCl (100 mM)] y se incubó durante 10 minutos. Las células se activaron por la adición de
35 glutamato 10 pM, y las placas se dejaron durante 1 hora a 37°C.

Las incubaciones fueron finalizadas por la adición de 1 ml de metanol enfriado con hielo a cada pocillo. Con el fin de aislar los fosfatos de inositol (IPs), se desprendieron las células de los pocillos y se colocaron en tubos de ensayo numerados. Se añadió cloroformo (1 ml) a cada tubo, los tubos se mezclaron y se separaron las fases por centrifugación. Los IPs se separaron en columnas de intercambio de aniones Dowex (AG 1-X8 100-200 mesh forma
40 con formiato). La capa acuosa superior (750 L) se añadió a la columnas Dowex y las columnas PCT/US00/23923 109 se eluyeron con agua destilada (3 ml). Los eluyentes fueron descartados, y las columnas se lavaron con formiato de amonio 60 mM/bórax 5 mM (10 ml), que también fue descartado como residuo. Finalmente las columnas se eluyeron con formiato de amonio 800 mM/ácido fórmico 0,1 M (4 ml), y se recolectaron muestras en viales de centelleo. Se añadió centelleador a cada vial, y se agitaron los viales, y se realizó un conteo en un contador de centelleo después de 2 horas. La hidrólisis de fosfatidilinositol en células tratadas con ciertos compuestos
45 ejemplares se comparó con la hidrólisis de fosfatidilinositol en células tratadas con control. Utilizando este procedimiento se obtuvo un valor de IC₅₀ de 33 nM para el Ejemplo 1.

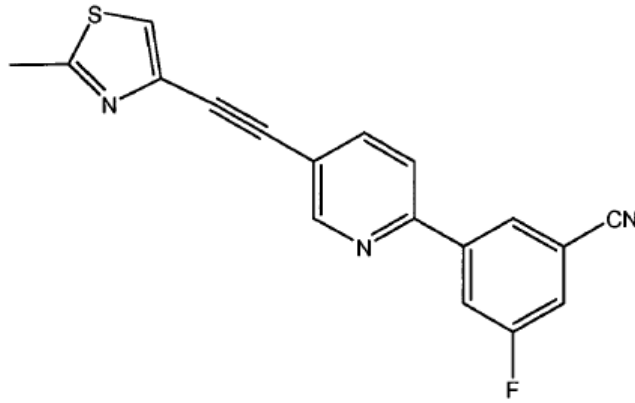
Ejemplo 5**Actividad de compuestos representativos**

La actividad de los compuestos desvelados en los ejemplos anteriores se presenta a continuación (ND = no determinado):

Ejemplo	Ensayo de flujo de calcio (nM)	Ki (nM)
1	3	20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 5 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico,
que no contiene ningún isótopo radiactivo y que es para usar en terapia medicinal que comprenden la administración oral a un paciente.
2. Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
- 10 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que está en forma de comprimidos, cápsulas o polvo o gránulos dispersables.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es para usar en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o trastornos de la función motora extrapiramidal.