



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42442 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/527; A61P 25/00; C07D 401/10; C07D 491/20; C07D 487/10; C07D 491/107; C07D 471/10**
- (43) Date de publication : **31.07.2019**

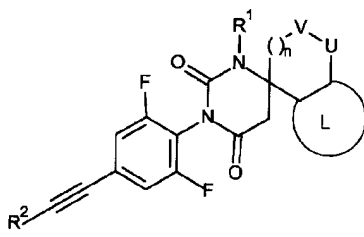
-
- (21) N° Dépôt : **42442**
- (22) Date de Dépôt : **11.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **15.07.2015 EP 15176854**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/066393 11.07.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16739442.8**
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **RUEHER, Daniel ; VIEIRA, Eric ; JAESCHKE, Georg ; LINDEMANN, Lothar ; RICCI, Antonio ; BIEMANS, Barbara ; O'HARA, Fionn ; GUBA, Wolfgang**
- (74) Mandataire: **Saba & Co**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'ÉTHYNYLE COMME MODULATEURS DU RÉCEPTEUR MÉTABOTROPIQUE AU GLUTAMATE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule I dans laquelle R1 est un alkyle inférieur ; R2 est un phényle ou pyridinyle, l'atome N dans le groupe pyridinyle pouvant être à des positions différentes ; n est 0, 1 ou 2 ; V/U sont indépendamment l'un de l'autre O ou CH2, V et U ne pouvant pas être simultanément O ; et L est un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons, ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un sel d'addition d'acide, un mélange racémique de ceux-ci, ou un énantiomère et/ou isomère optique et/ou stéréoisomère correspondant. Les composés peuvent être utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, l'anxiété, les vomissements, les troubles obsessionnels compulsifs, l'autisme, le cancer, la dépression et le diabète de type 2 ainsi que pour la neuroprotection.

1

DÉRIVÉS D'ÉTHYNYLE COMME MODULATEURS DU RÉCEPTEUR
MÉTABOTROPIQUE AU GLUTAMATE

Revendications

1. Composé de formule I



5

dans laquelle

R¹ représente un alkyle inférieur, l'alkyle inférieur désignant un groupe alkyle comportant de 1 à 7 atomes de carbone ;

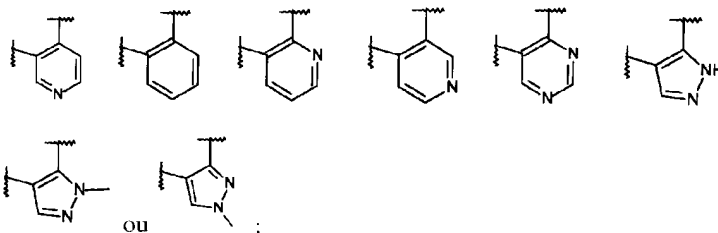
R² représente un phényle ou un pyridinyle, l'atome N dans le groupe pyridinyle pouvant être dans différentes positions ;

10

n représente 0, 1 ou 2 ;

V/U représentent indépendamment l'un de l'autre O ou CH₂, V et U ne pouvant pas représenter simultanément O ;

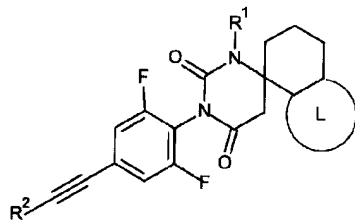
L représente un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons, choisi parmi



15

ou un de ses sels ou sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, mélanges racémiques, ou énantiomères et/ou isomères optiques et/ou stéréoisomères correspondants.

2. Composé de formule IA selon la revendication 1,

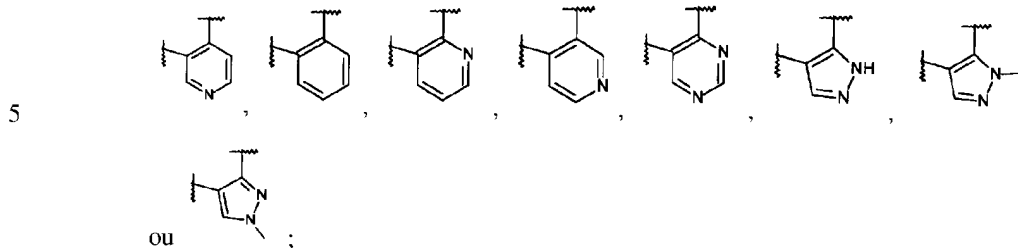


20

dans laquelle

IA

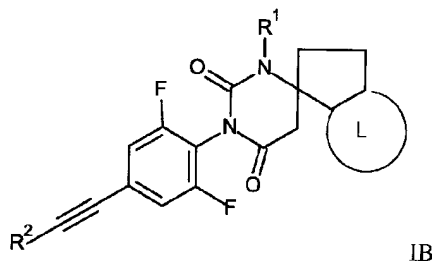
- R¹ représente un alkyle inférieur ;
 R² représente un phényle ou un pyridinyle, l'atome N dans le groupe pyridinyle pouvant être dans différentes positions ;
 L représente un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons, choisi parmi



ou un de ses sels ou sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, mélanges racémiques, ou énantiomères et/ou isomères optiques et/ou stéréoisomères correspondants.

- 10 3. Composé de formule IA selon les revendications 1 et 2, lesquels composés sont
 la (8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-méthyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinoléine-8,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione
 la (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)éthynyl]phényl]-1-méthyl-spiro[hexahydropyrimidine-6,1'-tétraline]-2,4-dione
- 15 la (5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-méthyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinoléine-5,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione
 la (5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-méthyl-spiro[7,8-dihydro-6H-isoquinoléine-5,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione
- 20 la (5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-méthyl-spiro[7,8-dihydro-6H-quinazoline-5,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione
 la (8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-éthyl-spiro[6,7-dihydro-5H-isoquinoléine-8,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione
 la (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-méthyl-spiro[1,5,6,7-tétrahydroindazole-4,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione
- 25 la (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1',2-diméthyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazole-4,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione ou
 la (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1,1'-diméthyl-spiro[6,7-dihydro-5H-indazole-4,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione.
4. Composé de formule IB selon la revendication 1,

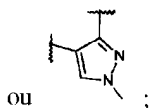
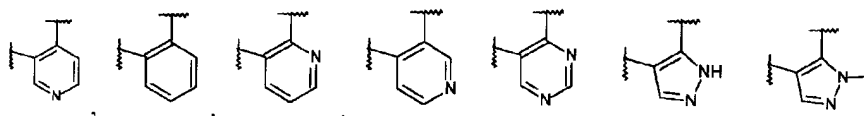
3



IB

dans laquelle

- R¹ représente un alkyle inférieur ;
- 5 R² représente un phényle ou un pyridinyle, l'atome N dans le groupe pyridinyle pouvant être dans différentes positions ;
- L représente un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons, choisi parmi



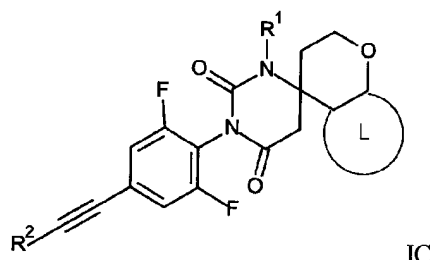
- 10 ou un de ses sels ou sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, mélanges racémiques, ou énantiomères et/ou isomères optiques et/ou stéréoisomères correspondants.

5. Composé de formule IB selon les revendications 1 et 4, lesquels composés sont

la (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)éthynyl]phényl]-1-méthyl-spiro[hexahydropyrimidine-6,1'-indane]-2,4-dione ou

- 15 la (5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-méthyl-spiro[6,7-dihydrocyclopenta[b]pyridine-5,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione.

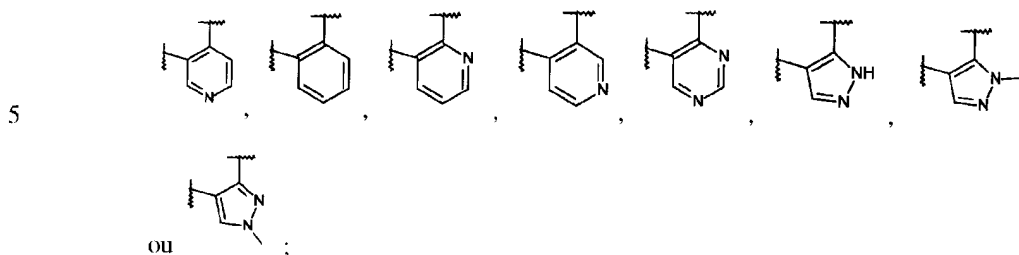
6. Composé de formule IC selon la revendication 1,



IC

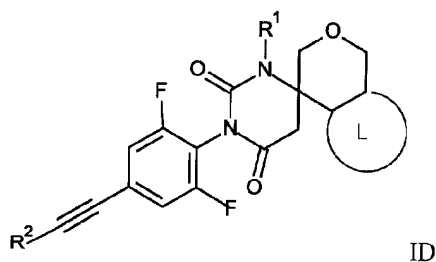
dans laquelle

- R¹ représente un alkyle inférieur ;
 R² représente un phényle ou un pyridinyle, l'atome N dans le groupe pyridinyle pouvant être dans différentes positions ;
 L représente un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons, choisi parmi



ou un de ses sels ou sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, mélanges racémiques, ou énantiomères et/ou isomères optiques et/ou stéréoisomères correspondants.

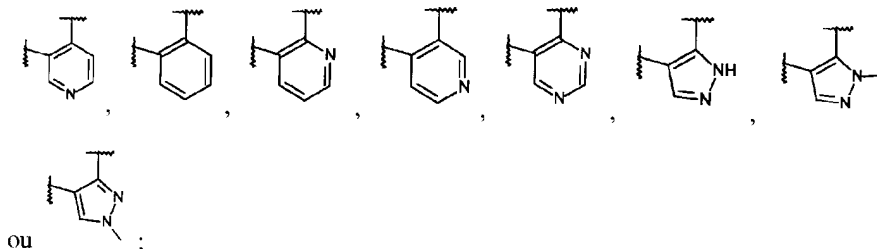
- 10 7. Composé de formule IC selon les revendications 1 et 6, lesquels composés sont la (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)éthynyl]phényl]-1'-méthyl-spiro[chromane-4,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione ou la (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-méthyl-spiro[2,3-dihydropyrano[2,3-b]pyridine-4,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione.
- 15 8. Composé de formule ID selon la revendication 1,



dans laquelle

- R¹ représente un alkyle inférieur ;
 R² représente un phényle ou un pyridinyle, l'atome N dans le groupe pyridinyle pouvant être dans différentes positions ;
 L représente un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons, choisi parmi
- 20

5

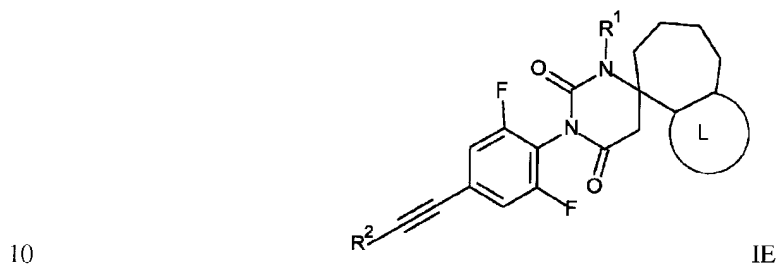


5 ou un de ses sels ou sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, mélanges racémiques ou énantiomères et/ou isomères optiques et/ou stéréoisomères correspondants.

9. Composé de formule ID selon les revendications 1 et 8, lequel composé est

la (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)éthynyl]phényl]-1-méthyl-spiro[hexahydropyrimidine-6,4'-isochromane]-2,4-dione.

10. Composé de formule IE selon la revendication 1,

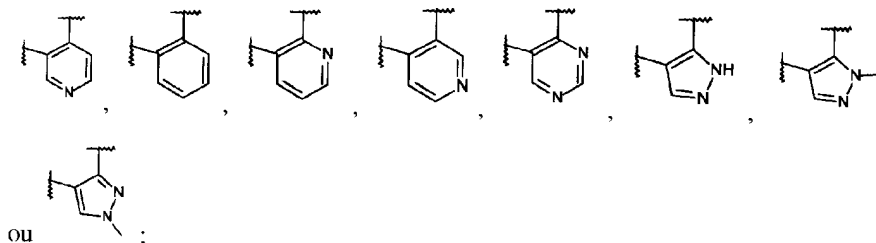


dans laquelle

R¹ représente un alkyle inférieur ;

R² représente un phényle ou un pyridinyle, l'atome N dans le groupe pyridinyle pouvant être dans différentes positions ;

15 L représente un groupe hétéroaryle à cinq ou six chaînons, choisi parmi



20 ou un de ses sels ou sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, mélanges racémiques, ou énantiomères et/ou isomères optiques et/ou stéréoisomères correspondants.

11. Composé de formule IE selon les revendications 1 et 10, lesquels composés sont

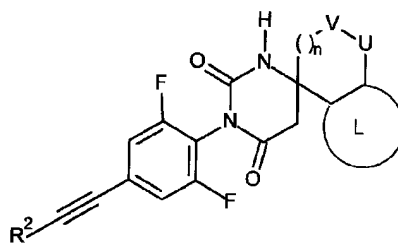
la (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1'-méthyl-spiro[5,6,7,8-tétrahydro-1H-cyclohepta[c]pyrazole-4,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione

la (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1,1'-diméthyl-spiro[5,6,7,8-tétrahydrocyclohepta[c]pyrazole-4,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione ou

5 la (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phényléthynyl)phényl]-1',2-diméthyl-spiro[5,6,7,8-tétrahydrocyclohepta[c]pyrazole-4,6'-hexahydropyrimidine]-2',4'-dione.

12. Procédé de fabrication d'un composé de formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, lequel procédé comprend

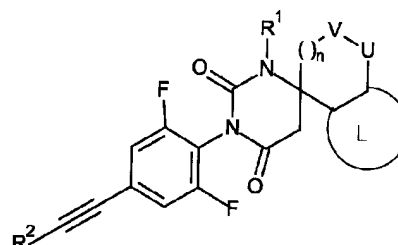
a) l'alkylation d'un composé de formule



10

I-1

avec R¹-I en présence de NaH ou Cs₂CO₃ dans du DMF en un composé de formule



I

dans laquelle R¹ représente un alkyle inférieur et les substituants restants sont décrits ci-dessus, ou

15 si souhaité, la conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

13. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour une utilisation en tant que substances thérapeutiquement actives.

14. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour une utilisation dans le traitement de la maladie de Parkinson, de l'anxiété, des vomissements, d'un trouble obsessionnel compulsif, de l'autisme, du cancer, de la dépression et du diabète de type 2.

15. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 11 et des excipients pharmaceutiquement acceptables.

25