



## (12) FASCICULE DE BREVET

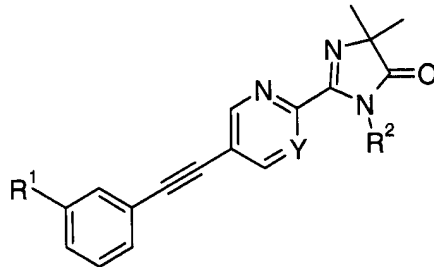
- (11) N° de publication : **MA 38659 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; A61K 31/506; C07D 403/04; C07D 401/04; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **29.02.2016**

- 
- (21) N° Dépôt : **38659**
- (22) Date de Dépôt : **10.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **08.07.2013 EP 13175535.7**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2014/064272 04.07.2014**
- (71) Demandeur(s) : **HOFFMANN-LA ROCHE INC., 340 Kingsland Street Nutley, New Jersey 07110 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **STADLER, Heinz ; VIEIRA, Eric ; JAESCHKE, Georg ; LINDEMANN, Lothar ; RICCI, Antonio ; RUEHER, Daniel ; MARTIN, Rainer E.**
- (74) Mandataire : **KETTANI LAW FIRM**

- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS ÉTHYNYLE COMME ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR MÉTABOTROPE DU GLUTAMATE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés éthylyle de formule (I), dans laquelle Y est N ou CH; R1 est un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore; et R2 est l'hydrogène ou un alkyle inférieur; ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable desdits dérivés. On a découvert de façon surprenante que les composés de formule générale (I) sont des antagonistes du récepteur métabotrope du glutamate (modulateurs allostériques négatifs) pouvant être employés pour traiter l'anxiété et la douleur, la dépression, le syndrome de l'X fragile, les troubles du spectre autistique, la maladie de Parkinson et le reflux gastro-œsophagien (GERD).

## Abrégé

La présente invention concerne des dérivés éthynylés de formule I



5

où

Y est N ou CH;

R<sup>1</sup> est l'hydrogène, fluoro ou chloro; etR<sup>2</sup> est l'hydrogène ou alkyle inférieur;

10 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

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

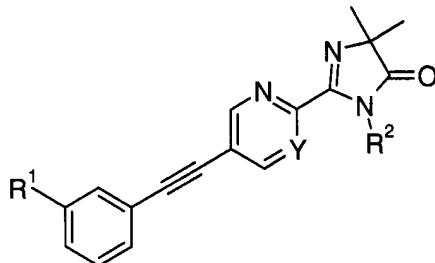
15

maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO).

## DERIVES ETHYNYLES

29 FEV 2016

La présente invention concerne des dérivés éthynylés de formule I



I

5 où

Y est N ou CH;

R<sup>1</sup> est l'hydrogène, fluoro ou chloro; et

R<sup>2</sup> est l'hydrogène ou un alkyle inférieur;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

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 ayant un noyau principal similaire ont été décrits génériquement comme étant des modulateurs allostériques positifs du récepteur mGluR5. De manière surprenante, on a trouvé que des antagonistes de mGluR5 très actifs, qui ont une pharmacologie complètement  
15 opposée si on les compare aux modulateurs allostériques positifs, étaient obtenus à la place de modulateurs allostériques positifs de mGluR5.

Un modulateur allostérique positif (MAP) de mGluR5 conduit à une activité accrue du récepteur (mobilisation de Ca<sup>2+</sup>) en présence d'une concentration fixée de glutamate, tandis qu'un antagoniste allostérique (modulateur allostérique négatif, MAN) conduit à une réduction  
20 de l'activation du récepteur.

Les composés de formule I se distinguent par le fait qu'ils ont des propriétés thérapeutiques intéressantes. Ils peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de troubles médiés par le récepteur mGluR5.

25 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 exciteur 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  
30 récepteurs au glutamate métabotropes (mGluR) appartiennent au second groupe principal et, en outre, appartiennent à la famille des récepteurs couplés à des protéines G.

Actuellement, huit membres différents de ces mGluR sont connus et certains de ceux-ci

transduction de signaux et leur sélectivité à l'égard des agonistes, 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 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 les douleurs chroniques et aiguës et la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO).

10 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 l'ischémie, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique (ALS), la démence  
15 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, les migraines, l'incontinence urinaire, la dépendance à la nicotine, la dépendance aux opiacés, l'anxiété, les vomissements, la dyskinésie et les dépressions.

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

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

30 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  
35 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 et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont comme décrit ci-dessus, par exemple les composés suivants:

la 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one

la 3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)-2-pyrimidyl]imidazol-4-one ou

5 la 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one.

Un autre mode de réalisation de la présente invention sont les composés de formule I, où Y est CH et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont comme décrit ci-dessus, par exemple les composés suivants:

la 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one

10 la 3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)-2-pyridyl]imidazol-4-one ou

la 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one.

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

15 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,

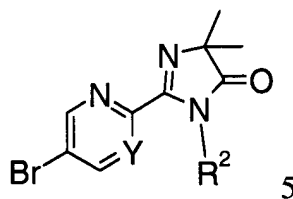
selon les produits de départ et leur réactivité respective, la suite d'étapes réactionnelles peut être

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

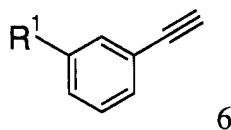
20 dans les références citées dans la description ou dans les exemples, ou par des procédés connus de l'état de la technique.

Les présents composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par les procédés décrits ci-dessous, lequel procédé comprend

25 a) la réaction d'un composé de formule

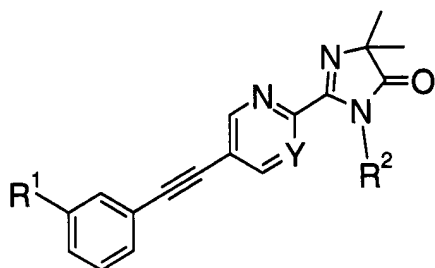


avec un composé de formule



en un composé de formule

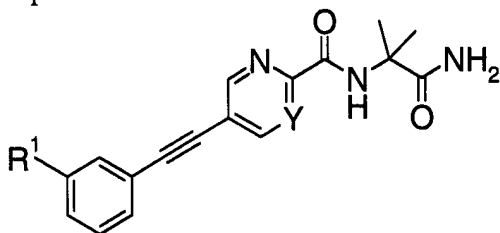
-4-



I

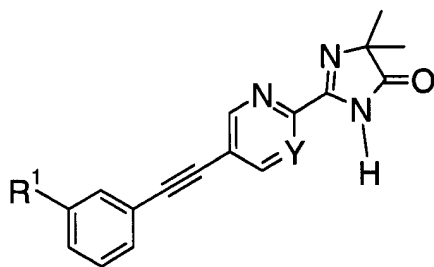
où les substituants sont comme décrit ci-dessus, ou

b) la cyclisation d'un composé de formule

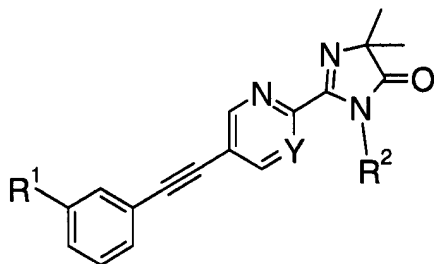


9

5 en un composé de formule

I (pour  $R^2 = H$ )

et, si on le souhaite, l'alkylation du composé obtenu en un composé de formule

I (pour  $R^2 = \text{alkyle}$ )

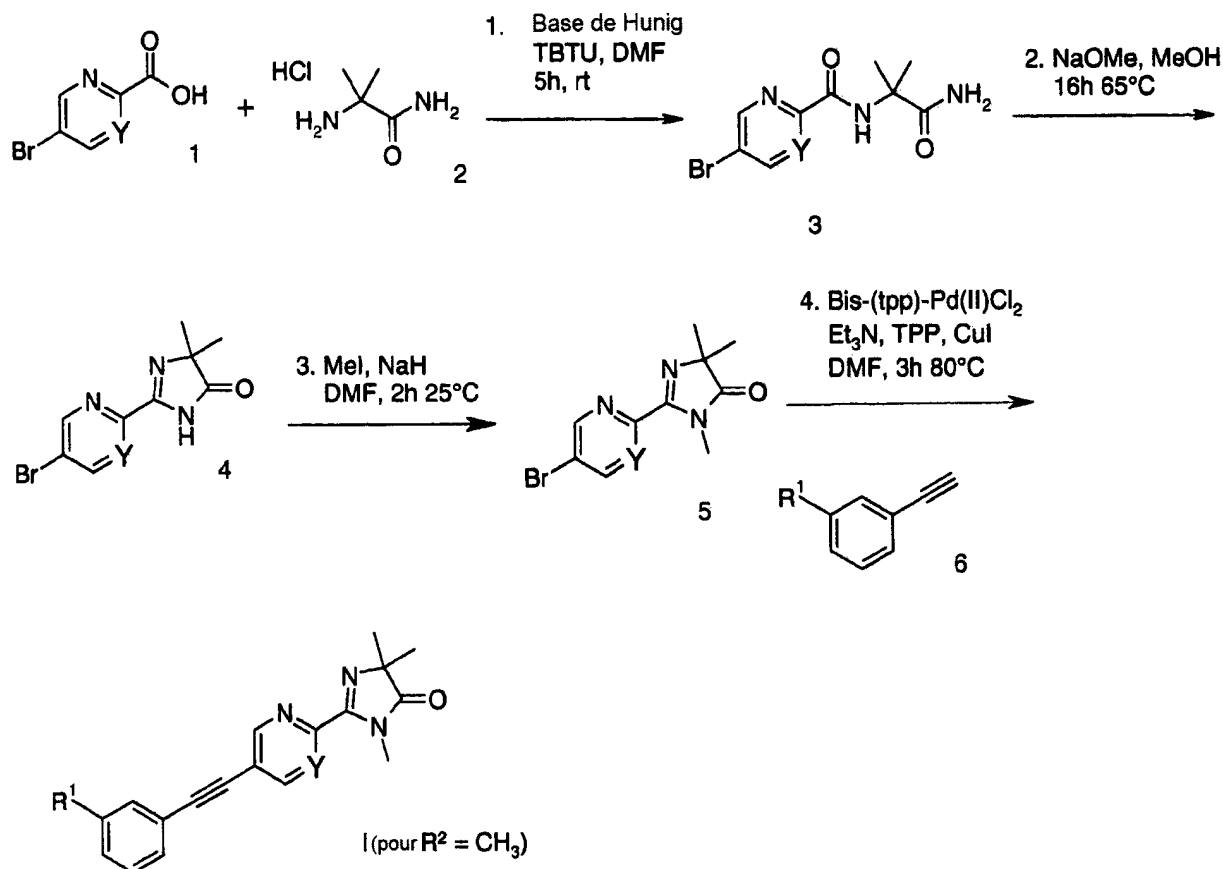
où les substituants sont comme décrit ci-dessus.

10

La préparation des composés de formule I est encore décrite de manière plus détaillée dans les schémas 1 et 2, et dans les exemples 1 – 6.

-5-

## Schéma 1

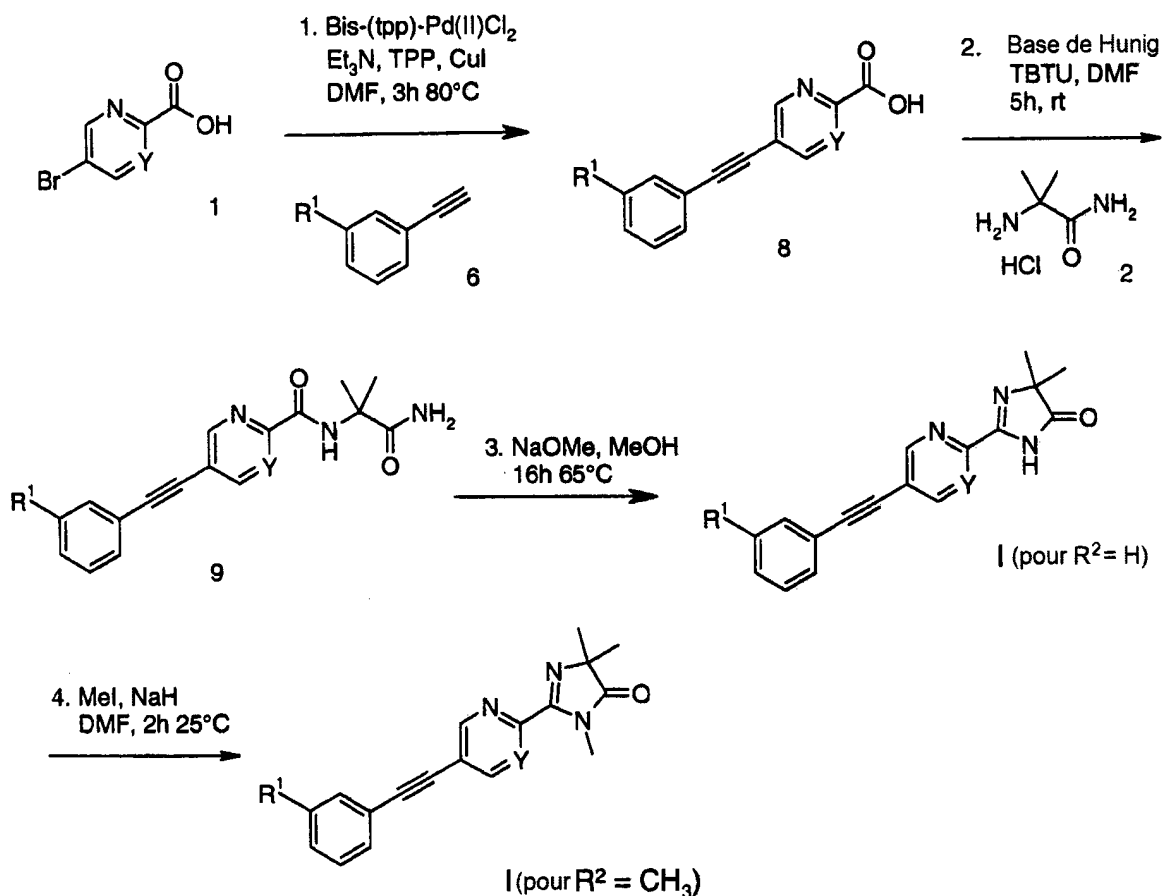


Les composés finaux de formule I (pour R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) peuvent être obtenus par exemple par

5 réaction de l'acide 5-bromo-pyridine-2-carboxylique **1** avec le chlorhydrate de 2-amino-2-méthylpropanamide **2** en présence d'une base comme la base de Hünig (diisopropyléthylamine) et d'un réactif de couplage de peptides comme le TBTU dans un solvant comme le DMF. La cyclisation de **3** avec une base comme le méthylate de sodium dans un solvant comme le méthanol donne le composé bromopyridine **4** souhaité. L'alkylation du composé bromopyridine

10 **4** avec un agent alkylant comme l'iodométhane en présence d'hydrure de sodium dans un solvant comme le DMF donne le composé alkylé **5** souhaité. Le couplage de Sonogashira de **5** avec un dérivé d'arylacétylène **6** donne les composés finaux de formule I souhaités (pour R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>).

## Schéma 2



Les composés de formule I (pour R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) peuvent aussi être obtenus par exemple par couplage de Sonogashira de l'acide 5-bromo-pyrimidine-2-carboxylique 1 avec un dérivé d'arylacétylène 6 correspondant pour donner l'acide acétylénecarboxylique 8 souhaité. La réaction de 8 avec le chlorhydrate de 2-amino-2-méthylpropanamide 2 en présence d'une base comme la base de Hunig et d'un agent de couplage de peptides comme le TBTU dans un solvant comme le DMF donne le composé 9 correspondant. La cyclisation de 9 en présence d'une base comme le méthylate de sodium dans un solvant comme le méthanol donne le dérivé d'acétylène I souhaité (pour R<sup>2</sup> = H). L'alkylation du composé I avec un agent alkylant comme l'iodo-méthane en présence d'hydrure de sodium dans un solvant comme le DMF donne les composés finaux de formule I souhaités (pour R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>).

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 comme indiqué ci-dessus.

Des sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule I peuvent être produits aisément selon des procédés connus en soi et 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



acétique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide p-toluène-sulfonique et analogues sont appropriés pour la formation de sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule I basiques. Les composés qui contiennent des métaux alcalins ou des métaux alcalinoterreux, par exemple sodium, potassium, calcium, magnésium ou analogues, les amines basiques ou les acides aminés 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, 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'activité pharmacologique des composés a été testée au moyen du procédé suivant:

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  $\mu$ 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  $\mu$ M en tant qu'agoniste.

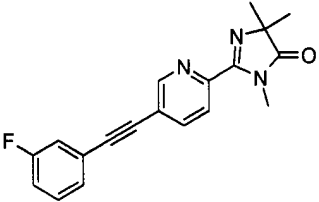
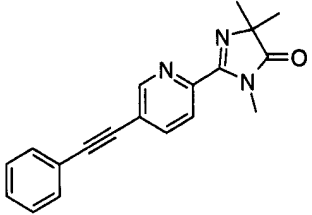
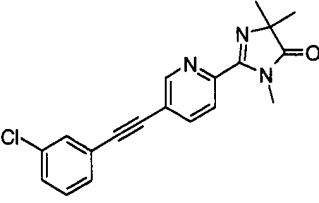
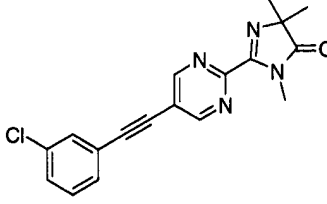
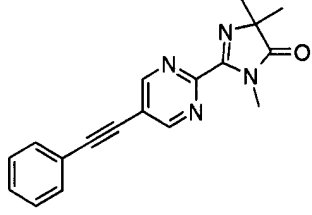
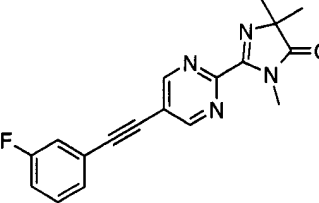
Les courbes d'inhibition (antagonistes) ont été lissées avec une équation logistique à quatre paramètres donnant  $IC_{50}$ , et le coefficient de Hill au moyen du logiciel de lissage de courbe non linéaire itératif Origin (Microcal Software Inc., Northampton, MA, USA).

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  $\mu$ 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  $\mu$ M qui entraîne une stimulation d'environ 50 %.

Les composés de la présente invention sont des antagonistes du récepteur mGluR 5. Les activités de composés de formule I telles qu'elles sont mesurées dans le test décrit ci-dessus et présentées dans le tableau qui suit sont dans la plage de  $K_i < 300$  nM.

Ex.	Structure	Nom	Ki (nM) Liaison de MPEP
1		2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthylimidazol-4-one	18
2		3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)-2-pyridyl]imidazol-4-one	38
3		2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthylimidazol-4-one	16
4		2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthylimidazol-4-one	80
5		3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)-2-pyrimidyl]imidazol-4-one	281
6		2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthylimidazol-4-one	280

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 également

réalisée 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 hydrosolubles 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 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.

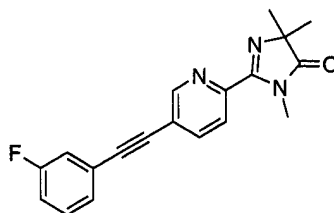
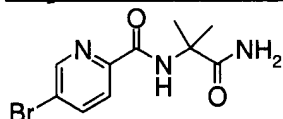
La posologie peut varier dans des limites étendues et sera, bien entendu, ajustée aux exigences individuelles dans chaque cas particulier. En général, la posologie efficace pour l'administration orale ou parentérale est entre 0,01-20 mg/kg/jour, une posologie de 0,1-10 mg/kg/jour étant préférée pour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

**Préparation de compositions pharmaceutiques comprenant des composés de l'invention:**

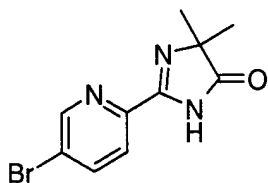
Des comprimés de composition suivante sont produits d'une manière conventionnelle:

	<u>mg/comprimé</u>	
Ingrédient actif		100
5 Lactose pulvérulent		95
Amidon de maïs blanc		35
Polyvinylpyrrolidone		8
Carboxyméthylamidon de Na		10
Stéarate de magnésium		2
10 Poids d'un comprimé		250

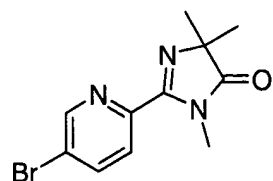
Les exemples suivants sont donnés pour exposer plus en détails l'invention:

**Exemple 1****2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one****15 Étape 1: N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-bromo-pyridine-2-carboxamide**

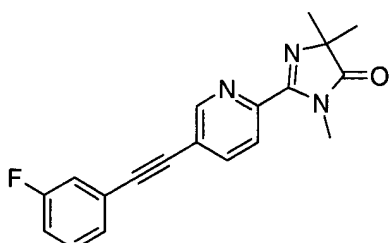
De l'acide 5-bromopicolinique (1 g, 4,95 mmol) a été dissous dans du DMF (10 ml) et de la base de Hünig (2,59 ml, 14,9 mmol, 3 équiv.), du TBTU (1,75 g, 5,45 mmol, 1,1 équiv.) et du chlorhydrate de 2-amino-2-méthylpropanamide (755 mg, 5,45 mmol, 1,1 équiv.) ont été ajoutés à la température ambiante. Le mélange a été agité pendant 5 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été extrait avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée et deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques ont été extraites avec de l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées à siccité. Le produit brut a été purifié par chromatographie flash sur une colonne de gel de silice de 50 g et élution avec un gradient d'acétate d'éthyle:heptane de 0:100 à 100:0. Le N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-bromo-pyridine-2-carboxamide souhaité (1,1 g, 78 % de rendement) a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS: m/e = 286,3/288,3 (M+H<sup>+</sup>).

Étape 2: 2-(5-bromo-2-pyridyl)-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5-one

Du N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-bromo-pyridine-2-carboxamide (*Exemple 1, étape 1*) (1 g, 3,49 mmol) a été dissous dans du méthanol (20 ml) et une solution à 5,4 M de méthylate de sodium dans du méthanol (6,47 ml, 34,9 mmol, 10 équiv.) a été ajoutée à la température ambiante. Le mélange a été agité dans un tube scellé pendant 16 heures à 65°C. Le mélange réactionnel a été extrait avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée et deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques ont été lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées à siccité. Le produit brut a été purifié par chromatographie flash sur une colonne de gel de silice de 50 g et élution avec un gradient d'acétate d'éthyle:heptane de 0:100 à 100:0. La 2-(5-bromo-2-pyridyl)-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5-one souhaitée (785 mg, 84 % de rendement) a été obtenue sous forme d'un solide blanc, MS: m/e = 268,3/270,3 (M+H<sup>+</sup>).

Étape 3: 2-(5-bromo-2-pyridyl)-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one

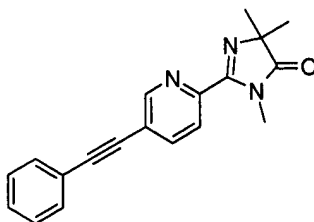
De la 2-(5-bromo-2-pyridyl)-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5-one (*Exemple 1, étape 2*) (785 mg, 2,93 mmol) a été dissoute dans du DMF (5 ml) et refroidie à 0-5°C. De l'iodométhane (275 µl, 4,39 mmol, 1,5 équiv.) et NaH (55%) (211 mg, 4,39 mmol, 1,5 équiv.) ont été ajoutés et le mélange a été mis à chauffer jusqu'à la température ambiante et agité pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été traité avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée et extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques ont été extraites avec de l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées à siccité. La 2-(5-bromo-2-pyridyl)-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one souhaitée (710 mg, 86 % de rendement) a été obtenue sous forme d'un solide jaune clair, MS: m/e = 282,3/284,3 (M+H<sup>+</sup>).

Étape 4: 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one

De la 2-(5-bromo-2-pyridyl)-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one (*Exemple 1, étape 3*) (250 mg, 0,87 mmol) a été dissoute dans du DMF (3 ml). Du 3-fluorophénylacétylène (213 mg, 1,77 mmol, 2 équiv.), de la triéthylamine (1,24 ml, 8,86 mmol, 10 équiv.), du dichlorure de bis-(triphénylphosphine)-palladium (II) (19 mg, 28  $\mu$ mol, 0,03 équiv.), de la triphénylphosphine (14 mg, 56  $\mu$ mol, 0,06 équiv.) et de l'iodure de cuivre (I) (3 mg, 18  $\mu$ mol, 0,02 équiv.) ont été ajoutés dans une atmosphère d'azote et le mélange a été agité pendant 3 heures à 80°C. Le mélange a été évaporé en présence de sorbant Isolute® à siccité. Le produit brut adsorbé a été purifié par chromatographie flash avec une colonne de gel de silice de 50 g et élution avec heptane:acétate d'éthyle 100:0 -> 30:70. La 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one souhaitée (210 mg, 74% de rendement) a été obtenue sous forme d'un solide jaune clair, MS: m/e = 322,4 (M+H<sup>+</sup>).

### Exemple 2

#### 3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)-2-pyridyl]imidazol-4-one



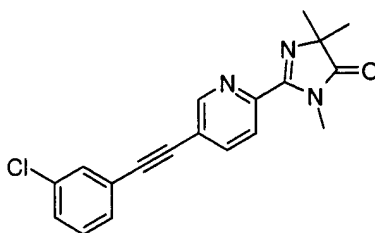
15

Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS: m/e = 304,4 (M+H<sup>+</sup>), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 4 à partir de la 2-(5-bromo-2-pyridyl)-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one (*Exemple 1, étape 3*) et du phénylacétylène.

20

### Exemple 3

#### 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one

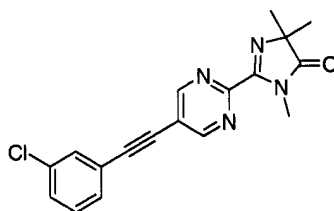


25

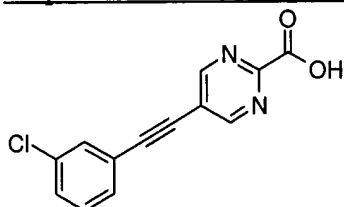
Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS: m/e = 338,4/340,4 (M+H<sup>+</sup>), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 4 à partir de la 2-(5-bromo-2-pyridyl)-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one (*Exemple 1, étape 3*) et du 3-chlorophénylacétylène.

### Exemple 4

#### 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one



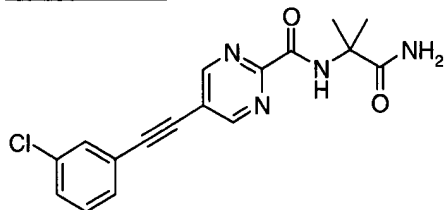
Étape 1: acide 5-(3-chloro-phényléthyne)-pyrimidine-2-carboxylique



Du dichlorure de bis-(triphénylphosphine)-palladium (II) (86 mg, 123  $\mu$ mol, 0,01 équiv.) a été  
5 dissous dans 12 ml de DMF. De l'acide 5-bromo-pyrimidine-2-carboxylique (2,5 g, 12,3 mmol)  
et du 3-chlorophénylacétylène (2,02 g, 14,8 mmol, 1,2 équiv.) ont été ajoutés à la température  
ambiante. De la triéthylamine (11 ml, 78,8 mmol, 6,4 équiv.), de la triphénylphosphine (65 mg,  
246  $\mu$ mol, 0,02 équiv.) et de l'iodure de cuivre (I) (24 mg, 123  $\mu$ mol, 0,01 équiv.) ont été ajoutés  
10 et le mélange a été agité pendant 2 heures à 80°C. Le mélange réactionnel a été refroidi à la  
température ambiante, dilué avec 5 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau. Une solution 2 N de HCl  
2 N (20 ml) a été ajoutée goutte à goutte et le mélange a été agité pendant 20 minutes à la  
température ambiante. Le solide a été filtré, lavé avec 10 ml de TBME concentré sous vide.  
L'acide 5-(3-chloro-phényléthyne)-pyrimidine-2-carboxylique souhaité (2,8 g, 88 % de  
rendement) a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS: m/e = 259,4/261,4 (M+H<sup>+</sup>).

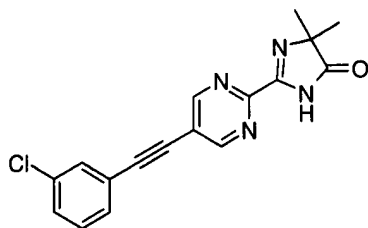
15

Étape 2: N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]pyrimidine-2-carboxamide



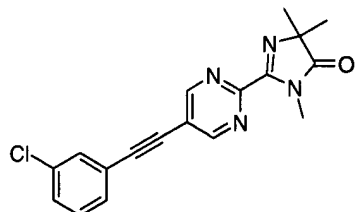
Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide jaune, MS: m/e = 341,3/343,4 (M+H<sup>+</sup>),  
20 au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 1 à partir de l'acide 5-(3-  
chloro-phényléthyne)-pyrimidine-2-carboxylique (Exemple 4, étape 1) et du chlorhydrate de 2-  
amino-2-méthylpropanamide.

Étape 3: 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]pyrimidin-2-yl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5-one



Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS:  $m/e = 325,4/327,4$  ( $M+H^+$ ), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 2 à partir du N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]pyrimidine-2-carboxamide (*Exemple 4, étape 2*).

Étape 4: 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one

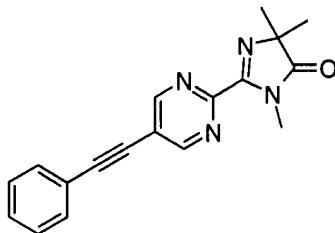


10 Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide blanc, MS:  $m/e = 339,4/341,3$  ( $M+H^+$ ), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 3 à partir de la 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]pyrimidin-2-yl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5-one (*Exemple 4, étape 3*) et de l'iodométhane.

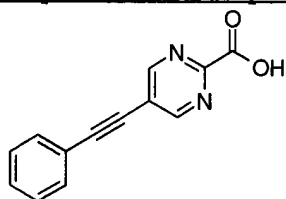
15

**Exemple 5**

**3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)-2-pyrimidyl]imidazol-4-one**

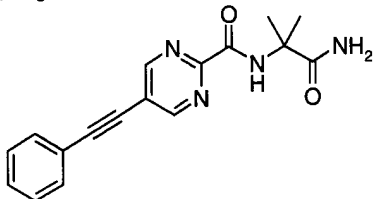


Étape 1: acide 5-(2-phényléthynyl)pyrimidine-2-carboxylique

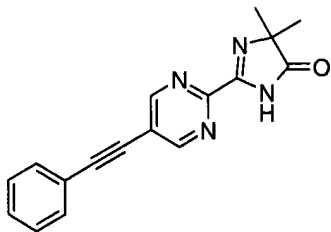


20 Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide brun foncé, MS:  $m/e = 222,9$  ( $M-H^+$ ), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 4, étape 1 à partir de l'acide 5-bromo-pyrimidine-2-carboxylique et du phénylacétylène.

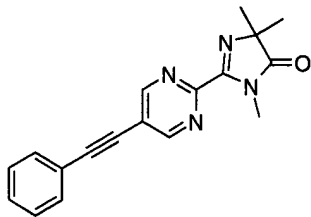


Étape 2: N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-(2-phényléthynyl)pyrimidine-2-carboxamide

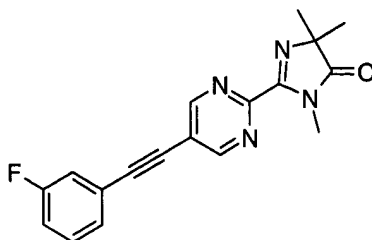
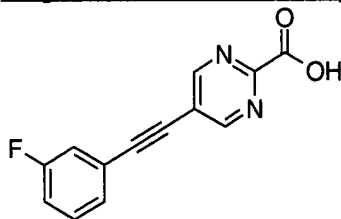
- Le composé du titre a été obtenu sous forme d'une huile jaune, MS:  $m/e = 309,4$  ( $M+H^+$ ), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 1 à partir de l'acide 5-(2-phényléthynyl)pyrimidine-2-carboxylique (*Exemple 5, étape 1*) et du chlorhydrate de 2-amino-2-méthylpropanamide.

Étape 3: 4,4-diméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)pyrimidin-2-yl]-1H-imidazol-5-one

- 10 Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide jaune, MS:  $m/e = 291,4$  ( $M+H^+$ ), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 2 à partir du N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-(2-phényléthynyl)pyrimidine-2-carboxamide (*Exemple 5, étape 2*).

Étape 4: 3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)pyrimidin-2-yl]imidazol-4-one

- 15 Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide jaune, MS:  $m/e = 305,4$  ( $M+H^+$ ), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 3 à partir de la 4,4-diméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)pyrimidin-2-yl]-1H-imidazol-5-one (*Exemple 5, étape 3*) et de l'iodométhane.

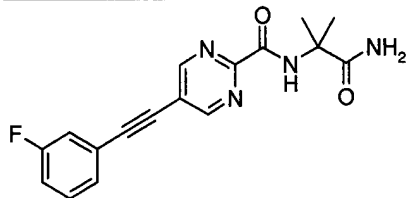
**Exemple 6****2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one**Étape 1: acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique

5

Le composé du titre a été obtenu au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 4, étape 1 à partir de l'acide 5-bromo-pyrimidine-2-carboxylique et du 3-fluorophénylacétylène.

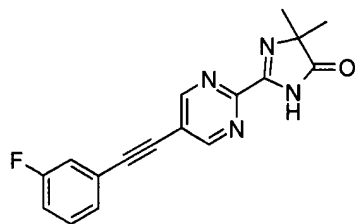
Étape 2: N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]pyrimidine-2-carboxamide

10



15

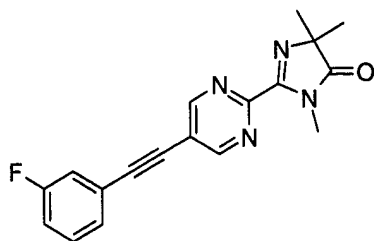
Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide jaune, MS:  $m/e = 327,4$  ( $M+H^+$ ), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 1 à partir de l'acide 5-(3-fluoro-phényléthynyl)-pyrimidine-2-carboxylique (*Exemple 6, étape 1*) et du chlorhydrate de 2-amino-2-méthylpropanamide.

Étape 3: 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]pyrimidin-2-yl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5-one

20

Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide jaune, MS:  $m/e = 309,3$  ( $M+H^+$ ), au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 2 à partir du N-(2-amino-1,1-diméthyl-2-oxo-éthyl)-5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]pyrimidine-2-carboxamide (*Exemple 6, étape 2*).

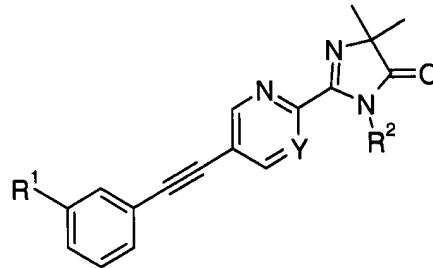
Étape 4: 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one



Le composé du titre a été obtenu sous forme d'un solide orange, MS:  $m/e = 323,4 (M+H^+)$ , au moyen d'une chimie similaire à celle décrite dans l'exemple 1, étape 3 à partir de la 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]pyrimidin-2-yl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5-one (*Exemple 6, étape 3*) et de l'iodométhane.

## Revendications

1. Composé de formule I



I

où

- 5 Y est N ou CH;  
 R<sup>1</sup> est l'hydrogène, fluoro ou chloro; et  
 R<sup>2</sup> est l'hydrogène ou un alkyle inférieur;  
 ou sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

- 10 2. Composé de formule I selon la revendication 1, où Y est N.

3. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, lesquels composés sont

- 15 la 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one,  
 la 3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)-2-pyrimidyl]imidazol-4-one ou  
 la 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyrimidyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one.

4. Composé de formule I selon la revendication 1, où Y est CH.

- 20 5. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4, lesquels composés sont

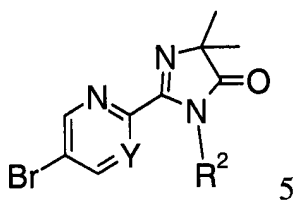
- la 2-[5-[2-(3-fluorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one,  
 la 3,5,5-triméthyl-2-[5-(2-phényléthynyl)-2-pyridyl]imidazol-4-one ou  
 la 2-[5-[2-(3-chlorophényl)éthynyl]-2-pyridyl]-3,5,5-triméthyl-imidazol-4-one.

25

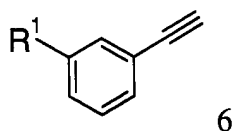
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 -5 pour son utilisation comme substance thérapeutiquement active.

- 30 7. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 - 5, comprenant les variantes

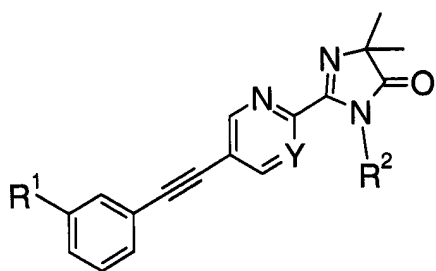
- a) réaction d'un composé de formule



avec un composé de formule



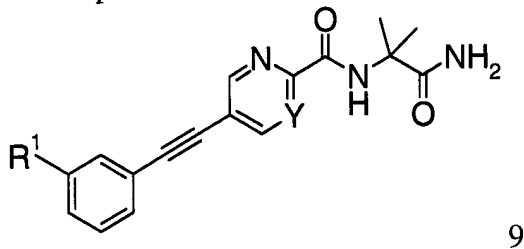
en un composé de formule



5

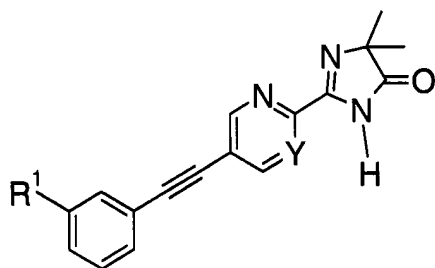
où les substituants sont comme décrit dans la revendication 1, ou

b) cyclisation d'un composé de formule

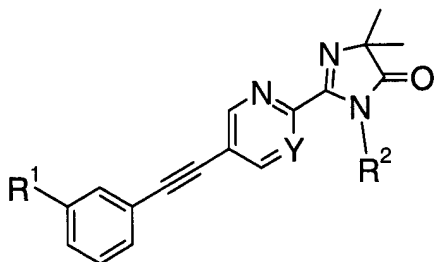


10

en un composé de formule



et, si on le souhaite, alkylation du composé obtenu en un composé de formule

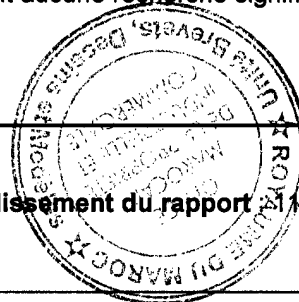


8. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 –5 et un vecteur thérapeutiquement actif.
- 5 9. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 –5 pour le traitement de l'anxiété et de la douleur, de la dépression, du syndrome de l'X fragile, des troubles du spectre de l'autisme, de la maladie de Parkinson et de la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO).
- 10 10. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1-5 pour la fabrication d'un médicament pour 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).
- 15 11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 –5 pour son utilisation 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).
- 20 12. Procédé pour 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), lequel procédé comprend l'administration d'une quantité efficace d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1- 5.
- 25 13. L'invention telle que décrite ci-dessus.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 38659	Date de dépôt : 10/12/2015
	Date d'entrée en phase nationale : 04/07/2014
Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG,	Date de priorité : 08/07/2013 (EP)
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS ÉTHYNYLE COMME ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR MÉTABOTROPE DU GLUTAMATE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
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	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 11/02/2016
Téléphone: (212) 5 22 58 64 14/00	



**Partie 1 : Considérations générales**

*Cadre 1 : base du présent rapport*

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

- Description  
17 Pages
- Revendications  
13

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

**CIB:** C07D401/04, C07D403/04, A61K31/4439, A61K31/506, A61P25/00.

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2011/128279, 20/10/2011, HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GREEN LUKE [CH]; GUBA WOLFGANG [DE]; JAESCHKE GEORG [CH]; JOLIDON SYNESE [CH]; LINDEMANN LOTHAR [CH]; RICCI ANTONIO [CH]; RUEHER DANIEL [FR]; STADLER HEINZ [CH]; VIEIRA ERIC [CH] Page 3-11	1-8, 11, 13
A	WO2011/051201, 05/05/2011, GUBA WOLFGANG; GREEN LUKE HOFFMANN LA ROCHE. Page 3 ligne 15-19 Revendication 1	1-8, 11, 13

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté



**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 4 : Remarques de clarté*

La revendication 13 ne satisfait pas à l'exigence de clarté, car l'objet de la protection demandée n'est pas clairement défini. Une revendication ne peut, sauf absolue nécessité, se fonder pour exprimer les caractéristiques techniques de l'invention, sur de simples références à la description ou aux dessins (Article 35 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.)

*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 1-8, 11, 13 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-8, 11, 13 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-8, 11, 13 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2011/128279

D2 : WO2011/051201

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-8, 11, 13, 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 structurellement proche utiles comme des modulateurs allostériques du métabotropique de sous type des récepteurs de glutamate (mGluR5) dans le traitement d'anxiété et la douleur, la dépression, syndrome de l'X fragile.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 diffère de l'état de la technique D1 dans la structure et dans le fait qu'ils ne sont pas des modulateurs allostériques positifs mais négatifs, à savoir des antagonistes de mGluR5.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme de fournir des composés qui agissent comme antagonistes de mGluR5 et, par conséquent utiles dans le traitement d'anxiété, entre autres, la douleur, la dépression, ou syndrome de l'X fragile.

La solution proposée par la présente demande peut être considérée comme impliquant une activité inventive. L'homme du métier n'a aucune indication de changer l'hétérocycle décrit ici avec le cycle imidazole substitué de diméthyle spécifique et ne serait pas évident que ces composés garde la même activité biologique.

Les revendications 2-8, 11,13, 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 des revendications 2-8, 11,13 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 des revendications 9-10 et 12 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.