

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 38010 B1

(51) Cl. internationale :
**A61K 31/44; A61P 1/00;
C07D 213/81; A61P 25/24;
A61P 25/16**

(43) Date de publication :
31.10.2016

(21) N° Dépôt :
38010

(22) Date de Dépôt :
15.10.2013

(30) Données de Priorité :
18.10.2012 EP 12188943.0

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/EP2013/071476 17.04.2015

(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 ; RICCI,
Antonio ; RUEHER, Daniel**

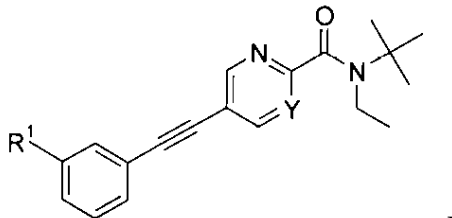
(74) Mandataire :
SABA&CO

(54) Titre : **DÉRIVÉS D'ÉTHYNYL UTILISÉS EN TANT QUE MODULATEURS DE L'ACTIVITÉ
DES RÉCEPTEURS MGLUR5**

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés d'éthynyl de formule (I), dans laquelle Y représente N ou CH, R

Abrégé

La présente invention concerne des dérivés éthynylés de formule I



5 où

Y est N ou CH

R¹ est fluoro ou chloro

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, un mélange racémique, ou son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

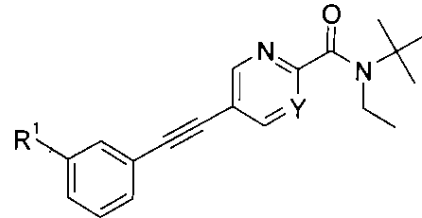
10 On a constaté maintenant de manière surprenante que les composés de formule générale I sont des antagonistes de récepteur au glutamate métabotrope (modulateurs allostériques négatifs) destinés à être utilisés dans le traitement de l'anxiété et de la douleur, de la dépression, du syndrome de l'X fragile, des troubles du spectre de l'autisme, de la maladie de Parkinson et de la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO).

2015/01954

-1-

Dérivés éthynylés

La présente invention concerne des dérivés éthynylés de formule I



I

5 où

Y est N ou CH;

R¹ est fluoro ou chloro;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, un mélange racémique, ou son énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant.

10

On a maintenant trouvé de manière surprenante que les composés de formule générale I sont des antagonistes de récepteur au glutamate métabotrope (MAN = modulateurs allostériques négatifs). Les composés de formule I se distinguent par le fait qu'ils présentent des propriétés thérapeutiques intéressantes. Ils peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de troubles médiés par le récepteur mGluR5.

15

Dans le système nerveux central (SNC), la transmission des stimuli a lieu par l'interaction d'un neurotransmetteur, qui est émis par un neurone, avec un neurorécepteur.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau et joue un rôle unique dans différentes fonctions du système nerveux central (SNC). Les récepteurs de stimulus dépendants du glutamate sont divisés en deux groupes principaux. Le premier groupe principal, à savoir les récepteurs ionotropes, forme des canaux ioniques commandés par des ligands. Les récepteurs au glutamate métabotropes (mGluR) appartiennent au second groupe principal et, en outre, appartiennent à la famille des récepteurs couplés à des protéines G.

20

Actuellement, huit membres différents de ces mGluR sont connus et certains de ceux-ci ont même des sous-types. Selon leur homologie de séquences, leurs mécanismes de transduction de signaux et leur sélectivité à l'égard des agonistes, ces huit récepteurs peuvent être subdivisés en trois sous-groupes :

25

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

30

Les modulateurs allostériques négatifs des récepteurs au glutamate métabotropes appartenant au premier groupe peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des troubles neurologiques aigus et/ou chroniques comme la maladie de Parkinson, le syndrome de l'X fragile, les troubles de l'autisme, les troubles cognitifs et les déficits de la mémoire, ainsi que la douleur chronique et aiguë et la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO).

D'autres indications qui peuvent être traitées à ce sujet sont la fonction cérébrale limitée causée par des opérations de pontage ou des transplantations, un médiocre apport sanguin au cerveau, les lésions de la moelle épinière, les lésions crâniennes, l'hypoxie causée par la grossesse, l'arrêt cardiaque et l'hypoglycémie. D'autres indications qui peuvent être traitées sont

5 l'ischémie, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique (ALS), la démence causée par le SIDA, les lésions des yeux, la rétinopathie, le parkinsonisme idiopathique ou le parkinsonisme causé par des médicaments ainsi que les affections qui conduisent à des fonctions avec carence en glutamate, comme, par exemple, les spasmes musculaires, les convulsions, la migraine, l'incontinence urinaire, la dépendance à la nicotine, la dépendance aux opiacés,

10 l'anxiété, les vomissements, la dyskinésie et les dépressions.

Les troubles médiés en totalité ou en partie par mGluR5 sont, par exemple, les processus dégénératifs aigus, traumatiques et chroniques du système nerveux, comme la maladie d'Alzheimer, la démence sénile, la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose en plaques, les maladies psychiatriques comme la

15 schizophrénie et l'anxiété, la dépression, la douleur et la dépendance aux drogues (*Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)*).

Les antagonistes de mGluR5 sélectifs sont particulièrement utiles pour le traitement de troubles dans lesquels une réduction de l'activation du récepteur mGluR5 est souhaitée, comme l'anxiété et la douleur, la dépression, le syndrome de l'X fragile, les troubles du spectre de

20 l'autisme, la maladie de Parkinson et la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO).

Des objets de la présente invention sont les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, les composés mentionnés ci-dessus comme substances pharmaceutiquement actives et leur production. D'autres objets de l'invention sont des médicaments basés sur un composé selon l'invention et leur fabrication ainsi que l'utilisation des

25 composés dans la maîtrise ou la prévention de troubles médiés par le récepteur mGluR5 (MAN), qui sont l'anxiété et la douleur, la dépression, le syndrome de l'X fragile, les troubles du spectre de l'autisme, la maladie de Parkinson et la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO), et, respectivement, pour la production de médicaments correspondants.

Un mode de réalisation de la présente invention sont les composés de formule I où Y est N.

30 Ces composés sont


le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique
le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique.

Un autre mode de réalisation de la présente invention sont les composés de formule I où Y est CH.

35 Ces composés sont

le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique
le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique.

Un mode de réalisation particulier de l'invention consiste en les composés suivants:



le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique
le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique
le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique
le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique

5 Des composés, qui sont semblables à ceux de la présente invention, ont été décrits d'une manière générale comme étant des modulateurs allostériques positifs du récepteur mGluR5. De manière surprenante, on a constaté que des antagonistes de mGluR5 très actifs étaient obtenus à la place de modulateurs allostériques positifs de mGluR5, qui ont une pharmacologie complètement opposée si on les compare aux modulateurs allostériques positifs.

10 La principale différence entre les modulateurs allostériques positifs et négatifs peut être observée sur la figure 1. Un modulateur allostérique positif (MAP) de mGluR5 conduit à une activité de récepteur accrue (mobilisation de Ca^{2+}) en présence d'une concentration fixée de glutamate, tandis qu'un antagoniste allostérique (modulateur allostérique négatif, MAN) conduit à une réduction de l'activation du récepteur. La figure 1 montre le comportement général d'un
15 MAN et d'un MAP dans les mêmes conditions. L'affinité pour le récepteur sur la figure 1 est d'environ 10^{-7} M pour le MAP et entre 10^{-7} M et 10^{-8} M pour le MAN. Ces valeurs peuvent aussi être mesurées au moyen d'un test de liaison pour déplacer un radioligand (= MPEP), voir la description du test.

20 Figure 1: Comparaison d'un modulateur allostérique positif (MAP) de mGluR5 et d'un antagoniste de mGluR5 (modulateur allostérique négatif = MAN).

Les indications qui peuvent être traitées par les composés ne sont pas les mêmes. Les MAN de mGluR5 sont bénéfiques pour les indications pour lesquelles une réduction de l'activité de récepteur excessive est souhaitée, comme l'anxiété et la douleur, la dépression, le syndrome de l'X fragile, les troubles du spectre de l'autisme, la maladie de Parkinson et la maladie de
25 reflux gastro-œsophagien (MRGO). D'autre part, les MAP de mGluR5 sont utiles dans les indications pour lesquelles une normalisation d'une activité de récepteur réduite est souhaitée, comme dans la psychose, l'épilepsie, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs associés, ainsi que la sclérose tubéreuse.

30 Cette différence peut être montrée pratiquement par exemple dans un modèle animal d'anxiété, comme dans le "test de conflit de prise de boisson de Vogel sur le rat", où les composés de l'invention présentent une activité anxiolytique, tandis que les MAP de mGluR5 ne présentent pas d'activité dans ce modèle animal.

Tests biologiques et données :

35 **Test de mobilisation de Ca^{2+} intracellulaire**

Une lignée cellulaire HEK-93 monoclonale transfectée de manière stable avec un ADNc codant le récepteur mGlu5a humain a été formée ; pour le travail avec des modulateurs allostériques positifs (MAP) de mGlu5, une lignée cellulaire ayant de faibles niveaux

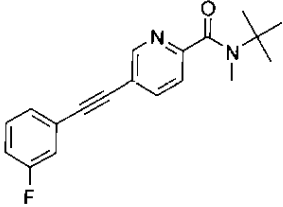
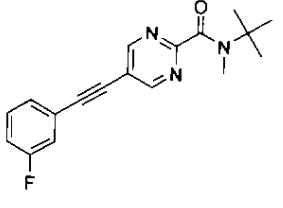
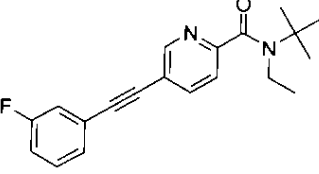
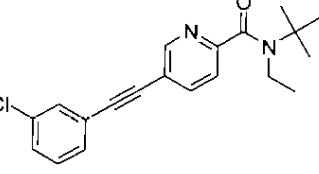
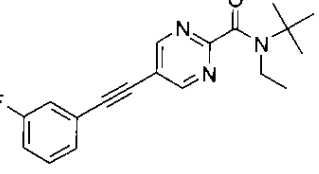
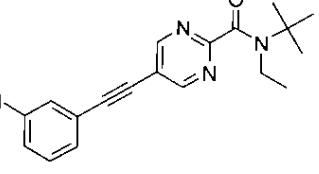
d'expression de récepteur et une faible activité de récepteur constitutive a été choisie pour permettre la différenciation entre l'activité agoniste et l'activité MAP. Les cellules ont été cultivées selon des protocoles standard (Freshney, 2000) dans du milieu de Eagle modifié par Dulbecco ayant une haute teneur en glucose additionné de 1 mM de glutamine, 10 % (vol/vol) de sérum fœtal bovin inactivé à la chaleur, de pénicilline/streptomycine, 50 µg/ml d'hygromycine et 15 µg/ml de blasticidine (tous les réactifs de culture cellulaire et les antibiotiques proviennent de Invitrogen, Bâle, Suisse).

Environ 24 h avant une expérience, 5×10^4 cellules/puits ont été semées dans des plaques à 96 puits à fond noir/transparent recouvertes de poly-D-lysine. Les cellules ont été chargées avec 2,5 µM de Fluo-4AM dans du tampon de chargement (1xHBSS, 20 mM de HEPES) pendant 1 h à 37°C et lavées cinq fois avec du tampon de chargement. Les cellules ont été transférées dans un Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, Paris, France), et 11 dilutions en série semi-logarithmiques de composé test à 37°C ont été ajoutées et les cellules ont été incubées pendant 10-30 min avec enregistrement de la fluorescence en ligne. Après cette étape de pré-incubation, l'agoniste L-glutamate a été ajouté aux cellules à une concentration correspondant à EC_{20} (typiquement environ 80 µM) avec enregistrement de la fluorescence en ligne; pour tenir compte des variations d'un jour à l'autre de la réactivité des cellules. La EC_{20} du glutamate a été déterminée juste avant chaque expérience en enregistrant une courbe dose-réponse du glutamate complète.

Les réponses ont été mesurées sous forme de l'augmentation maximale de la fluorescence moins la valeur initiale de base (c'est-à-dire la fluorescence sans addition de L-glutamate), normalisées à l'effet stimulant maximal obtenu avec des concentrations saturantes de L-glutamate. Les graphiques ont été tracés avec le % stimulant maximal en utilisant XLfit, un programme de lissage de courbes qui représente graphiquement de manière itérative les données en utilisant l'algorithme de Levenburg Marquardt. L'équation d'analyse de compétition à un seul site utilisée était $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, où y est l'effet stimulant maximal en %, A est le y minimum, B est le y maximum, C est la EC_{50} , x est le log10 de la concentration du composé en compétition et D est la pente de la courbe (le coefficient de Hill). La EC_{50} (concentration à laquelle une stimulation semi-maximale était obtenue), le coefficient de Hill ainsi que la réponse maximale en % de l'effet stimulant maximal obtenu avec des concentrations saturantes de L-glutamate ont été calculés d'après ces courbes.

Les signaux positifs obtenus pendant la pré-incubation avec les composés test MAP (c'est-à-dire avant l'application d'une concentration EC_{20} de L-glutamate) indiquaient une activité agoniste, l'absence de tels signaux montrait le manque d'activités agonistes. Une diminution du signal observée après l'addition de la concentration EC_{20} de L-glutamate indiquait une activité inhibitrice du composé test.

Dans la liste d'exemples ci-dessous sont montrés les résultats correspondants pour des composés qui ont tous des valeurs EC_{50} inférieures ou égales à 100 nM.

Exemple	MAP de mGlu5 EC ₅₀ [nM]	Efficacité [%]
 Composé de référence 1	16	64
 Composé de référence 2	23	55
 Ex.1	inactif	
 Ex.2	inactif	
 Ex.3	inactif	
 Ex.4	inactif	

Test de liaison de MPEP:

Pour les expériences de liaison, l'ADNc codant le récepteur mGlu 5a humain a été utilisé pour transférer de manière transitoire des cellules EBNA au moyen d'un mode opératoire décrit par Schlaeger et Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Des homogénats de membranes cellulaires ont été conservés à -80°C jusqu'au jour du test après quoi ils sont été décongelés et



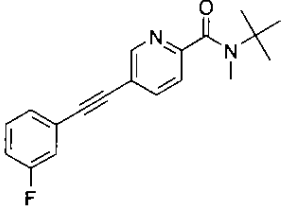
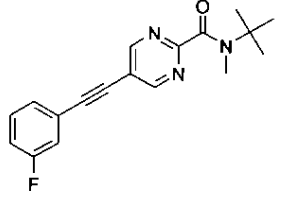
remis en suspension et traités au polytron dans du tampon de liaison Tris-HCl 15 mM, NaCl 120 mM, KCl 100 mM, CaCl₂ 25 mM, MgCl₂ 25 mM à pH 7,4 jusqu'à une concentration de test finale de 20 µg de protéine/puits.

Les isothermes à saturation ont été déterminées par addition de douze concentrations de [3H]MPEP (0,04-100 nM) à ces membranes (dans un volume total de 200 µl) pendant 1 h à 4°C. Des expériences de compétition ont été réalisées avec une concentration fixée de [3H]MPEP (2nM) et les valeurs IC₅₀ de composés tests évaluées au moyen de 11 concentrations (0,3-10000 nM). Des incubations ont été effectuées pendant 1 h à 4°C.

A la fin de l'incubation, les membranes ont été filtrées sur un unifiltre (microplaque blanche à 96 puits avec un filtre GF/C lié préincubée 1 h dans PEI à 0,1 % dans du tampon de lavage, Packard BioScience, Meriden, CT) avec un dispositif de récolte Filtermate 96 (Packard BioScience) et lavées 3 fois avec du tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, froid. La liaison non spécifique a été mesurée en présence de MPEP 10 µM. La radioactivité sur le filtre a été comptée (3 min) sur un compteur de scintillation pour microplaques Packard Top-count avec correction pour l'extinction après addition de 45 µl de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suisse) et agitation pendant 20 min.

Dans la liste d'exemples ci-dessous sont présentés les résultats correspondants pour des composés qui ont tous des valeurs EC₅₀ inférieures ou égales à 100 nM.

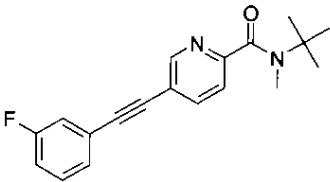
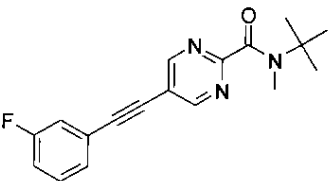
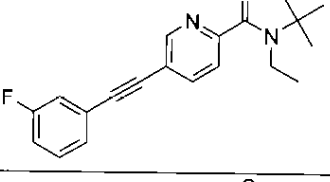
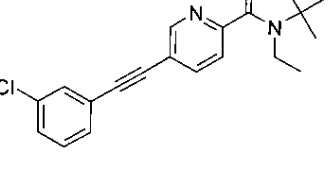
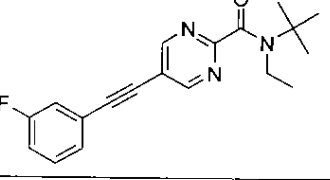
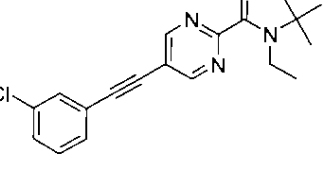
20

Exemple	Liaison mGlu5-MPEP EC ₅₀ (nM)
 <p>Composé de référence 1</p>	29
 <p>Composé de référence 2</p>	51
1	42
2	24
3	94
4	46

Comparaison de composés de l'invention avec les composés de référence 1 et 2

Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous, les composés de l'invention (MAN) présentent un profil nettement différent comparés aux composés de référence 1 et 2 (MAP) similaires du point de vue structural.

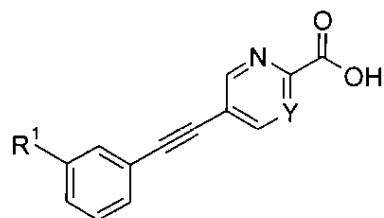
5

Exemples	Structure	EC ₅₀ (nM) Test de MAP de mGlu5	Ki (nM) Liaison de MPEP	Profil d'activité
Composé de référence 1		16	29	MAP
Composé de référence 2		23	51	MAP
1		inactif	42	MAN
2		inactif	24	MAN
3		inactif	94	MAN
4		inactif	46	MAN



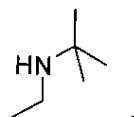
Les composés de formule I peuvent être fabriqués par les procédés donnés ci-dessous, par les procédés donnés dans les exemples ou par des procédés analogues. Les conditions réactionnelles appropriées pour les étapes réactionnelles individuelles sont connues de l'homme du métier. La suite de réactions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

10 Les présents composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par des procédés, connus dans la technique, par exemple par les variantes de procédé décrites ci-dessous, lequel procédé comprend la réaction d'un composé de formule



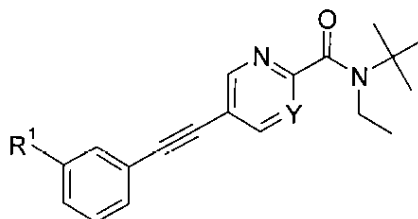
3

15 avec un composé de formule



4

pour former un composé de formule I



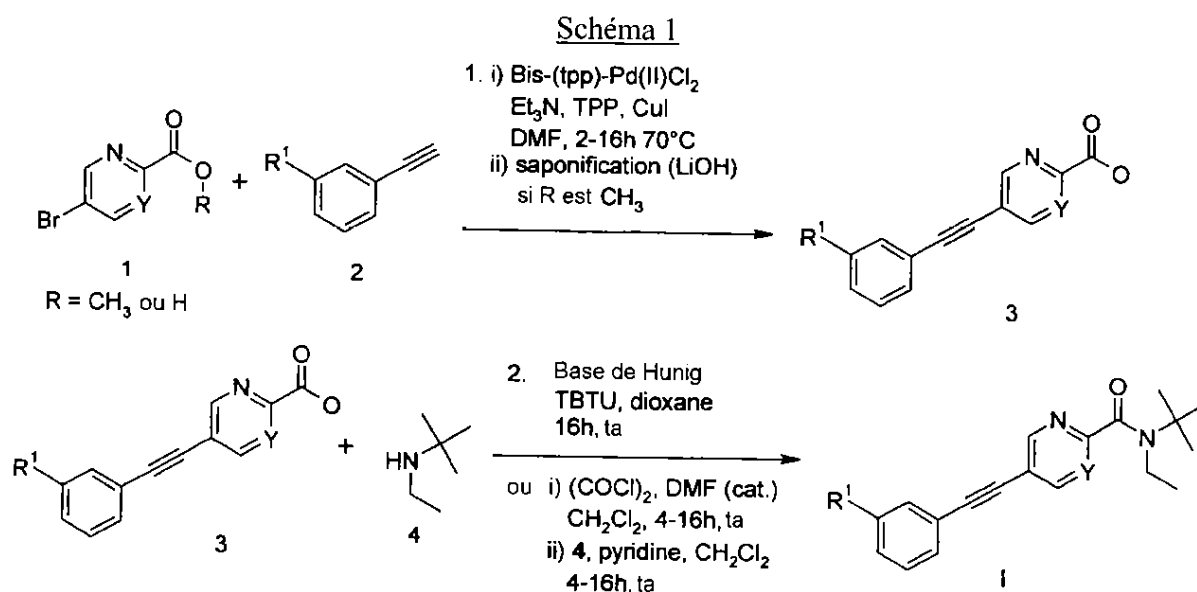
où les substituants sont décrits ci-dessus.

20

La préparation des composés de formule I est décrite en outre de manière plus détaillée dans le schéma 1 et dans les exemples 1 – 4.

25

16



Un composé éthynyl-pyridine ou éthynyl-pyrimidine de formule **I** peut être obtenu par exemple par couplage de Sonogashira du 5-bromo-pyridine-2-carboxylate de méthyle ou du 5-bromo-pyrimidine-2-carboxylate de méthyle **1** avec un arylacétylène substitué de manière appropriée **2** suivi par la saponification avec une base comme LiOH pour produire l'acide correspondant **3** ou par couplage de Sonogashira de l'acide 5-bromo-pyridine-2-carboxylique ou de l'acide 5-bromo-pyrimidine-2-carboxylique **1** avec un arylacétylène substitué de manière appropriée **2** pour produire directement l'acide correspondant **3**. La réaction de l'acide correspondant **3** avec la tert-butyléthylamine **4** en présence d'une base comme la base de Hunig et d'un réactif de couplage de peptides comme le TBTU dans un solvant comme le dioxane ou par préparation in situ du chlorure d'acide correspondant avec le chlorure d'oxalyle et le DMF (cat.) dans un solvant comme le dichlorométhane suivie par la réaction avec la tert-butyléthylamine **4** en présence d'une base comme la pyridine donne les composés éthynylés de formule générale **I** souhaités (schéma 1).

Des sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule **I** peuvent être produits aisément selon des procédés connus en soi en prenant en considération la nature du composé qui doit être converti en un sel. Les acides inorganiques ou organiques comme, par exemple, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique ou 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 sont appropriés pour la formation de sels pharmaceutiquement acceptables de composés basiques de formule **I**. Les composés qui contiennent les métaux alcalins ou les métaux alcalinoterreux, par exemple sodium, potassium, calcium, magnésium ou analogues, des amines basiques ou des aminoacides basiques sont appropriés pour la formation de sels pharmaceutiquement acceptables de composés acides.

De plus l'invention concerne aussi des médicaments contenant un ou plusieurs composés de la présente invention et des excipients pharmaceutiquement acceptables pour le traitement et la prévention de troubles médiés par le récepteur mGluR5 (MAN), comme l'anxiété et la douleur, la dépression, le syndrome de l'X fragile, les troubles du spectre de l'autisme, la maladie de Parkinson, et la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO). L'invention concerne aussi l'utilisation d'un composé selon la présente invention ainsi que de son sel pharmaceutiquement acceptable pour la fabrication de médicaments pour le traitement et la prévention de troubles médiés par le récepteur mGluR5 (MAN) comme indiqué ci-dessus.

L'activité pharmacologique des composés a été testée au moyen du procédé ci-dessous:

l'ADNc codant le récepteur mGlu 5a de rat a été utilisé pour transférer de manière transitoire des cellules EBNA au moyen d'un mode opératoire décrit par E.-J. Schlaeger et K. Christensen (*Cytotechnology* **1998**, 15, 1-13). Les mesures de $[Ca^{2+}]_i$ ont été réalisées sur des cellules EBNA transfectées avec mGlu 5a après incubation des cellules avec Fluo 3-AM (pouvant être obtenu par FLUKA, concentration finale 0,5 μ M) pendant 1 heure à 37°C suivie par 4 lavages avec du tampon de test (DMEM additionné de sel de Hank et de HEPES 20 mM). Les mesures de $[Ca^{2+}]_i$ ont été réalisées au moyen d'un lecteur de plaque d'imagerie fluorimétrique (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). Quand les composés ont été évalués comme antagonistes ils ont été testés par rapport au glutamate 10 μ M en tant qu'agoniste.

Les courbes d'inhibition (antagonistes) ont été lissées avec une équation logistique à quatre paramètres donnant IC_{50} , et le coefficient de Hill au moyen du logiciel de lissage de courbe non linéaire itératif Origin (Microcal Software Inc., Northampton, MA, USA).

Les valeurs K_i des composés testés sont données. La valeur K_i est définie par la formule suivante:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{EC_{50}}}$$

dans laquelle les valeurs IC_{50} sont les concentrations des composés testés en μ M par lesquelles 50 % de l'effet des composés sont antagonisés. $[L]$ est la concentration et la valeur EC_{50} est la concentration des composés en μ M qui entraîne une stimulation d'environ 50 %.

Les composés de la présente invention sont des antagonistes du récepteur mGluR5a. Les activités de composés de formule I telles qu'elles sont mesurées dans le test décrit ci-dessus sont dans la plage de $K_i < 100 \mu$ M.

Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme médicaments, par exemple sous forme de préparations pharmaceutiques. Les préparations pharmaceutiques peuvent être administrées oralement, par exemple sous forme de comprimés, de comprimés enrobés, de dragées, de capsules de gélatine dure et molle, de

solutions, d'émulsions ou de suspensions. L'administration peut cependant être accomplie aussi par voie rectale, par exemple sous forme de suppositoires, ou parentérale, par exemple sous forme de solutions pour injection.

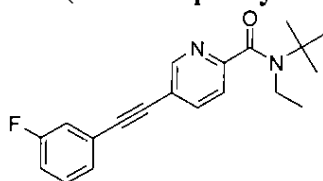
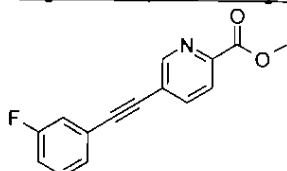
Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être mis en œuvre avec des vecteurs inorganiques ou organiques pharmaceutiquement inertes pour la production de préparations pharmaceutiques. Le lactose, l'amidon de maïs ou ses dérivés, le talc, l'acide stéarique ou ses sels et analogues peuvent être utilisés, par exemple, comme vecteurs de ce type pour comprimés, comprimés enrobés, dragées et capsules de gélatine dure. Des vecteurs appropriés pour les capsules de gélatine molle sont, par exemple, les huiles végétales, les cires, les graisses, les polyols semi-solides et liquides et analogues ; cependant, selon la nature de la substance active aucun vecteur n'est habituellement nécessaire dans le cas des capsules de gélatine molle. Des vecteurs appropriés pour la production de solutions et de sirops sont, par exemple, l'eau, les polyols, le saccharose, le sucre inverti, le glucose et analogues. Des adjuvants comme les alcools, les polyols, le glycérol, les huiles végétales et analogues, peuvent être utilisés pour les solutions aqueuses pour injection de sels solubles dans l'eau de composés de formule I, mais ne sont pas nécessaires en règle générale. Des vecteurs appropriés pour les suppositoires sont, par exemple, les huiles naturelles ou durcies, les cires, les graisses, les polyols semi-liquides ou liquides et analogues.

De plus, les préparations pharmaceutiques peuvent contenir des conservateurs, des solubilisants, des stabilisants, des agents mouillants, des émulsifiants, des édulcorants, des colorants, des arômes, des sels pour faire varier la pression osmotique, des tampons, des agents de masquage ou des antioxydants. Elles peuvent contenir aussi encore d'autres substances thérapeutiquement intéressantes.

Comme mentionné précédemment, des médicaments contenant un composé de formule I ou des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci et un excipient thérapeutiquement inerte sont aussi un objet de la présente invention, de même qu'un procédé pour la production de tels médicaments, qui comprend l'incorporation d'un ou plusieurs composés de formule I ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci et, si on le souhaite, d'une ou plusieurs autres substances thérapeutiquement intéressantes dans une forme d'administration galénique avec un ou plusieurs vecteurs thérapeutiquement inertes.

La posologie peut varier dans des limites étendues et devra, bien entendu, être ajustée aux exigences individuelles dans chaque cas particulier. En général, la posologie efficace pour l'administration orale ou parentérale est entre 0,01-20 mg/kg/jour, une posologie de 0,1-10 mg/kg/jour étant préférée pour toutes les indications décrites. La posologie journalière pour un humain adulte pesant 70 kg est ainsi située entre 0,7-1400 mg par jour, de préférence entre 7 et 700 mg par jour.

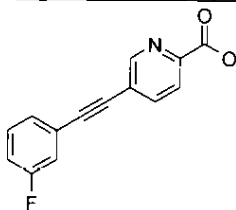
Les exemples suivants sont donnés pour élucider plus précisément l'invention:

Exemple 1**Tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique**Étape 1: 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle

5

Du dichlorure de bis-(triphenylphosphine)-palladium (II) (406 mg, 580 μmol , 0,05 équiv.) a été dissous dans 25 ml de DMF. Du 5-bromo-pyridine-2-carboxylate de méthyle (2,5 g, 11,6 mmol) et du 3-fluorophénylacétylène (2,22 g, 18,5 mmol, 1,6 équiv.) ont été ajoutés à la température ambiante. De la triéthylamine (3,5 g, 4,84 ml, 34,7 mmol, 3 équiv.), de la triphénylphosphine (91 mg, 347 μmol , 0,03 équiv.) et de l'iodure de cuivre (I) (66 mg, 347 μmol , 0,03 équiv.) ont été ajoutés et le mélange a été agité pendant 20 heures à 80°C. Le mélange réactionnel a été refroidi et évaporé à siccité avec le sorbant Isolute®. Le produit brut a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70 g) en éluant avec un gradient d'acétate d'éthyle:heptane 0:100 à 80:20. Le 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle souhaité (1,95 g, 66 % de rendement) a été obtenu sous forme d'un solide jaune clair, MS: $m/e = 256,3$ ($M+H^+$).

15

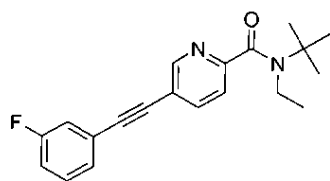
Étape 2: acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique

Du 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylate de méthyle (1,9 g, 7,44 mmol) (*exemple 1, étape 1*) a été dissous dans le THF (30 ml) et de l'eau (30 ml) et LiOH (357 mg, 24,9 mmol, 2 équiv.) a été ajouté à la température ambiante. Le mélange a été agité pendant 16 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été acidifié avec HCl 4N à pH 2,5 et le THF a été évaporé pour former une suspension jaune. La suspension a été refroidie à 0-5°C et filtrée. Les cristaux ont été lavés avec de l'eau froide et évaporés à siccité. L'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique souhaité (1,71 g, 95 % de rendement) a été obtenu sous forme d'un solide jaune clair, MS: $m/e = 239,9$ ($M+H^+$).

20

25

Étape 3: tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique



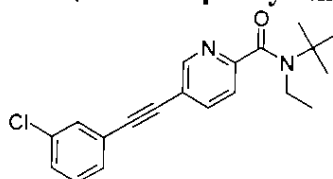
De l'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique (100 mg, 0,41 mmol) (*exemple 1, étape 2*) a été dissous dans le dioxane (1 ml) et de la base de Hunig (217 μ l, 1,24 mmol, 3 équiv.), de la tert.-butyléthylamine (63 mg, 0,62 mmol, 1,5 équiv.) et TBTU (146 mg, 0,45 mmol, 1,1

5 équiv.) ont été ajoutés à la température ambiante. Le mélange a été agité pendant 16 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été évaporé et extrait avec une solution de NaHCO_3 saturée et deux fois avec un petit volume de dichlorométhane. Le produit brut a été purifié par chromatographie flash en chargeant directement les couches de dichlorométhane sur une colonne de gel de silice et en éluant avec un gradient d'acétate d'éthyle:heptane 0:100 à

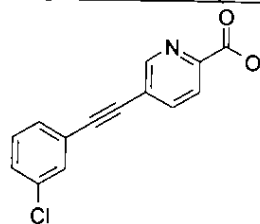
10 0:100. Le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique souhaité (102 mg, 76 % de rendement) a été obtenu sous forme d'une huile jaune clair, MS: m/e = 325,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemple 2

15 **Tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique**



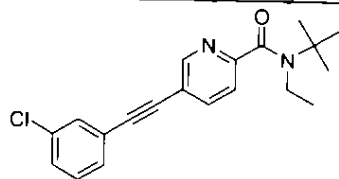
Étape 1: acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique



Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS: m/e = 258,4/260,4 ($\text{M}+\text{H}^+$),

20 au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 1 à partir de l'acide 5-bromo-pyridine-2-carboxylique et du 3-chlorophénylacétylène.

Étape 2: tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique

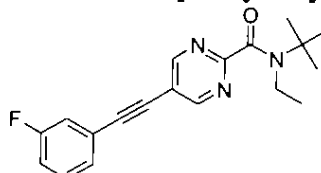


Le composé du titre a été obtenu sous forme d'une huile jaune clair, MS: $m/e = 341,5/343,5$ ($M+H^+$), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 3 à partir de l'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyridine-2-carboxylique (*exemple 2, étape 1*) et de la tert.-butyléthylamine.

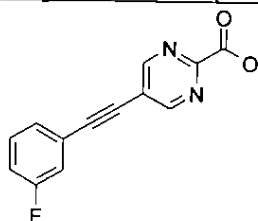
5

Exemple 3

Tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique



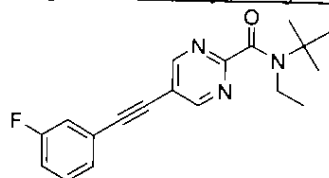
Étape 1: acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique



10

Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide jaune clair, MS: $m/e = 243,4$ ($M+H^+$), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 1 à partir de l'acide 5-bromo-pyrimidine-2-carboxylique et du 3-fluorophénylacétylène.

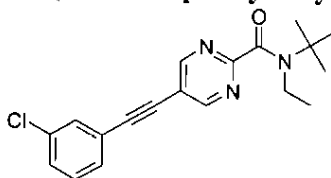
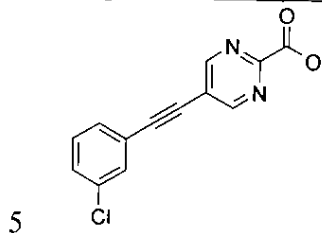
15 Étape 2: tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique



20

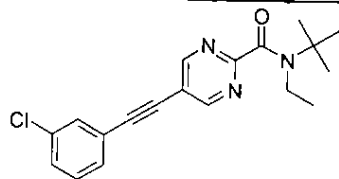
De l'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique (100 mg, 0,41 mmol) (*exemple 3, étape 1*) a été mis en suspension dans le dichlorométhane (1 ml) et le DMF (10 μ l). Du chlorure d'oxalyle (40 μ l, 0,45 mmol, 1,1 équiv.) a été ajouté goutte à goutte à la température ambiante et le mélange a été agité pendant 1 heure à reflux. Le mélange réactionnel a ensuite été ajouté à un mélange de diisopropyléthylamine (235 μ l, 1,34 mmol, 3,3 équiv.) et de tert-butyléthylamine (43 mg, 0,41 mmol, 1 équiv.) dans le THF (2 ml). Le mélange a été agité pendant 16 heures à la température ambiante et évaporé en présence de sorbant Isolute® à siccité. Le produit brut a été purifié par chromatographie flash avec une colonne de gel de silice de 20 g en éluant avec l'heptane:acétate d'éthyle 100:0 -> 0:100. Le tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique souhaité (97 mg, 78% de rendement) a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS: $m/e = 326,5$ ($M+H^+$).

25

Exemple 4**Tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique**Étape 1: acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique

Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS: $m/e = 259,4/261,4$ ($M+H^+$), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 1 à partir de l'acide 5-bromo-pyrimidine-2-carboxylique et du 3-chlorophénylacétylène.

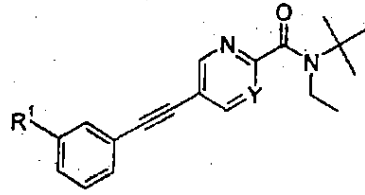
10 Étape 2: tert-butyl-éthyl-amide d'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique



15 Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS: $m/e = 342,6/344,6$ ($M+H^+$), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 3, étape 2 à partir de l'acide 5-(3-chloro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique (*exemple 4, étape 1*) et de la tert-butyléthyl-amine.

Revendications

1. Un composé de formule I.



I

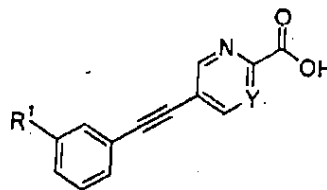
où

Y est N ou CH₂;

R¹ représente le fluor ou le chlore;

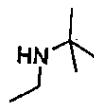
ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, un mélange racémique, ou son énantiomère correspondant et/ou isomère optique et/ou son stéréoisomère.

2. Un composé de formule I selon la revendication 1, où Y est N.
3. Un composé de formule I selon la revendication 2, dont les composés sont:
 5-(3-fluoro-phényléthynyle)-pyrimidine2-acide carboxylique tert-butyle-éthyle-amide.
 5-(3-chloro-phényléthynyle)-pyrimidine2-acide carboxylique tert-butyle-éthyle-amide.
4. Un composé de formule I selon la revendication 1, où Y est CH.
5. Un composé de formule I selon la revendication 4, dont les composés sont:
 5-(3-fluoro-phényléthynyle)-pyridine2-acide carboxylique tert-butyle-éthyle-amide.
 5-(3-chloro-phényléthynyle)-pyridine2-acide carboxylique tert-butyle-éthyle-amide.
6. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1-5 pour utilisation comme substance thérapeutiquement active.
7. Procédé de préparation d'un composé de formule I tel que décrit dans la revendication 1, comprenant la variante:
 réaction d'un composé de formule



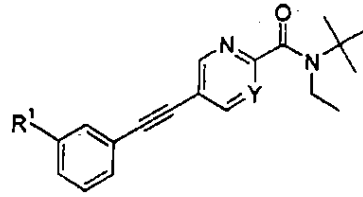
3

avec un composé de formule-



4

pour former un composé de formule I-

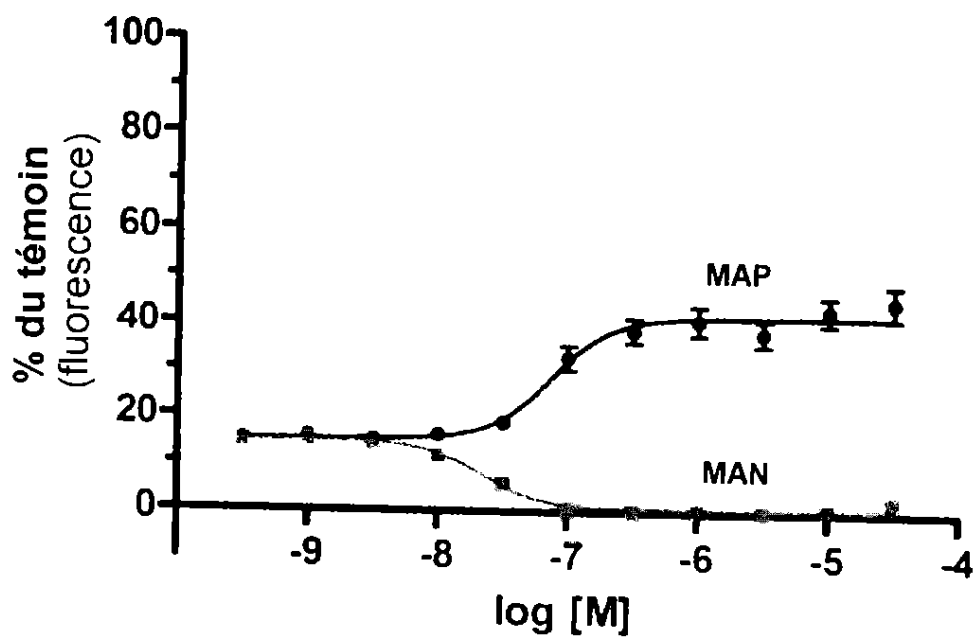


où les substituants sont ci-dessus décrits.

8. Une composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1-5 et un vecteur thérapeutiquement actif.
9. L'utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1-5 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'angoisse et la douleur, la dépression, le syndrome X-fragile, les troubles du spectre de l'autisme, la maladie de Parkinson et le reflux gastro-œsophagien pathologique (GERD).
10. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1-5 pour le traitement de l'angoisse et la douleur, la dépression, le syndrome X-fragile, les troubles du spectre de l'autisme, la maladie de Parkinson et le reflux gastro-œsophagien pathologique (GERD).

FIGURE 1

Mobilisation de Ca^{2+}
(mGlu5 humain)





**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 : 38010	Date de dépôt : 15/10/2013; Date d'entrée en phase nationale : 17/04/2015
Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Date de priorité: 18/10/2012
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS D'ÉTHYNYL UTILISÉS EN TANT QUE MODULATEURS DE L'ACTIVITÉ DES RÉCEPTEURS MGLUR5	
Classement de l'objet de la demande : CIB : A 61K 31/44, A 61P 1/00, A 61P 25/16, A 61P 25/24, C 07D 213/81	
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	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 18/10/2016
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 :
- Revendications
10
 - 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 1-10 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-10 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-10 Revendications aucune	Oui Non

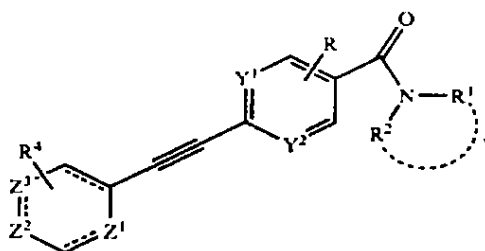
D1 : US2009/042855
D2 : WO2011/051201

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-10, d'où l'objet desdites revendications 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 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche décrit des composé de formule (I) qui sont également des modulateurs des récepteurs (mGluR5) qui sont utiles en tant que modulateurs allostériques positifs pour le traitement des troubles neurologiques et psychiatriques associés au dysfonctionnement du glutamate.



Par conséquent, l'objet de la revendication 1 diffère de l'état de la technique D1 par la présence du groupement pyridine, qui est non englobé dans le sens de l'Y¹, Y²

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme de fournir de nouveaux modulateurs récepteurs mGluR5.

La solution proposée par la présente demande peut être considérée comme impliquant une activité inventive. Les positions du groupement pyridine sont différentes, l'homme du métier n'aurait pas parvenu à l'objet de la revendication 1 sans faire preuve d'activité inventive.

Les revendications 2-10, dépendent de la première revendication dont l'objet est considéré inventif pour les raisons énoncées ci-dessus, ainsi elles satisfont également, en tant que telles, aux exigences de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13 concernant l'activité inventive.

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.