

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 37941 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/444; C07D 413/04; A61P 25/18**
(43) Date de publication : **30.11.2016**

(21) N° Dépôt : **37941**

(22) Date de Dépôt : **23.09.2013**

(30) Données de Priorité : **27.09.2012 EP 12186265.0**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/EP2013/069674 20.03.2015

(71) Demandeur(s) : **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) : **STADLER, Heinz ; VIEIRA, Eric ; JAESCHKE, Georg ; LINDEMANN, Lothar**

(74) Mandataire : **SABA&CO**

(54) Titre : **DÉRIVÉS D'ARYLÉTHYNYLE**

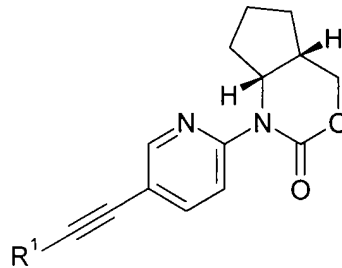
(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés d'éthynyle de formule (I) dans laquelle • R est phényle, 3 -fluorophényle, 4-fluorophényle ou 2,5-di-fluorophényle, • ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, sous forme d'énantiome pur ayant la configuration absolue telle que représentée dans la formule (I). Il a été découvert de manière inattendue que les composés de formule générale I sont des modulateurs allostériques du récepteur de glutamate métabotropique de sous-type 5 (mGluR5) qui sont utiles pour le traitement de la schizophrénie, des troubles cognitifs, du syndrome de l'X fragile ou de l'autisme et qui présentent des propriétés biochimiques, physico-chimiques et pharmacocinétiques avantageuses par rapport aux composés de l'art antérieur.

ABREGE

La présente invention concerne des dérivés d'éthynyle de formule (I) dans laquelle • R¹ est un phényle, 3-fluorophényle, 4-fluorophényle ou 2,5-
5 difluorophényle ; • ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, sous la forme d'un énantiomère pur ayant la configuration absolue telle que représentée dans la formule (I). On a maintenant trouvé de façon surprenante que les composés de formule générale I sont des modulateurs allostériques du sous-type 5 de récepteur de glutamate métabotropique (mGluR5) qui sont utiles pour le traitement de la
10 schizophrénie, de maladies cognitives, du syndrome X fragile ou de l'autisme et qui présentent des propriétés biochimiques, physicochimiques et pharmacodynamiques avantageuses en comparaison avec des composés de la technique antérieure.

DERIVES D'ARYL-ÉTHYNYLE

La présente invention concerne des dérivés d'éthynyle de formule I



I

5 dans laquelle

R¹ est un phényle, 3-fluorophényle, 4-fluorophényle ou 2,5-difluorophényle ;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, sous la forme d'un énantiomère pur ayant la configuration absolue telle que représentée dans la formule I.

10 On a maintenant trouvé de façon surprenante que les composés de formule générale I sont des modulateurs allostériques du sous-type 5 de récepteur de glutamate métabotropique (mGluR5) qui présentent des propriétés biochimiques, physicochimiques et pharmacodynamiques avantageuses en comparaison avec des composés de la technique antérieure.

15 Dans le système nerveux central (SNC), la transmission de stimuli se fait par l'interaction d'un neurotransmetteur, qui est envoyé par un neurone, avec un neurorécepteur.

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur majeur dans le cerveau et il joue un rôle unique dans diverses fonctions du système nerveux central (SNC). Les récepteurs de stimuli dépendants du glutamate sont divisés en deux groupes principaux. Le premier groupe principal, à savoir les récepteurs ionotropes, forme des canaux ioniques contrôlés par un ligand. Les récepteurs de glutamate métabotropiques (mGluR) appartiennent au deuxième groupe principal et, en outre, appartiennent à la famille des récepteurs couplés à la protéine G.

20 A l'heure actuelle, on connaît huit membres différents de ces mGluR, et certains d'eux ont encore des sous-types. En fonction de leur homologie de séquence, de leurs mécanismes de transduction du signal et de leur sélectivité d'agoniste, ces huit récepteurs peuvent être subdivisés en trois sous-groupes :

mGluR1 et mGluR5 appartiennent au groupe I, mGluR2 et mGluR3 appartiennent au groupe II et mGluR4, mGluR6, mGluR7 et mGluR8 appartiennent au groupe III.

5 Les ligands de récepteurs de glutamate métabotropiques appartenant au premier groupe peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention de troubles neurologiques aigus et/ou chroniques tels que la psychose, l'épilepsie, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs et les pertes de mémoire, ainsi que la douleur chronique et aiguë.

10 D'autres indications pouvant être traitées à ce propos sont une restriction de la fonction cérébrale due à des opérations de dérivation ou à des greffes, un médiocre apport sanguin au cerveau, des lésions de la moelle épinière, des lésions de la tête, une hypoxie due à une grossesse, un arrêt cardiaque, et une hypoglycémie. D'autres indications pouvant être traitées sont une ischémie, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la sclérose tubéreuse (TSC), la démence due
15 au SIDA, les lésions oculaires, une rétinopathie, le parkinsonisme idiopathique ou le parkinsonisme provoqué par des médicaments, ainsi que les conditions qui conduisent à des fonctions de déficience en glutamate, comme par exemple les spasmes musculaires, les convulsions, les migraines, l'incontinence urinaire, la dépendance à la nicotine, la dépendance aux opiacés, l'anxiété, les vomissements, les
20 dyskinésies et les dépressions.

Les troubles à médiation en totalité ou en partie par mGluR5 sont par exemple les processus dégénératifs aigus, traumatiques et chroniques du système nerveux, tels que la maladie d'Alzheimer, la démence sénile, la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose
25 en plaques, les maladies psychiatriques telles que la schizophrénie et l'anxiété, la dépression, la douleur et la pharmacodépendance (*Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)*).

Une nouvelle voie au développement de modulateurs sélectifs réside dans l'identification de composés qui agissent par l'intermédiaire d'un mécanisme
30 allostérique, en modulant le récepteur par liaison à un site différent du site de liaison orthostérique fortement conservé. Des modulateurs allostériques de mGluR5 ont récemment émergé en tant que nouvelles entités pharmaceutiques offrant cette

alternative attrayante. Des modulateurs allostériques ont été décrits par exemple dans les documents WO2008/151184, WO2006/048771, WO2006/129199, WO2005/044797 et en particulier WO2011/128279 ainsi que dans *Molecular Pharmacology*, 40, 333 – 336, 1991 ; *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol 313, N° 1, 199-206, 2005; *Nature*, 480 (7375) ,63-68, 2012.

Des modulateurs allostériques positifs sont décrits dans la technique antérieure. Il s'agit de composés qui n'activent pas directement les récepteurs par eux-mêmes, mais qui potentialisent de façon marquée les réponses stimulées par un agoniste, augmentent la puissance et maximalisent l'efficacité. La liaison de ces composés augmente l'affinité d'un agoniste de site de glutamate au niveau de son site de liaison N-terminal extracellulaire. La modulation allostérique est donc un mécanisme attrayant pour amplifier l'activation d'un récepteur physiologique approprié. Il y a très peu de modulateurs allostériques sélectifs pour le récepteur mGluR5. Des modulateurs du récepteur mGluR5 conventionnels sont typiquement dépourvus d'innocuité médicamenteuse, ce qui conduit à davantage d'effets secondaires du médicament.

On a par conséquent encore besoin de composés qui surmontent ces insuffisances et qui offrent efficacement des modulateurs allostériques sélectifs pour le récepteur mGluR5. La présente invention résout ce problème, comme on le voit ci-dessous.

Comparaison de composés de l'invention avec des composés similaires de la technique antérieure

Des composés structurellement similaires de la technique antérieure ont été divulgués dans le document WO2011128279 (= Réf. 1, Hoffmann-La Roche) et les composés structurellement les plus similaires de ce brevet (Exemples 20, 72, 76, 79, 81 et 103) sont indiqués à titre de comparaison.

Données et analyses biologiques et physicochimiques

Analyse de la mobilisation de Ca²⁺ intracellulaire

On a généré une lignée cellulaire HEK-293 monoclonale transfectée de façon stable avec un ADNc codant le récepteur de mGlu5a humain ; pour les travaux avec des modulateurs allostériques positifs à mGlu5 (PAM), on a sélectionné une lignée

cellulaire ayant de faibles niveaux d'expression du récepteur et une faible activité de récepteur constitutive pour permettre la différenciation des agonistes en fonction de l'activité de PAM. On a cultivé les cellules conformément à des protocoles standard (Freshney, 2000) dans du milieu d'Eagle modifié par Dulbecco à forte teneur en glucose complémenté de glutamine 1 mM, de 10 % (v/v) de sérum de veau inactivé à la chaleur, de pénicilline/streptomycine, de 50 µg/ml d'hygromycine et de 15 µg/ml de blasticidine (tous les réactifs de culture cellulaire et les antibiotiques proviennent de chez Invitrogen, Bâle, Suisse).

Environ 24 heures avant une expérience, on aensemencé 5×10^4 cellules/puits dans des plaques à 96 puits à fond noir/transparent, revêtues de poly-D-lysine. On a chargé les cellules avec du Fluo-4AM 2,5 µM dans du tampon de charge (1 x HBSS, HEPES 20 mM) pendant 1 heure à 37°C et on les a lavées cinq fois avec le tampon de charge. On a transféré les cellules dans un système de dépistage de médicament fonctionnel 7000 (Hamamatsu, Paris, France), on a ajouté 11 dilutions en série semi-logarithmique de composé de test à 37°C et on a incubé les cellules pendant 10-30 minutes en enregistrant la fluorescence en ligne. Après cette étape de pré-incubation, on a ajouté l'agoniste L-glutamate aux cellules à une concentration correspondant à la CE_{20} (typiquement environ 80 µM) en enregistrant la fluorescence en ligne ; afin de prendre en compte les variations d'un jour à l'autre de la sensibilité des cellules, on a déterminé la CE_{20} du glutamate immédiatement avant chaque expérience en enregistrant une courbe de dose-réponse complète du glutamate.

On a mesuré les réponses par l'augmentation du pic de fluorescence moins les valeurs de base (c'est-à-dire la fluorescence sans l'addition de L-glutamate), normalisée à l'effet stimulant maximal obtenu avec des concentrations à saturation de L-glutamate. Les graphiques ont été tracés avec le pourcentage de stimulation maximale au moyen du programme XLfit, un programme d'ajustement de courbe qui trace de manière itérative les données en utilisant l'algorithme de Levenburg Marquardt. L'équation d'analyse de compétition sur un seul site utilisée était $y = A + \frac{(B-A)}{1 + ((x/C)^D)}$, où y est le pourcentage d'effet stimulant maximal, A est la valeur y minimale, B est la valeur y maximale, C est la CE_{50} , x est le logarithme décimal de la concentration du composé en compétition et D est la pente de la courbe (le coefficient de Hill). A partir de ces courbes, on a calculé la CE_{50} (concentration à

laquelle une stimulation semi-maximale est atteinte), le coefficient de Hill ainsi que la réponse maximale (= efficacité) en pourcentage de l'effet stimulant maximal obtenu avec des concentrations à saturation de L-glutamate.

Les signaux positifs obtenus durant la pré-incubation avec les composés de test PAM (c'est-à-dire avant application d'une concentration CE₂₀ de L-glutamate) sont indicatifs d'une activité agoniste, l'absence de tels signaux démontrant l'absence d'activité agoniste. Une réduction du signal observée après addition de la concentration CE₂₀ de L-glutamate est indicative d'une activité inhibitrice du composé de test.

Dans la liste d'exemples ci-dessous, on indique les résultats correspondant pour des composés qui ont tous une CE₅₀ < 30 nM.

Analyse de l'addition de glutathion (GHS) après activation métabolique

Les conditions d'analyse pour la détection de conjugués de glutathion suivent la procédure décrite par C.M.Dieckhaus et al. dans Chem.Res.Toxicol.,18, 630-638 (2005). Les échantillons pour lesquels la masse d'un adduit covalent pour un métabolite réactif est clairement détectée sont indiqués par FLAG (positifs). Les composés pour lesquels aucun adduit n'est détecté sont appelés NO FLAG (négatifs).

Comparaison des composés de l'invention avec les composés de référence des Exemples 20, 72, 76, 79, 81 et 103 du document WO2011128279

Les composés de l'invention ont tous des puissances similaires à celles des composés de référence. Ils présentent de plus des efficacités bien inférieures à 60 %, en comparaison avec les valeurs bien plus élevées des composés de référence (supérieures à 80 %), ce qui est un critère lié aux problèmes de tolérance des modulateurs allostériques positifs de mGluR5. Les composés ayant des valeurs d'efficacité élevées, supérieures à 60 %, présentent de graves effets secondaires liés au SNC après administration par voie orale (crises d'épilepsie) de doses proches de celles pour lesquelles les effets thérapeutiques souhaités sont observés (faible fenêtre thérapeutique). Les composés ayant des efficacités inférieures à 60 % sont bien tolérés à des doses qui peuvent être 30 à 1000 fois supérieures à la dose thérapeutique tout en conservant leurs effets thérapeutiques souhaités. D'une manière générale, les composés de la présente invention ont par conséquent un avantage net

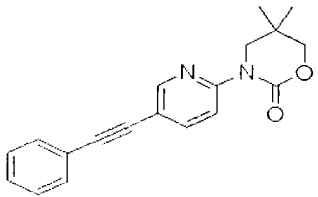
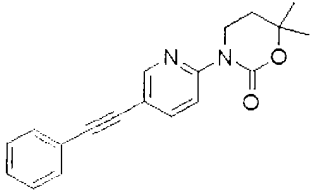
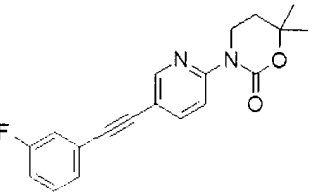
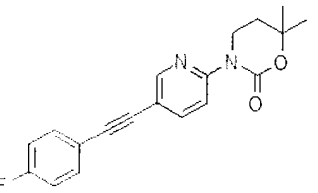
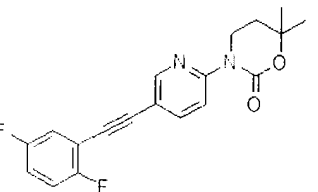
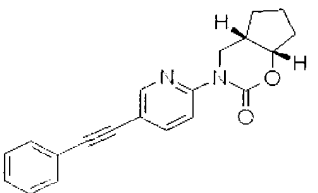
d'innocuité médicamenteuse du fait de leurs valeurs d'efficacité inférieures à 60 %, en corrélation avec l'absence de probabilité d'effets secondaires graves sur le SNC en comparaison avec des composés structurellement similaires de la technique antérieure. De façon surprenante, certains des composés de l'invention présentent
5 aussi une bien meilleure solubilité que les composés de référence. L'homme du métier sait bien qu'une meilleure solubilité conduit à une meilleure absorption du médicament ainsi qu'à des valeurs plus élevées de fraction libre, lesquelles, à leur tour, conduisent à une plus grande disponibilité du médicament vis-à-vis de sa cible. Ceci est particulièrement valide pour les médicaments ciblant le compartiment du
10 système nerveux central.

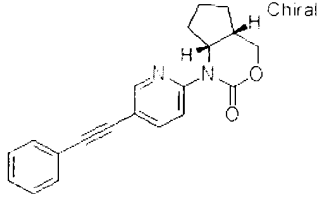
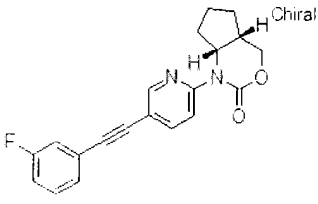
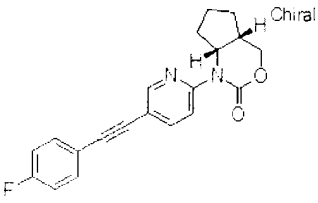
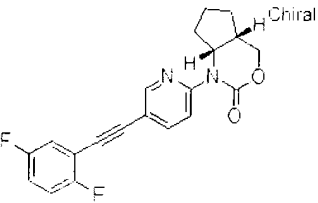
Finalement, les composés de l'invention ne réagissent pas avec le glutathion après activation métabolique (dosage de GSH). La réaction de médicaments chimiquement réactifs avec des protéines (liaison protéique covalente, CVB) est une propriété indésirable pour l'innocuité du médicament. Les protéines peuvent former
15 des adduits covalents avec des métabolites réactifs de molécules de médicament via leurs chaînes latérales d'acides aminés nucléophiles (par exemple cystéine, sérine, lysine, etc.). La formation d'adduits médicament-protéine peut conduire à des réactions non souhaitées du système immunitaire, qui reconnaît comme étrangères les protéines liées de manière covalente. Ces réponses immunitaires peuvent
20 conduire à des réactions allergiques d'intensité variable, appelées toxicité immunitaire.

Le dosage CVB (dosage covalent) "étalon or", qui détecte la formation d'adduits covalents par incubation de composés de test avec des microsomes hépatiques humains (HLM), doit être effectué avec un matériau marqué au ^{14}C . Ceci
25 n'est pas approprié à des fins de dépistage de routine. Le dosage du glutathion après activation métabolique (voir la description du dosage) est approprié pour un dépistage de routine, et les composés qui présentent une activité significative dans ce dosage sont très susceptibles de présenter une activité dans le dosage CVB. Les données ci-dessus montrent que les composés de l'invention ont bien moins tendance
30 à former des adduits médicament-glutathion covalents (NO FLAG), tandis que les composés de référence correspondants forment des quantités significatives de conjugués de glutathion (FLAG). D'une façon générale, les composés de la présente

invention ont par conséquent un avantage net en ce qui concerne l'innocuité médicamenteuse du fait de leur tendance bien moins prononcée à former des métabolites réactifs, en comparaison avec des composés structurellement similaires de la technique antérieure.

5 Liste d'exemples

Ex. N°	Structure	CE50 [nM]	Efficacité [%]	GSH [HLM]
Ex. Réf. 20		27	135	n.m.
Ex. Réf. 72		10	86	FLAG
Ex. Réf. 76		13	124	FLAG
Ex. Réf. 79		22	85	FLAG
Ex. Réf. 81		12	95	FLAG
Ex. Réf. 103		27	123	FLAG

Ex. N°	Structure	CE50 [nM]	Efficacité [%]	GSH [HLM]
Ex. 1		22	38	NO FLAG
Ex. 2		10	43	NO FLAG
Ex. 3		10	40	NO FLAG
Ex. 4		15	35	NO FLAG

Les composés de formule I se distinguent par des propriétés thérapeutiques de valeur. Ils peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention de troubles liés à des modulateurs allostériques pour le récepteur mGluR5.

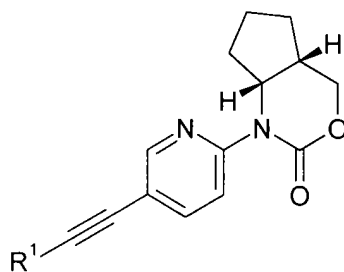
5 Les indications les plus préférées des composés qui sont des modulateurs allostériques sont la schizophrénie et la connaissance.

La présente invention concerne des composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ces composés en tant que substances pharmaceutiquement actives, les procédés pour leur production, ainsi que leur
10 utilisation dans le traitement ou la prévention de troubles liés à des modulateurs allostériques pour le récepteur mGluR5, tels que la schizophrénie et la connaissance, et des compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule I.

Les définitions qui suivent des termes généraux utilisés dans la présente description s'appliquent, que les termes en question apparaissent seuls ou en combinaison.

L'expression "sel pharmaceutiquement acceptable" ou "sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable" englobe les sels avec des acides inorganiques et organiques, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide citrique, l'acide formique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide acétique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique et analogues.

Le mode de réalisation de l'invention concerne des composés de formule I



I

dans laquelle

R¹ est un phényle, 3-fluorophényle, 4-fluorophényle ou 2,5-difluorophényle ;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, sous la forme d'un énantiomère pur ayant la configuration absolue telle que représentée dans la formule I.

Les composés de formule I sont les suivants :

(4aS,7aR)-1-(5-phényléthynyl-pyridin-2-yl)-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

(4aS,7aR)-1-[5-(3-fluorophényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

(4aS,7aR)-1-(5-((4-fluorophényl)éthynyl)-pyridin-2-yl)hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2(1H)-one

(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-difluorophényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

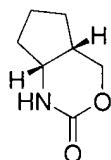
La préparation de composés de formule I de la présente invention peut être effectuée par des voies de synthèse séquentielles ou convergentes. Les synthèses des

composés de l'invention sont présentées dans les Schémas 1 à 3 qui suivent. Les compétences nécessaires à la mise en œuvre de la réaction et de la purification des produits résultants sont connues de l'homme du métier. Les substituants et indices utilisés dans la description qui suit des procédés ont la signification donnée ci-dessus.

5 Les composés de formule I peuvent être fabriqués par les procédés indiqués ci-dessous, par les procédés indiqués dans les exemples, ou par des procédés analogues. Les conditions réactionnelles appropriées pour les étapes réactionnelles individuelles sont connues de l'homme du métier. La séquence réactionnelle n'est pas limitée à celle présentée dans les schémas ; toutefois, en fonction des matériaux de
10 départ et de leur réactivité respective, la séquence des étapes réactionnelles peut être librement modifiée. Les matériaux de départ sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés par des procédés analogues aux procédés indiqués ci-dessous, par des procédés décrits dans les références citées dans la description ou dans les exemples, ou par des procédés connus dans la technique.

15 Les présents composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par des procédés connus dans la technique, par exemple par la variante de procédé décrite ci-dessous, lequel procédé comprend

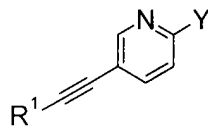
a) la réaction d'un composé de formule 3



3

20

le composé de formule 3 étant un mélange racémique ou un énantiomère pur, avec un composé arylacétylène-halogénopyridine approprié de formule 4, où Y est un halogène, de préférence le fluor, le brome ou l'iode

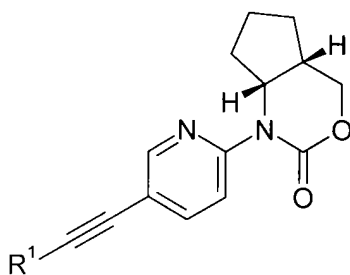


4

25

pour former un composé de formule I sous la forme d'un énantiomère pur ou sous la forme d'un mélange racémique, dont les énantiomères peuvent être séparés par des procédés connus de l'homme du métier,

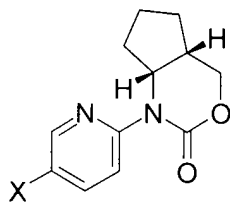
11



I

où les substituants sont tels que décrits ci-dessus, ou, si on le souhaite, conversion
des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ou
5 par

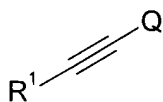
b) réaction d'un composé de formule II sous la forme d'un énantiomère pur ou
sous la forme d'un mélange racémique, où X est un halogène, de préférence l'iode ou
le brome



II

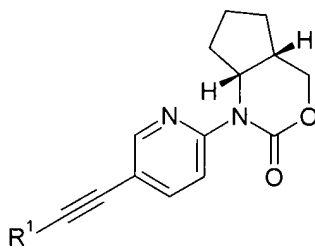
10

avec un composé acétylène de formule 5 où Q est l'hydrogène ou un groupe
trialkylsilyle



5

15 pour former un composé de formule I sous la forme d'un énantiomère pur ou sous la
forme d'un mélange racémique dont les énantiomères peuvent être séparés par des
procédés connus de l'homme du métier,



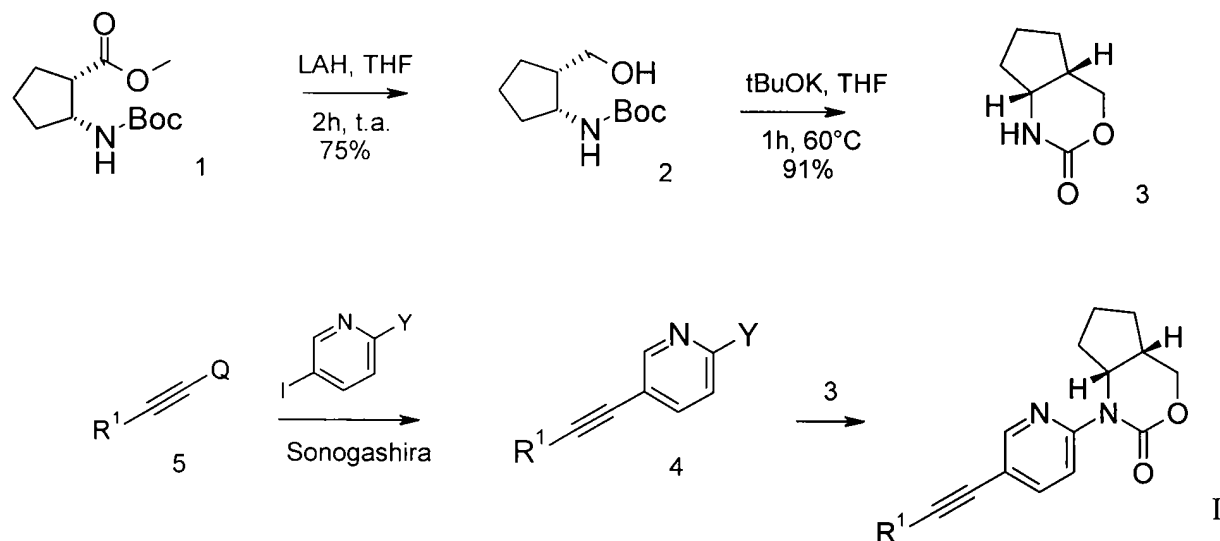
I

où les substituants sont tels que décrits ci-dessus, ou, si on le souhaite, conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

La préparation de composés de formule I est davantage décrite plus en détail dans les Schémas 1 à 3 et dans les Exemples 1-4.

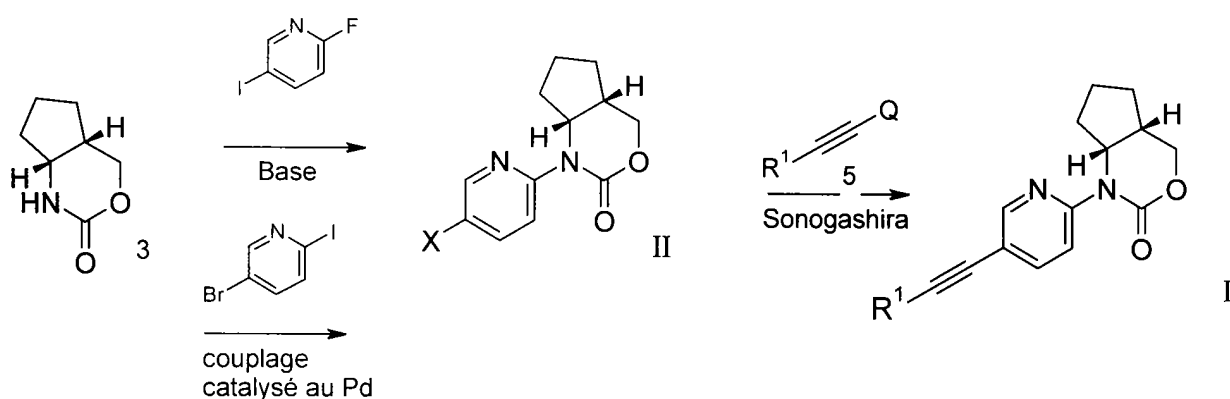
5

Schéma 1



Le composé de formule 3 peut être obtenu à partir de l'acide aminé protégé racémique ou optiquement pur de formule 1 par réduction avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans du THF pour former un alcool 2 qui est ensuite cyclisé dans des conditions basiques pour engendrer le carbamate bicyclique 3. L'halogéno-pyridine-arylacétylène 4 est synthétisé par couplage de Sonogashira d'un dérivé arylacétylène convenablement substitué 5 (où Q est soit l'hydrogène soit un groupe protecteur pouvant être coupé in situ tel qu'un groupe trialkylsilyle ou aryldialkylsilyle, de préférence l'hydrogène ou triméthylsilyle) avec par exemple de la 2-fluoro-5-iodopyridine ou de la 2-bromo-5-iodopyridine. Une substitution nucléophile catalysée par une base (par exemple NaH/DMF ; ou Cs₂CO₃/toluène) dans le cas où Y est le fluor, ou des conditions catalysées au palladium (Buchwald) quand Y est le brome, en présence du carbamate bicyclique 3, engendrent des composés de formule I (Schéma 1).

Schéma 2



En variante, la réaction du carbamate 3 avec une dihalogéno-pyridine telle que la 2-fluoro-5-iodopyridine ou la 2-iodo-5-bromopyridine, utilisant les conditions

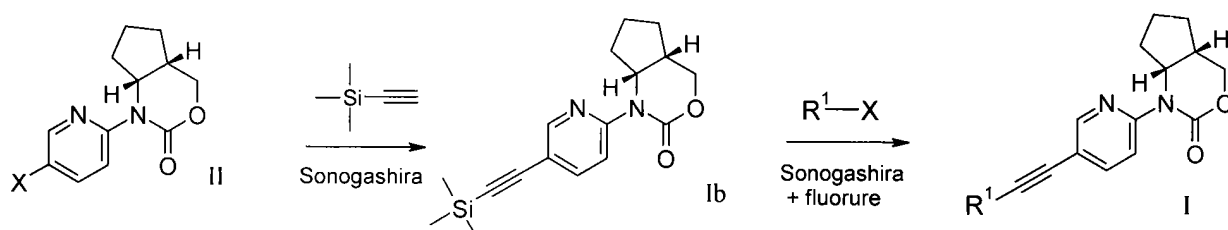
5 décrites ci-dessus, peut aussi former un composé de formule II où X est l'iode ou le brome (Schéma 2). Le composé II est ensuite mis à réagir avec un dérivé arylacétylène convenablement substitué 5 dans des conditions de couplage catalysé au palladium (réaction de Sonogashira) pour former des composés de formule I. En

10 variante, la partie acétylène peut être élaborée en deux étapes, d'abord par réaction du composé II avec un composé acétylène partiellement protégé comme par exemple le triméthylsilylacétylène pour engendrer un composé intermédiaire de formule Ib, suivie d'une réaction de Sonogashira (en présence de fluorure pour couper le groupe silyle-protecteur in situ) avec un halogénure d'aryle convenablement substitué où X

est le brome ou l'iode, pour former un composé de formule I (Schéma 3).

15

Schéma 3



Dans le cas où le mélange racémique 3 est utilisé, les énantiomères peuvent être séparés à n'importe quel stade donné durant la synthèse de composés de formule

20 I au moyen de procédures connues de l'homme du métier.

Le composé de formule I tel que décrit ici ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables est utilisé dans le traitement ou la prévention de la

psychose, de l'épilepsie, de la maladie d'Alzheimer, de troubles cognitifs ou de pertes de mémoire, de la douleur chronique et aiguë, d'une fonction cérébrale restreinte en raison d'opérations de dérivation ou de greffes, d'un médiocre apport sanguin au cerveau, de lésions de la moelle épinière, de lésions de la tête, d'une hypoxie due à
5 une grossesse, d'un arrêt cardiaque et d'une hypoglycémie, d'une ischémie, de la chorée de Huntington, de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), de la démence due au SIDA, des lésions oculaires, d'une rétinopathie, du parkinsonisme idiopathique ou du parkinsonisme provoqué par des médicaments, des spasmes musculaires, des convulsions, des migraines, de l'incontinence urinaire, de troubles
10 de reflux gastro-intestinal, d'une insuffisance ou d'un dommage hépatique induit par un médicament ou une maladie, du syndrome X fragile, du syndrome de Down, de l'autisme, de la dépendance à la nicotine, de la dépendance aux opiacés, de l'anxiété, des vomissements, des troubles de l'alimentation, en particulier de la boulimie ou de l'anorexie nerveuse, et des dépressions, en particulier pour le traitement et la
15 prévention de troubles neurologiques aigus et/ou chroniques, de l'anxiété, pour le traitement de la douleur chronique et aiguë, de l'incontinence urinaire, et de l'obésité.

Les indications préférées sont la schizophrénie et les troubles cognitifs.

La présente invention concerne en outre l'utilisation d'un composé de formule I tel que décrit ici, ainsi que de son sel pharmaceutiquement acceptable, pour la
20 fabrication d'un médicament, de préférence pour le traitement et la prévention des troubles susmentionnés.

Données et dosages biologiques

On a utilisé le dosage de mobilisation de Ca^{2+} intracellulaire tel que décrit auparavant pour déterminer les valeurs de CE_{50} .

25 La liste d'exemples ci-dessous montre les résultats correspondants pour des composés qui ont tous des valeurs CE_{50} inférieures ou égales à 22 nM.

Exemple	CE_{50} (nM) mGlu5 PAM
1	22
2	10
3	10
4	15

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés en tant que médicaments, par exemple sous la forme de préparations pharmaceutiques. Les préparations pharmaceutiques peuvent être administrées par voie orale, par exemple sous la forme de comprimés, comprimés enrobés, dragées, capsules de gélatine dure ou molle, solutions, émulsions ou suspensions. Toutefois, l'administration peut aussi s'effectuer par voie rectale, par exemple sous la forme de suppositoires, ou parentérale, par exemple sous la forme de solutions injectables.

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être traités avec des véhicules pharmaceutiquement inertes, inorganiques ou organiques, pour la production de préparations pharmaceutiques. On peut utiliser par exemple le lactose, l'amidon de maïs ou ses dérivés, le talc, l'acide stéarique ou ses sels, et analogues, en tant que tels véhicules pour comprimés, comprimés enrobés, dragées et capsules de gélatine dure. Des véhicules convenables pour capsules de gélatine molle sont par exemple les huiles végétales, les cires, les graisses, les polyols semi-solides et liquides, et analogues ; toutefois, en fonction de la nature de la substance active, aucun véhicule n'est habituellement requis dans le cas des capsules de gélatine molle. Des véhicules convenables pour la production de solutions et de sirops sont par exemple l'eau, les polyols, le saccharose, le sucre inverti, le glucose et analogues. On peut utiliser des adjuvants tels que les alcools, les polyols, le glycérol, les huiles végétales et analogues pour les solutions aqueuses injectables de sels solubles dans l'eau de composés de formule (I), mais en règle générale ils ne sont pas nécessaires. Des véhicules convenables pour suppositoires sont par exemple les huiles naturelles ou hydrogénées, les cires, les graisses, les polyols semi-liquides ou liquides, et analogues.

De plus, les préparations pharmaceutiques peuvent contenir des conservateurs, solubilisants, stabilisants, agents mouillants, émulsionnants, édulcorants, colorants, aromatisants, sels pour faire varier la pression osmotique, tampons, agents de masquage ou antioxydants. Elles peuvent aussi contenir encore d'autres substances ayant une valeur thérapeutique.

Comme mentionné plus haut, les médicaments contenant un composé de formule (I) ou ses sels pharmaceutiquement acceptable et un excipient inerte du point

de vue thérapeutique constituent également un objet de la présente invention, tout comme un procédé pour la production de tels médicaments, qui comprend l'opération consistant à mettre un ou plusieurs composés de formule I ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables et, si on le souhaite, une ou plusieurs autres substances ayant une valeur thérapeutique, sous une forme posologique galénique conjointement avec un ou plusieurs véhicules inertes du point de vue thérapeutique.

Comme mentionné plus haut encore, l'utilisation des composés de formule (I) pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention et/ou le traitement des maladies indiquées ci-dessus constitue également un objet de la présente invention.

La dose peut varier entre de larges limites et sera bien entendu adaptée aux exigences particulières de chaque cas particulier. En général, une dose efficace pour une administration par voie orale ou parentérale est comprise entre 0,01 et 20 mg/kg/jour, et on préfère une dose de 0,1 à 10 mg/kg/jour pour toutes les indications décrites. La dose quotidienne pour une personne adulte pesant 70 kg est par conséquent comprise entre 0,7 et 1400 mg par jour, de préférence entre 7 et 700 mg par jour.

Préparation de compositions pharmaceutiques comprenant des composés de l'invention

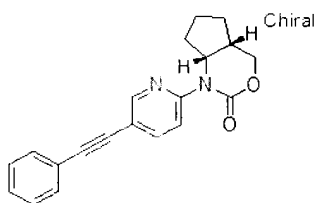
On produit d'une manière conventionnelle des comprimés ayant la composition suivante :

mg/comprimé

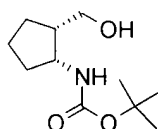
Agent actif	100
Lactose en poudre	95
Amidon de maïs blanc	35
25 Polyvinylpyrrolidone	8
Carboxyméthyl-amidon sodique	10
Stéarate de magnésium	2
Poids du comprimé	250

Exemple 1

30 (4aS,7aR)-1-(5-phényléthynyl-pyridin-2-yl)-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

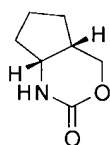


Etape 1 : ester tert-butylique d'acide ((1R,2S)-2-hydroxyméthyl-cyclopentyl)-carbamique



- 5 A une suspension bien agitée de 0,94 g (24,7 mmol, 2 éq.) de LiAlH_4 dans 30 ml de THF à 0°C , on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de 3,0 g (12,3 mmol) de 2-(tert-butoxycarbonylamino)-cyclopentanecarboxylate de (1S,2R)-méthyle (CAS: 592503-55-4) (dégagement gazeux, légère exothermie). Après 15 minutes à 0°C , on laisse le mélange réactionnel remonter à la température ambiante et on l'agite
- 10 pendant 2 heures. On refroidit le mélange à 0°C et on ajoute goutte à goutte de l'eau. On filtre les sels inorganiques précipités sur de la Celite et on les lave à l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice éluant avec un gradient de 0 % à 50 % d'acétate d'éthyle dans l'heptane, ce qui donne 1,99 g (75 %) du composé de l'intitulé sous la forme d'un
- 15 solide cristallin blanc que l'on utilise directement dans l'étape suivante.

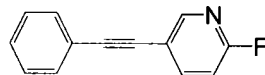
Etape 2 : (4aS,7aR)-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one



- A une solution de 1,6 g (7,43 mmol) d'ester tert-butylique d'acide ((1R,2S)-2-hydroxyméthyl-cyclopentyl)-carbamique dans 40 ml de THF, on ajoute 3,34 g (29,7
- 20 mmol, 4,0 éq.) de tert-butylate de potassium à la température ambiante. Après 1 heure d'agitation à 60°C , on laisse le mélange réactionnel remonter à la température ambiante et, après reprise avec de l'acétate d'éthyle/eau, séchage et concentration sous vide, on fait adsorber le mélange de matériaux bruts sur de la silice et on le chromatographie sur une colonne de silice pré-garnie (50 g, gradient de 50 % à 100

% d'EtOAc dans l'heptane), ce qui donne 950 mg (91 %) du composé de l'intitulé sous la forme d'un solide blanc, que l'on utilise directement dans l'étape suivante.

Etape 3: 2-fluoro-5-phényléthynyl-pyridine



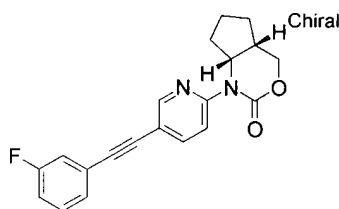
5 Dans un flacon à fond rond à 2 cols de 100 ml sous argon, on dissout 5,0 g (22,4 mmol, 1,0 éq.) de 2-fluoro-5-iodopyridine dans 30 ml de THF. Après 5 minutes à la température ambiante, on ajoute 994 mg (1,35 mmol, 0,06 éq.) de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II), 6,81 g (9,32 ml, 67,3 mmol, 3,0 éq.) de triéthylamine, 2,75 g (2,95 ml, 26,9 mmol, 1,2 éq.) de phénylacétylène et 128 mg
10 (0,67 mmol, 0,03 éq.) d'iodure de cuivre(I). On ramène la suspension marron à la température ambiante avec de l'eau (réaction exothermique) et on l'agite jusqu'au lendemain. Puis on ajoute 200 ml de diéthyléther, on filtre le mélange, on le lave à l'éther et on le concentre sous vide, ce qui donne 5,7 g d'un solide marron que l'on fait adsorber sur de la silice et que l'on chromatographie en 2 portions sur une
15 colonne pré-garnie de 100 g de silice éluant avec un gradient de 0 à 10 % d'acétate d'éthyle dans l'heptane, ce qui donne 3,99 g (91 %) du composé de l'intitulé sous la forme d'un solide marron clair. SM : m/e = 198,1 (M+H⁺).

Etape 4: (4aS,7aR)-1-(5-phényléthynyl-pyridin-2-yl)-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

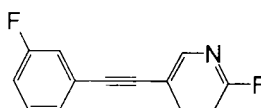
20 Dans un flacon à fond rond de 10 ml, on dissout 80 mg (0,57 mmol, 1,0 éq.) de (4aS,7aR)-hexahydro-cyclopenta[d]-[1,3]oxazin-2-one et 112 mg (0,57 mmol, 1,0 éq.) de 2-fluoro-5-(phényléthynyl)pyridine dans 2 ml de DMF. On ajoute 29,5 mg (0,74 mmol, 1,3 éq.) d'hydruide de sodium (en suspension à 60 %) et on agite la suspension marron à la température ambiante jusqu'au lendemain. On détrempe le
25 mélange réactionnel avec de l'eau et on l'extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques combinées, on les filtre et on les concentre. On purifie le matériau brut par chromatographie éclair sur une colonne pré-garnie de silice éluant avec un gradient de 0 à 50 % d'acétate d'éthyle dans l'heptane, ce qui donne 42,5 mg du composé de l'intitulé sous la forme d'un solide amorphe incolore, SM : m/e =
30 319,1 (M+H⁺).

Exemple 2

(4aS,7aR)-1-[5-(3-fluorophényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one



Etape 1: 2-fluoro-5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine



5

On prépare le composé de l'intitulé conformément au procédé général de l'Exemple 1, Etape 3 en utilisant du 3-fluorophénylacétylène à la place du phénylacétylène, ce qui donne le composé de l'intitulé sous la forme d'un solide blanc cristallin, SM : $m/e = 216,2 (M+H^+)$.

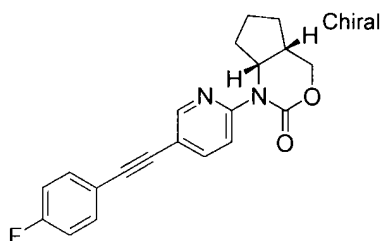
10 Etape 2 : (4aS,7aR)-1-[5-(3-fluorophényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

On prépare le composé de l'intitulé conformément au procédé général de l'Exemple 1, Etape 4 en utilisant 66 mg (0,47 mmol) de (4aS,7aR)-hexahydro-cyclopenta[d]-[1,3]oxazin-2-one (Exemple 1, étape 2) et 100 mg (0,47 mmol) de 2-fluoro-5-((3-fluorophényl)éthynyl)pyridine, ce qui donne 48 mg (31 %) du composé de l'intitulé sous la forme d'un solide amorphe jaune clair ; SM : $m/e = 337,3 (M+H^+)$.

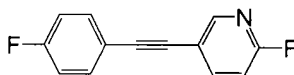
15

Exemple 3

20 (4aS,7aR)-1-[5-(4-fluorophényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one



Etape 1: 2-fluoro-5-(4-fluoro-phényléthynyl)-pyridine



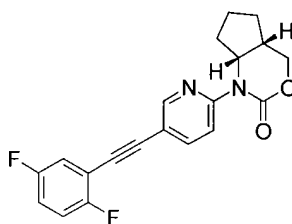
On prépare le composé de l'intitulé conformément au procédé général de l'Exemple 1, Etape 3 en utilisant du 4-fluorophénylacétylène à la place du phénylacétylène, ce qui donne le composé de l'intitulé sous la forme d'un solide marron clair, SM : $m/e = 216,2 (M+H^+)$.

5 Etape 2 : (4aS,7aR)-1-[5-(3-fluorophényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

On prépare le composé de l'intitulé conformément au procédé général de l'Exemple 1, Etape 4 en utilisant 66 mg (0,47 mmol) de ((4aS,7aR)-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one (Exemple 1, Etape 2) et 100 mg (0,47 mmol) de 2-fluoro-5-((3-fluorophényl)éthynyl)pyridine, ce qui donne 22 mg (14 %) du composé de l'intitulé sous la forme d'une huile incolore ; SM : $m/e = 337,4 (M+H^+)$.

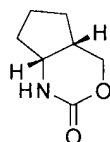
Exemple 4

(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-difluorophényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one



15

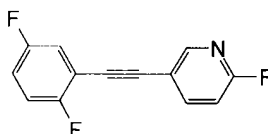
Etape 1 : (rac)-(4aSR,7aRS)-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one



On prépare le composé de l'intitulé conformément aux mêmes procédures que celles décrites dans l'Exemple 1, Etapes 1 et 2, en partant de 2-(tert-butoxycarbonylamino)-cyclopentanecarboxylate de (1SR,2RS)-méthyle racémique (CAS : 164916-42-1), ce qui donne le composé de l'intitulé sous la forme d'une huile incolore ; SM : $m/e = 142,3 (M+H^+)$.

20

Etape 2 : 5-(2,5-difluoro-phényléthynyl)-2-fluoro-pyridine



On prépare le composé de l'intitulé conformément au procédé général de l'Exemple 1, Etape 3 en utilisant du 2,5-difluorophénylacétylène à la place du phénylacétylène, ce qui donne le composé de l'intitulé sous la forme d'un solide jaune, SM : m/e = 234,4 (M+H⁺).

5 Etape 3: (rac)-(4aSR,7aRS)-1-[5-(2,5-difluoro-phényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

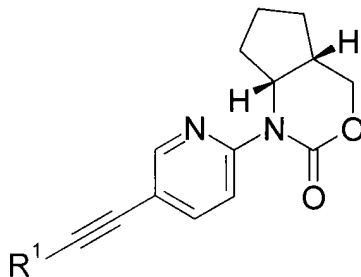
On prépare le composé de l'intitulé conformément au procédé général de l'Exemple 1, Etape 4 en utilisant 30 mg (0,21 mmol) de (rac)-(4aSR,7aRS)-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one (Exemple 4, Etape 2) et 50 mg (0,21
10 mmol) de 5-(2,5-difluoro-phényléthynyl)-2-fluoro-pyridine, ce qui donne 33 mg (43 %) du composé de l'intitulé sous la forme d'une huile jaune ; SM : m/e = 355,6 (M+H⁺).

Etape 4 : (-)-(4aS,7aR)-1-[5-(2,5-difluoro-phényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

15 On sépare 33 mg d'un mélange racémique de (rac)-(+/-)-(rac)-(4aSR,7aRS)-1-[5-(2,5-difluoro-phényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one (Exemple 1) par HPLC chirale : (Reprosil Chiral NR - 5 cm x 50 cm, 20 μM; 40 % d'éthanol/heptane, 35 ml/min, 18 bar). On obtient 15 mg de (+)-(4aR,7aS)-1-[5-(2,5-difluoro-phényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-
20 cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one sous la forme d'une huile jaune clair, SM : m/e = 355,6 (M+H⁺) et 14,9 mg de (-)-(4aR,7aS)-1-[5-(2,5-difluoro-phényléthynyl)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one sous la forme d'une huile jaune clair, SM : m/e = 355,6 (M+H⁺).

REVENDICATIONS

1. Dérivés d'éthyne de formule I



5

I

dans laquelle

R¹ est un phényle, 3-fluorophényle, 4-fluorophényle ou 2,5-difluorophényle ;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, sous la forme d'un énantiomère pur.

10

2. Dérivés d'éthyne de formule I, lesquels composés sont

la (4aS,7aR)-1-(5-phényléthyne-pyridin-2-yl)-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

15

la (4aS,7aR)-1-[5-(3-fluorophényléthyne)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one

la (4aS,7aR)-1-(5-((4-fluorophényl)éthyne)-pyridin-2-yl)hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2(1H)-one ou

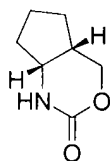
la (4aS,7aR)-1-[5-(2,5-difluorophényléthyne)-pyridin-2-yl]-hexahydro-cyclopenta[d][1,3]oxazin-2-one.

20

3. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I tel que décrit

dans la revendication 1, comprenant les variantes suivantes :

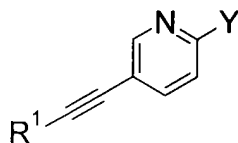
a) la réaction d'un composé de formule 3



25

3

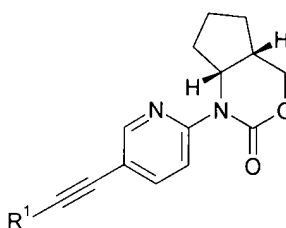
le composé de formule 3 étant un mélange racémique ou un énantiomère pur, avec un composé arylacétylène-halogénoypyridine approprié de formule 4 où Y est un halogène, choisi parmi le fluor, le brome ou l'iode



5

4

pour former un composé de formule I sous la forme d'un énantiomère pur ou sous la forme d'un mélange racémique, dont les énantiomères peuvent être séparés par des procédés connus de l'homme du métier,



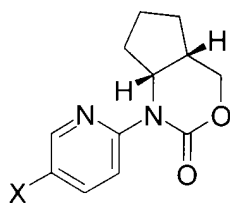
10

I

où les substituants sont tels que décrits ci-dessus, ou, si on le souhaite, conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ou par

c) réaction d'un composé de formule II sous la forme d'un énantiomère pur ou sous la forme d'un mélange racémique, où X est un halogène, de préférence l'iode ou le brome

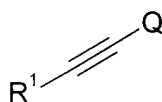
15



II

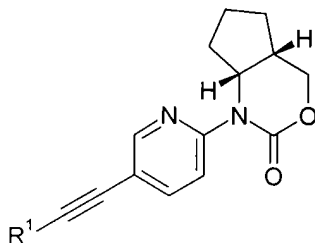
avec un composé acétylène de formule 5 où Q est l'hydrogène ou un groupe trialkylsilyle

20



5

pour former un composé de formule I sous la forme d'un énantiomère pur ou sous la forme d'un mélange racémique dont les énantiomères peuvent être séparés par des procédés connus de l'homme du métier,



5

I

où les substituants sont tels que décrits dans la revendication 1, ou, si on le souhaite, conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

10 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, pour utilisation en tant que substance ayant une activité thérapeutique.

5. Composition pharmaceutique comprenant au moins l'un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, lorsqu'il est applicable sous la forme d'un mélange d'énantiomères, de diastéréomères, ou sous la forme d'un énantiomère pur ; ainsi que son sel pharmaceutiquement acceptable, pour utilisation en tant que médicament.

20 7. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 ainsi que de son sel pharmaceutiquement acceptable pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies liées à des modulateurs allostériques de récepteurs mGluR⁵.

25

8. Utilisation d'un composé selon la revendication 7 pour le traitement ou la prévention de la schizophrénie, de maladies cognitives, du syndrome X fragile ou de l'autisme.

5 9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, pour le traitement ou la prévention de la schizophrénie, de maladies cognitives, du syndrome X fragile ou de l'autisme.

10 10. Méthode de traitement de la schizophrénie, de maladies cognitives, du syndrome X fragile ou de l'autisme, laquelle méthode comprend l'administration d'une quantité efficace d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 et 2.

11. L'invention telle qu'elle a été décrite ci-dessus.

15



**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION
SUR LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13*

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37941	Date de dépôt : 23/09/2013; Date d'entrée en phase nationale : 20/03/2015
Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Date de priorité: 27/09/2012
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS D'ARYLÉTHYNYLE	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A61K31/444, A61P25/18, C07D413/04	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée.	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 21/11/2016
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Description/ Description limitée
1-21
 - Revendications
8
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
 - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 4 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté (N)	Revendications 1-6, 8 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-6, 8 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-6, 8 Revendications aucune	Oui Non

D1 : WO2011128279

1. Nouveauté (N) :

Aucun document de l'art antérieur ne décrit des composés dans lesquels R2 et R3 forment un type d'anneau tels que revendiqués dans la présente demande.

Par conséquent l'objet des revendications 1-6, 8 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17/97 telle que modifiée et complétée par la loi 23/13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit des dérivés d'oxazine de aryléthynyle qui sont des modulateurs de récepteur glutamate métabotropique sous-type 5 (mGluR5), et qui peuvent être utilisés pour traiter ou prévenir, par exemple la schizophrénie, la cognition, le syndrome du X fragile, l'autisme, la psychose, l'épilepsie, les troubles cognitifs (revendications 1- 23-29; page 118; composé 103).

La formule I de la présente demande représente une sélection à partir du la formule I de D1.

L'effet technique de cette différence est que les composés ne montrent pas de réaction avec le glutathion.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de composés mieux tolérés (moins d'effets indésirables).

La solution semble non évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes:

les composés de l'invention ne montrent pas de réaction avec le glutathion après activation métabolique (dosage du GSH). La réaction du médicament chimiquement actif avec les protéines est une propriété indésirable par rapport à l'innocuité des médicaments. Les protéines peuvent former des adduits covalents aux métabolites actifs de la molécule via la chaîne latérale nucléophile des acides aminés (par exemple, la cystéine, la sérine, la lysine, etc.). La formation d'adduits protéine-médicament peut conduire à des réactions non souhaitées du système immunitaire (toxicité immunitaire). En tenant compte de l'état de la technique, l'homme de métier ne s'attendra pas à ce que les composés de la revendication 1 provoquent cet effet.

Le demandeur a fourni des tests comparatifs démontrant des effets inattendus des composés revendiqués par rapport aux composés de D1 (voir description pages 3-8).

Par conséquent l'objet des revendications 1-6, 8 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

L'objet de la revendication 7 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 tel que modifiée et complétée par la loi 23-13.