(12) **Translation of european patent specification**

(11) **NO/EP 2699547 B1**

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 213/56 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 213/57 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.03.04
(86)	European Application Nr.	12714324.6
(86)	European Filing Date	2012.04.17
(87)	The European Application's Publication Date	2014.02.26
(30)	Priority	2011.04.19, EP, 11162945 2011.10.14, EP, 11185137
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstraße 124, 4070 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	JAESCHKE, Georg, Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel, CH-Sveits JOLIDON, Synese, Stutzhalde, CH-4223 Blauen, CH-Sveits LINDEMANN, Lothar, Jungstrasse 44, CH-4056 Basel, CH-Sveits RICCI, Antonio, Hauptstrasse 54, CH-4127 Birsfelden, CH-Sveits RUEHER, Daniel, 14 rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf, FR-Frankrike STADLER, Heinz, Dornacherstrasse 154, CH-4053 Basel, CH-Sveits VIEIRA, Eric, Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

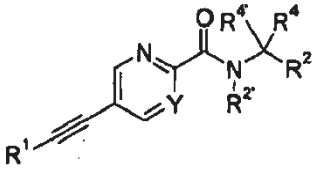
(54) Title **5-(PHENYL/PYRIDINYL-ETHINYL)-2-PYRIDINE/2-PYRIMIDINE-CARBORXAMIDES AS MGLUR5 MODULATORS**

(56) References Cited:

WO-A1-2008/151184
WO-A1-2011/015343
ISO YASUYOSHI ET AL: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-[(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyri dine Analogues as Potent, Noncompetitive Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 Antagonists; Search for Cocaine Medications", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 49, no. 3, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 1080-1100, XP002568493, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM050570F [retrieved on 2006-01-07]
VICTOR J. CEE,BRIAN K. ALBRECHT, STEPHANIE GEUNS-MEYER, PAUL HUGHES, STEVE BELLON, JAMES BREADY, SEAN CAENEPEEL: "Alkynylpyrimidine Amide Derivatives as Potent, Selective, and Orally Active Inhibitors of Tie-2 Kinase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 50, no. 4, 25 January 2007 (2007-01-25), pages 627-640, XP002675714, DOI: 10.1021/jm061112p
PATANI G A ET AL: "BIOISOSTERISM: A RATIONAL APPROACH IN DRUG DESIGN", CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 96, no. 8, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3147-3176, XP000652176, ISSN: 0009-2665, DOI: 10.1021/CR950066Q

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formelen



I

hvor

Y er N eller C-R^3;

og R^3 er hydrogen, metyl, halogen eller nitril;

R^1 er fenyl eller pyridinyl, som eventuelt er substituert med halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoksy;

$R^2/R^{2'}$ er uavhengig av hverandre hydrogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkyl substituert med halogen,

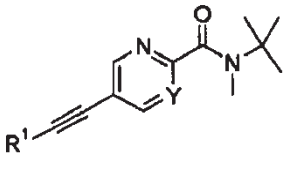
eller R^2 og $R^{2'}$ kan sammen med N-atomet som de er bundet til danne en morfolinring, en piperidinring eller en azetidinring som er usubstituert eller substituert én eller flere substituenter valgt fra C_{1-4}-alkoksy, halogen, hydroksy eller metyl;

$R^4/R^{4'}$ er uavhengig av hverandre hydrogen eller C_{1-4}-alkyl,

eller R^4 og $R^{4'}$ danner sammen en C_{3-5}-cykloalkyl-, tetrahydrofuran- eller en oksetan-ring;

eller et farmasøytisk akseptabel syreaddisjonssalt, en racemisk blanding eller dens tilsvarende enantiomer og/eller optiske isomer og/eller stereoisomer derav.

2. Forbindelse med formel IA ifølge krav 1,



IA

hvor

Y er N eller C-R^3;

og R^3 er hydrogen, metyl, halogen eller nitril;

R^1 er fenyl eller pyridinyl som eventuelt er substituert med halogen, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-alkoksy;

eller et farmasøytisk akseptabel syreaddisjonssalt, en racemisk blanding eller dens tilsvarende enantiomer og/eller optiske isomer og/eller stereoisomer derav.

3. Forbindelse med formel IA ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor forbindelsene er

5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-pyridin-3-yletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-fluor-pyridin-3-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
3-fluor-5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
3-fluor-5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-3-fluor-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-3-fluor-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
3-klor-5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid, eller
3-cyano-5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid.

4. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor R^1 er fenyl, eventuelt substituert med halogen.

5. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 4, hvor forbindelsene er
5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butylamid
5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butylamid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butylamid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-m-tolyletynyl-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butylamid

5-(3-klor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butylamid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
3-fluor-5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
3-fluor-5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-3-fluor-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre cyklobutyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre oksetan-3-ylamid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(3-metyl-oksetan-3-yl)-amid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(3-metyl-oksetan-3-yl)-amid
5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(3-metyl-oksetan-3-yl)-amid
5-(3,4-difluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(3-metyl-oksetan-3-yl)-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(1-metyl-cyklopropyl)-amid
5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(1-metyl-cyklopropyl)-amid
5-(3-klor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(1-trifluormetyl-cyklopropyl)-amid
5-m-tolyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(1-trifluormetyl-cyklopropyl)-amid
(2,2-dimetyl-morfolin-4-yl)-[5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-yl]-metanon
[5-(2,5-difluor-fenyletynyl)-pyridin-2-yl]-(2,2-dimetyl-morfolin-4-yl)-metanon
[5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-yl]-(4-hydroksy-4-metyl-piperidin-1-yl)-metanon
(RS)-(4-hydroksy-2,2-dimetyl-piperidin-1-yl)-(5-fenyletynyl-pyridin-2-yl)-metanon
(RS)-(4-hydroksy-3,3-dimetyl-piperidin-1-yl)-(5-fenyletynyl-pyridin-2-yl)-metanon
(RS)-[5-(4-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-yl]-(4-hydroksy-3,3-dimetyl-piperidin-1-yl)-metanon
(RS)-[5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-yl]-(4-hydroksy-3,3-dimetyl-piperidin-1-yl)-metanon
3-fluor-5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(1-metyl-cyklopropyl)-amid
3-klor-5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre-metyl-(1-trifluormetyl-cyklopropyl)-amid
(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-(5-fenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-metanon
(3,3-dimetyl-piperidin-1-yl)-(5-fenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-metanon

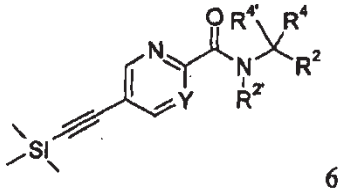
(RS)-(4-hydroksy-2,2-dimetyl-piperidin-1-yl)-(5-fenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-metanon
(RS)-(4-hydroksy-3,3-dimetyl-piperidin-1-yl)-(5-fenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-metanon
(RS)-[5-(3-fluor-fenyletynyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-hydroksy-3,3-dimetyl-piperidin-1-yl)-metanon
3-fluor-5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(3-metyl-oksetan-3-yl)-amid
(RS)-3-fluor-5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(2,2,2-trifluor-1-metyl-etyl)-amid
3-cyano-5-fenyletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(3-klor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetyl-etyl)-amid
(RS)-5-(3-klor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre (2,2,2-trifluor-1-metyl-etyl)-amid, eller
(RS)-5-(3-klor-fenyletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(2,2,2-trifluor-1-metyl-etyl)-amid.

6. Forbindelse med formel I ifølge krav 1, hvor R^1 er pyridinyl, eventuelt substituert med halogen.

7. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 6, hvor forbindelsene er
5-pyridin-3-yletynyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-fluor-pyridin-3-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-3-metyl-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-3-fluor-pyridin-2-karboksylsyre tert-butyl-metyl-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(1-trifluormetyl-cyklopropyl)-amid
5-(2-klor-pyridin-4-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre (2,2,2-trifluor-1,1-dimetyl-etyl)-amid
5-(5-klor-pyridin-3-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre-metyl-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetyl-etyl)-amid
(RS)-5-(2-klor-pyridin-4-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre (2,2,2-trifluor-1-metyl-etyl)-amid
5-(2-klor-pyridin-4-yletynyl)-pyrimidin-2-karboksylsyre (2,2,2-trifluor-1,1-dimetyletyl)-amid

(R) eller (S)-5-(2-klor-pyridin-4-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre (2,2,2-trifluor-1-metyl-etyl)-amid, eller
(S) eller (R)-5-(2-klor-pyridin-4-yletynyl)-pyridin-2-karboksylsyre (2,2,2-trifluor-1-metyl-etyl)-amid.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1, som omfatter variantene
a) omsetning av en forbindelse med formelen

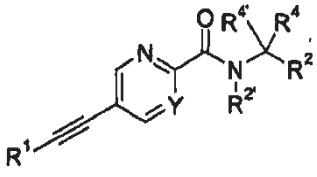


6

med en egnet forbindelse med formel

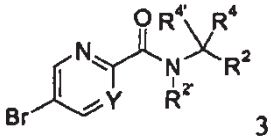
R^1-hal 7

for å danne en forbindelse med formelen



I

hvor substituentene er beskrevet i krav 1, eller
b) omsetning av en forbindelse med formelen

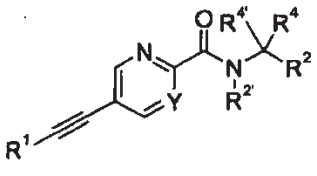


3

med en egnet forbindelse med formel

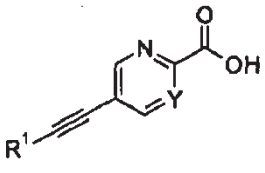
4

for å danne en forbindelse med formelen



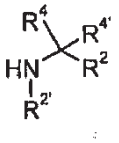
I

c) omsetning av en forbindelse med formelen



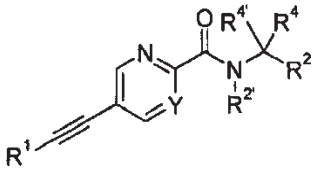
9

med en egnet forbindelse med formel



2

for å danne en forbindelse med formelen



I

hvor substituentene er beskrevet i krav 1 eller, om ønsket, omdannelse av de oppnådde forbindelsene til farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

9. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 -7 for anvendelse som terapeutisk aktiv substans.

10. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 -7 og en terapeutisk aktiv bærer.

11. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-7 for fremstilling av et medikament for behandling av schizofreni eller kognitive sykdommer.

12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 -7 for anvendelse ved behandling av schizofreni eller kognitive sykdommer.