

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42508 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4166; A61K 31/4184; A61K 31/44; C07D 403/04; A61P 25/00; C07D 213/81; C07D 401/04; A61P 1/00**
- (43) Date de publication : **29.05.2020**

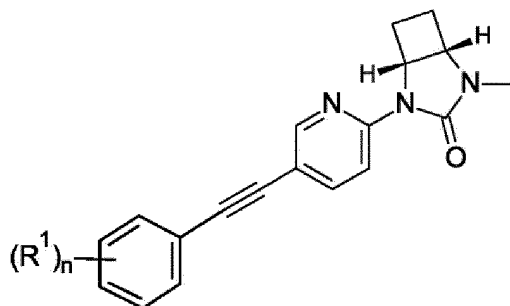
- 
- (21) N° Dépôt : **42508**
- (22) Date de Dépôt : **31.05.2016**
- (30) Données de Priorité : **03.06.2015 EP 15170401**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/062202 31.05.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16727661.7**
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **VIEIRA, Eric ; JAESCHKE, Georg ; LINDEMANN, Lothar ; RICCI, Antonio**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'ÉTHYNYLE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés d'éthynyle de formule (I) dans laquelle R1 représente un hydrogène ou F ; n représente 1 ou 2 ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci. De manière surprenante, il s'est avéré que les composés de formule générale (I) sont des antagonistes du récepteur métabotrope du glutamate (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 autistique, de la maladie de Parkinson et du reflux gastro-œsophagien pathologique (GERD).

## DÉRIVÉS D'ÉTHYNYLE

## Revendications

1. Composé de formule I



I

5 dans laquelle

R<sup>1</sup> représente un hydrogène ou F ;

n représente 1 ou 2

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

2. Composé de formule I selon la revendication 1, lesquels composés sont

10 la (1S,5R)-2-méthyl-4-(5-(phényléthynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-one

la (1R,5S)-2-(5-((4-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)-4-méthyl-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-one

la (1R,5S)-2-(5-((3-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)-4-méthyl-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-one ou

15 la (1R,5S)-2-(5-((2,5-difluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)-4-méthyl-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-one.

3. Composé choisi parmi :

la (1R,5S)-2-méthyl-4-(5-(phényléthynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-one ;

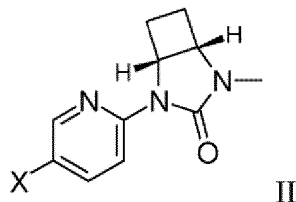
la (1S,5R)-2-(5-((4-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)-4-méthyl-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-one ;

20 la (1S,5R)-2-(5-((3-fluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)-4-méthyl-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-one ; et

la (1S,5R)-2-(5-((2,5-difluorophényl)éthynyl)pyridin-2-yl)-4-méthyl-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-one.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour une utilisation comme substance thérapeutiquement active.

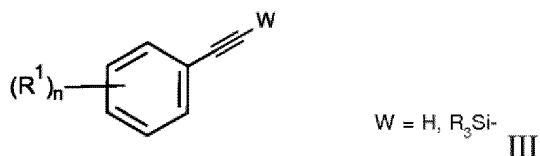
5. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, comprenant la réaction d'un composé de formule II



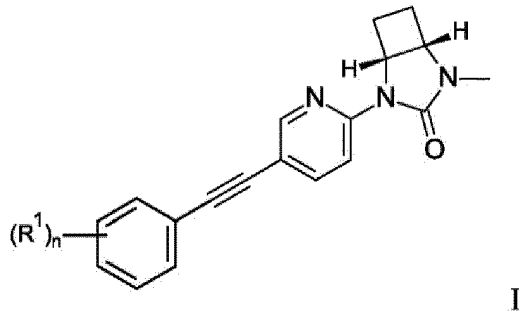
5

dans laquelle X représente un atome d'halogène choisi parmi le brome ou l'iode

avec un aryl-acétylène approprié de formule III



pour former un composé de formule I



10

dans laquelle le substituant R<sup>1</sup> est un hydrogène ou un fluor, sous une forme énantiomériquement pure avec la stéréochimie absolue illustrée sur la formule I ou en utilisant II sous une forme racémique suivie par la séparation chirale de I pour obtenir l'énantiomère optiquement pur ; et

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

6. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 et un véhicule thérapeutiquement inerte.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour une utilisation dans

le traitement de l'anxiété et de la douleur, de la dépression, de la maladie de Parkinson et de la maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO).