

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Case 21757	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/005881	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.06.2003																
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/06, C07D401/14, A61K31/4439, A61K31/444, A61P25/28																		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 6 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 8 hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒ Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒ Casilla No. I	Bases del Reporte	☐ Casilla No. II	Prioridad	☐ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☒ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Casilla No. I	Bases del Reporte																	
☐ Casilla No. II	Prioridad																	
☐ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																	
☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																	
☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																	
☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																	
☒ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																	
☒ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																	
Fecha de presentación de la demanda 13.12.2004	Fecha de terminación de este reporte 03.05.2005																	
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Wörth, C Teléfono No. +49 89 2399-8726																	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

2-34 como se presentaron originalmente

1 recibidas el 04.04.2005 con carta de 31.03.2005

Reivindicaciones, Números

1-15 recibidas el 04.04.2005 con carta de 31.03.2005

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ listado de secuencia (especificar)

☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ secuencia que enumera (especificar)

☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	St: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	St: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	St: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

1. Re Item I (Bases del Reporte)

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/46166 A (HOFFMANN LA ROCHE) Junio 13 de 2002 (2002-06-13)
- D2: WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J; VERNIER JEAN MICHEL (US); CUBE ROWENA V (US); VARN) Marzo 8 de 2001 (2001-03-08)
- D3: WO 99/02497 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; HECKENDORN ROLAND (CH); AUBERSON YVES () Enero 21 de 1991 (199-01-21)
- D4: GASPARINI ET AL: "2-METIL-6-(FENILETILNIL)-PIRIDINA (MPEP), UN POTENTE, SELECTIVO Y SISTEMICAMENTE ACTIVO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MGLU5" NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 38, no. 10, Octubre de 1999 (1999-10), páginas 1493-1503, XP001032948 ISSN: 0028-3908
- D5: SPOOREN W P J M ET AL: "Nuevos antagonistas alostericos arrojan luz sobre los desordenes de los receptores mglu5 y el SNC" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 22, no. 7, Julio 1 de 2001 (2001-07-01), páginas 331-337, XP004247865 ISSN: 0165-6147
- D6: WO 02/08205 A (KRENITSKY PHARMACEUTICALS INC; BEAUCHAMP LILIA (US); KELLEY JAMES L () Enero 31 de 2002 (2002-01-31)

Con la carta del 31.03.2005, el Solicitante remitió un conjunto de reivindicaciones enmendadas en donde:

- el término "inferior" ha sido enmendado de acuerdo con la página 3 de la descripción.
- el término "arillo" ha sido enmendado de acuerdo con la página 3 de la descripción.
- el término "cicloalquilo" ha sido enmendado de acuerdo con la página 4 de la descripción.
- El término "heteroarillo" ha sido enmendado de acuerdo con la página 4 de la descripción.
- "incontinencia urinaria" se ha agregado a las reivindicaciones 11 y 14 con base en la página 16 de la descripción.
- la técnica previa relevante ha sido citada en la página 1 de la descripción.
- se ha introducido un compuesto adicional en la reivindicación 7 con base en el Ejemplo 34; El solicitante declara que el nombre químico del ejemplo 34 era erróneo y debe leerse como la reivindicación 7 presente;

Los requerimientos del Art. 19 PCT se consideran como cumplidos.

Sin embargo, el solicitante presentó una página 28 enmendada, ejemplo 34; actualmente, se

considera que la enmienda de la reivindicación 7 cumple los requerimientos del Art. 34.2.b PCT; Sin embargo, el solicitante tendrá que traer la descripción (ejemplo 34) en conformidad con la reivindicación 7 presente.

2. Re Item V (Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan tal declaración)

La presente solicitud internacional se relaciona con imidazol-etinil-piridina que son antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico 5a (mGluR5a) útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por mGluR5 sales como procesos degenerativos en el CNS o ansiedad y dolor.

2.1 Novedad

El objeto de la reivindicación 1 difiere de

- D1 en vista del grupo piridina
- D3 en vista del presente enlace del grupo etinilo a la posición 4 del anillo piridina.
- D4-D6 en vista del grupo imidazol presente.

Con respecto a D2, el objeto de la presente reivindicación 1 se considera como una selección de compuestos sobre el rango de compuestos revelados en D2. Aunque le presente núcleo imidazol-4-etinil-piridina se superpone con la definición del grupo A-L-B en D2, no se revela específicamente tal imidazol-etinil-piridina, dejando solo el patrón de sustitución específico representado por R¹-R⁴ presentes.

El objeto de las reivindicaciones 2-15 es novedoso por consecuencia.

Los requerimientos de novedad se cumplen.

2.2 Nivel Inventivo

El documento D1 se considera presentemente como la técnica previa más cercana. Este documento revela antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico R5.

En vista de este documento, el problema a ser resuelto puede ser considerado como la provisión de compuestos adicionales que tienen la misma actividad que los revelados en D1.

La solución proporcionada consiste en imidazol-etinil-piridinas de acuerdo con la reivindicación 1.

El problema se considera como resuelto a la luz de los datos farmacológicos de la página 18 de la descripción.

Se considera que la solución proporcionada involucra un nivel inventivo en vista de la **selectividad inesperadamente aumentada** de los compuestos reivindicados para el receptor mGluR5 versus el receptor GABA, produciendo un perfil de efecto secundario superior como se ejemplificó en la carta del Solicitante de fecha 31.03.2005.

Los requerimientos del nivel inventivo se cumplen.

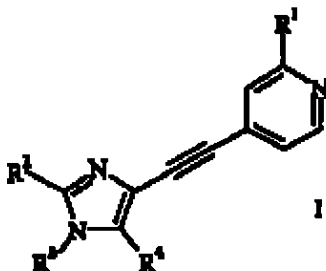
3. Re Item VII (*Ciertos defectos en la solicitud internacional*)

La reivindicación 15 contiene una referencia a la descripción y/o los dibujos. De acuerdo con la Regla 6.2(a) PCT, las reivindicaciones no deben contener tales referencias excepto cuando es absolutamente necesario, que no es el caso aquí.

4. Re Item VIII (*Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional*)

Debido a la inconsistencia de la presente reivindicación 7 enmendada y el ejemplo 34 de la descripción, la descripción no está en conformidad con las reivindicaciones como lo requiere la Regla 5.1(a)(iii) PCT.

La presente invención se relaciona con derivados de imidazol de formula general



en donde

R^1 significa halógeno o clano;

R^2 significa alquilo inferior;

R^3 significa anillo o heteroanillo, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, halógeno-alquilo inferior- halógeno, clano, alcoxilo inferior, $NR'R''$ o mediante

1-morfolinilo, o mediante

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por $(CH_2)_nOR$, o mediante piperidinilo, opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nOR$, o mediante

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante

piperazinilo, opcionalmente sustituido con alquilo inferior o $(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R es hidrógeno, alquilo inferior o $(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R' , R'' son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo inferior, $(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $(CH_2)_nOR$;

n es 1 o 2;

R^4 es hidrógeno, $C(O)H$, CH_2R^5 , en donde R^5 es hidrógeno, OH , alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_{12} ,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

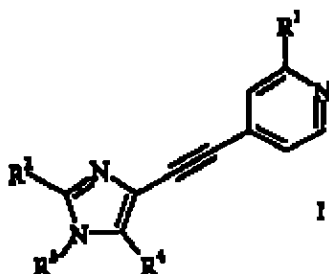
La WO 02/46166 de la cual el solicitante es el propietario, ya revela derivados de imidazol sustituido como antagonistas de $mGluR_6$.

Sin embargo, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente menos efectos secundarios que los compuestos de la técnica previa.

Sorprendentemente ha sido descubierto ahora que los compuestos de formula general I son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato. Los compuestos de formula I se distinguen...

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula general



en donde

R¹ significa halógeno o ciano;

R² significa alquilo-C₁-C₆;

R³ significa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, los cuales están opcionalmente substituidos con uno, dos o tres substituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, alquilo-C₁-C₆-halógeno, ciano, alcoxilo-C₁-C₆, NR'R'' o mediante

1-morfolinilo, o mediante

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por (CH₂)_nOR, o mediante piperidinilo, opcionalmente sustituido con (CH₂)_nOR, o mediante

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante

piperazinilo, opcionalmente sustituido con alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)_n-cicloalquilo-C₃-C₆;

R es hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o (CH₂)_n-cicloalquilo-C₃-C₆;

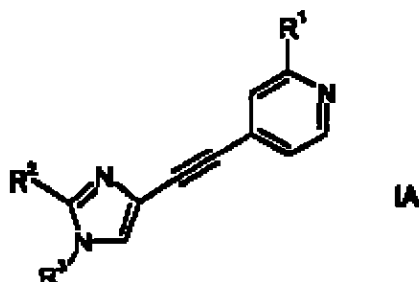
R', R'' son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, (CH₂)_n-cicloalquilo-C₃-C₆ o (CH₂)_nOR;

n es 1 o 2;

R⁴ es hidrógeno, C(O)H, CH₂R⁵, en donde R⁵ es hidrógeno, OH, alquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₆,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de formula general IA:



41

en donde

R^1 significa halógeno;

R^2 significa alquilo- C_1-C_6 ;

R^3 significa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo- C_1-C_6 , alquilo- C_1-C_6 -halógeno, ciano, $NR'R''$ o mediante

1-morfolinilo, o mediante

1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nOR$, o mediante piperidinilo, opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nOR$, o mediante

1,1-dioxo-tiomorfolinilo, o mediante

piperazinilo, opcionalmente sustituido con alquilo- C_1-C_6 o $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- C_3-C_6 ;

R es hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 o $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- C_3-C_6 ;

R' , R'' son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 , $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- C_3-C_6 o $(CH_2)_nOR$;

n es 1 o 2;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es cloro o flúor.

4. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^3 es heteroarilo de 5 o 6 miembros sin sustituir o sustituido, y la sustitución es seleccionada de flúor, CF_3 y alquilo- C_1-C_6 .

5. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los compuestos son:

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-4-trifluorometil-pirimidina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-pirazina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-trifluorometil-piridina,

3-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-fluor-piridina;

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-trifluorometil-pirimidina,

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-6-metil-4-trifluorometil-piridina, o

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-5-metil-piridina;

6. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^3 es fenilo, sustituido con uno o más halógenos.

49

7. Un compuesto de formula I de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los compuestos son:

2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina,

2-fluor-4-[1-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina,

2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina,

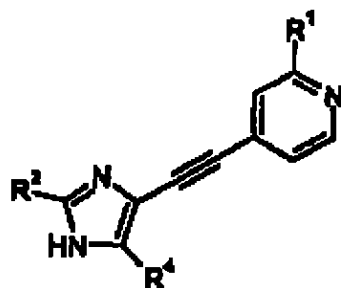
2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina,

2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina, o

2-cloro-4-[1-(3,5-difluor-4-metil-fenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de formula I como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 7, el cual procedimiento comprende la reacción

(a) de un compuesto de formula II



(II)

en donde R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados como se han definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de formula III

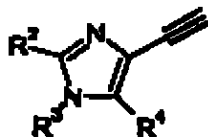


(III)

en donde R^3 tiene los significados como se han definido en la reivindicación 1, y Z es halógeno o $B(OH)_2$;

o la reacción

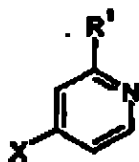
(b) de un compuesto de formula IV



(IV).

en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados como se han definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de formula V

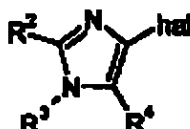


(V)

en donde R^1 tiene los significados como se han definido en la reivindicación 1, y X es halógeno

o la reacción

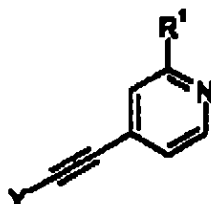
(c) de un compuesto de formula VI



(VI)

en donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados como se han definido en la reivindicación 1, y hal es halógeno,

con un compuesto de formula VII

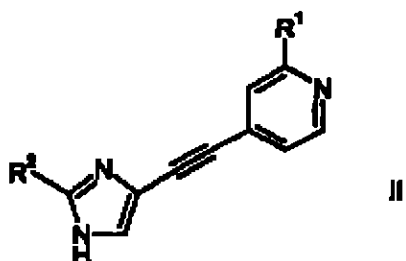


(VII)

en donde R^1 tiene el significado como se han definido en la reivindicación 1, y Y es trimetilsililo o hidrógeno, y si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula I como se han definido en las reivindicaciones 1 a 7, el cual procedimiento comprende:

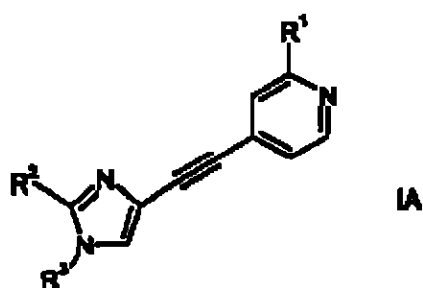
a) la reacción de un compuesto de formula



con un compuesto de formula R^3Z III

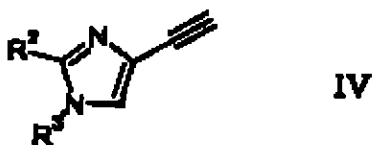
en donde R^3 tiene los significados como se han definido más arriba y Z es halógeno o $B(OH)_2$,

para dar un compuesto de formula

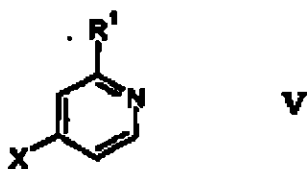


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se ha descrito más arriba, y hal es de preferencia cloro o flúor, o

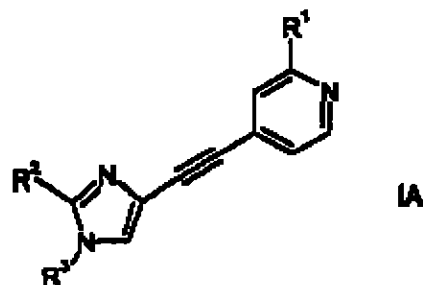
b) haciendo reaccionar un compuesto de formula



con un compuesto de formula



para dar un compuesto de formula



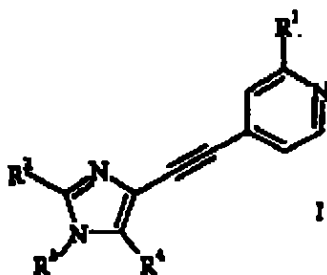
en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se ha descrito más arriba, y

si se desea, cuando R^4 es diferente de hidrógeno,

c) haciendo reaccionar el compuesto de formula IA con un compuesto de formula:



para dar un compuesto de formula



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha descrito más arriba, y si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

10. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y prevención de los trastornos inducidos por el receptor mGluR5.
11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular, la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico o agudo, o para el tratamiento de incontinencia urinaria.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, así como también su sal farmacéuticamente aceptable, para su empleo en el tratamiento o prevención de enfermedades.
13. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, así como también su sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos inducidos por el receptor mGluR5.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, para la elaboración de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular la ansiedad, o para el tratamiento del dolor crónico y agudo, o para el tratamiento de incontinencia urinaria.
15. La invención como se ha descrito hasta aquí.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21757		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/418
International application No. PCT/EP2004/005881		International filing date (day/month/year) 01.06.2004		Priority date (day/month/year) 05.06.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/06, C07D401/14, A61K31/4439, A61K31/444, A61P25/28				
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 8 sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 13.12.2004		Date of completion of this report 03.05.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Wörth, C Telephone No. +49 89 2399-8726 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/005881

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

2-34	as originally filed
1	received on 04.04.2005 with letter of 31.03.2005

Claims, Numbers

1-15	received on 04.04.2005 with letter of 31.03.2005
------	--

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify):*
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify):*
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/005881

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

49

1. Re Item I (*Basis of the report*)

Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/46166 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 June 2002 (2002-06-13)

D2: WO 01/16121 A (SCHWEIGER EDWIN J ; VERNIER JEAN MICHEL (US);
CUBE ROWENA V (US); VARN) 8 March 2001 (2001-03-08)

D3: WO 99/02497 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; HECKENDORN
ROLAND (CH); AUBERSON YVES () 21 January 1999 (1999-01-21)

D4: GASPARINI F ET AL: "2-METHYL-6-(PHENYLETHYNYL)-PYRIDINE
(MPEP), A POTENT, SELECTIVE AND SYSTEMICALLY ACTIVE MGLU5
RECEPTOR ANTAGONIST" NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON
PRESS, OXFORD, GB, vol. 38, no. 10, October 1999 (1999-10), pages
1493-1503, XP001032948 ISSN: 0028-3908

D5: SPOOREN W P J M ET AL: "Novel allosteric antagonists shed light on
mglu5 receptors and CNS disorders" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL
SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 22, no.
7, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 331-337, XP004247865 ISSN: 0165-
6147

D6: WO 02/08205 A (KRENITSKY PHARMACEUTICALS INC ; BEAUCHAMP
LILIA (US); KELLEY JAMES L () 31 January 2002 (2002-01-31)

With letter of 31.03.2005, the Applicant submitted an amended set of claims
wherein

- the term "lower" has been amended according to page 3 of the description
- the term "aryl" has been amended according to page 3 of the description
- the term "cycloalkyl" has been amended according to page 4 of the description
- the term "heteroaryl" has been amended according to page 4 of the description
- "urinary incontinence" has been added to claims 11 and 14 based on page 16
of the description
- relevant prior art has been cited on page 1 of the description
- an additional compound has been introduced in claim 7 based on example 34;
the Applicant states that the chemical name of example 34 was erroneous and
should read as present claim 7;

The requirements of Art. 19 PCT are considered as fulfilled.

However, the Applicant omitted to submit an amended page 28, example 34;
presently, the amendment of claim 7 is considered as to fulfill the requirements of

52

Art. 34.2.b PCT; *However, the Applicant will have to bring the description (example 34) into conformity with present claim 7.*

2. Re Item V (*Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement*)

The present international application relates to imidazol-ethynyl-pyridines being metabotropic glutamate receptor 5a (mGluR5a) antagonists useful in the treatment of mGluR5 mediated diseases such as degenerative processes in the CNS or anxiety and pain.

2.1 Novelty

The subject-matter of claim 1 differs from

- D1 in view of the pyridine group
- D3 in view of the present linkage of the ethynyl group to position 4 of the pyridine ring
- D4 -D6 in view of the present imidazole group.

With respect to D2, the subject-matter of present claim 1 is considered as a selection of compounds over the range of compounds disclosed in D2. Although the present imidazol-ethynyl-pyridine core overlaps with the definition of the A-L-B group in D2, no such imidazol-ethynyl-pyridine is specifically disclosed, left alone the specific substitution pattern represented by present R¹-R⁴.

- ~ The subject-matter of claims 2-15 is novel by consequence.

The requirements of novelty are fulfilled.

2.2 Inventive step

Document D1 is presently considered as closest prior art. This document discloses antagonists of the metabotropic glutamate receptor R5.

In view of this document, the problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds having the same activity as those disclosed in D1.

The solution provided consists in imidazole-ethynyl-pyridines according to claim 1.

The problem is considered as being solved in the light of the pharmacological data on page 18 of the specification.

The provided solution is considered as involving an inventive step in view of the **unexpectedly increased selectivity** of the claimed compounds for the mGluR5 receptor versus the GABA receptor yielding in a superior side-effect profile as exemplified in the Applicant's letter dated 31.03.2005.

The comparative data performed represent the comparison with the structurally closest prior art available.

The requirements of inventive step are fulfilled.

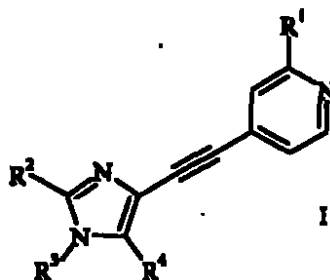
3. Re Item VII (*Certain defects in the international application*)

Claim 15 contains a reference to the description and/or the drawings. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

4. Re Item VIII (*Certain observations on the international application*)

Due to the inconsistency of present amended claim 7 and example 34 of the specification, the description is not in conformity with the claims as required by Rule 5.1(a)(iii) PCT.

The present invention relates to imidazole derivatives of the general formula



wherein

- R^1 signifies halogen or cyano;
- 5 R^2 signifies lower alkyl;
- R^3 signifies aryl or heteroaryl, which are optionally substituted by one, two or three substituents, selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, cycloalkyl, lower alkyl-halogen, cyano, lower alkoxy, $NR'R''$ or by 1-morpholinyl, or by
- 10 1-pyrrolidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_nOR$, or by piperidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_nOR$, or by 1,1-dioxo-thiomorpholinyl or by piperazinyl, optionally substituted by lower alkyl or $(CH_2)_n$ -cycloalkyl;
- R is hydrogen, lower alkyl or $(CH_2)_n$ -cycloalkyl;
- 15 R', R'' are independently from each other hydrogen, lower alkyl, $(CH_2)_n$ -cycloalkyl or $(CH_2)_nOR$;
- n is 1 or 2;
- R^4 is hydrogen, $C(O)H$, CH_2R^5 wherein R^5 is hydrogen, OH , C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_{12} -cycloalkyl,
- 20 as well as to pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/46166 of which the Applicant is proprietor already discloses substituted imidazole derivatives as mGluR₃ antagonists.

Nevertheless the compounds of the instant invention surprisingly shown less side-effects than the compounds of the prior art.

- 25 It has now surprisingly been found that the compounds of general formula I are metabotropic glutamate receptor antagonists. Compounds of formula I are distinguished

VB/IG 31.03.2005

AMENDED SHEET

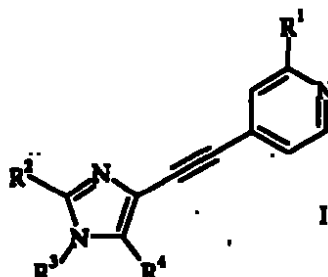
04/04/2005

International Appl. No. PCT/EP2004/005881

-35-

Claims

1. A compound of the general formula



wherein

 R^1 signifies halogen or cyano; R^2 signifies C_1 - C_6 -alkyl;

R^3 signifies phenyl or 5 or 6 membered-heteroaryl, which are optionally substituted by one, two or three substituents, selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cycloalkyl, C_1 - C_6 -alkyl-halogen, cyano, C_1 - C_6 -alkoxy, $NR'R''$ or by 1-morpholinyl, or by 1-pyrrolidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_{0,1}OR$, or by piperidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_{0,1}OR$, or by 1,1-dioxo-thiomorpholinyl or by piperazinyl, optionally substituted by C_1 - C_6 -alkyl or $(CH_2)_{0,1}$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl;
 R is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl or $(CH_2)_{0,1}$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl;
 R' , R'' are independently from each other hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $(CH_2)_{0,1}$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl or $(CH_2)_nOR$;
 n is 1 or 2;

R^4 is hydrogen, $C(O)H$, CH_2R^5 wherein R^5 is hydrogen, OH , C_1 - C_6 -alkyl or C_3 - C_{12} -cycloalkyl, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

VB/IG 31.03.2005

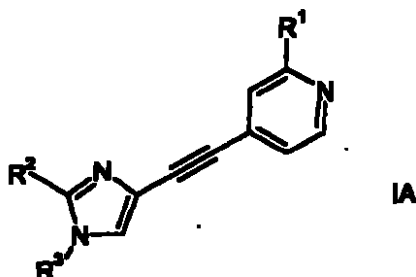
AMENDED SHEET

04/04/2005

International Appl. No. PCT/EP2004/005881

-36-

2. A compound according to claim 1 of the general formula IA



wherein

R^1 signifies halogen;

R^2 signifies C_1 - C_6 -alkyl;

R^3 signifies phenyl or 5 or 6 membered-heteroaryl, which are optionally substituted by one, two or three substituents, selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkyl-halogen, cyano, $NR'R''$ or by 1-morpholinyl, or by 1-pyrrolidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_{0,1}OR$, or by piperidinyl, optionally substituted by $(CH_2)_{0,1}OR$, or by 1,1-dioxo-thiomorpholinyl or by piperazinyl, optionally substituted by C_1 - C_6 -alkyl or $(CH_2)_{0,1}$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl;
 R is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl or $(CH_2)_{0,1}$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl;
 R' , R'' are independently from each other hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, $(CH_2)_{0,1}$ - C_3 - C_6 -cycloalkyl or $(CH_2)_nOR$;
 n is 1 or 2;
 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A compound of formula I in accordance with claim 1, wherein R^1 is chloro or fluoro.

VB/IG 31.03.2005

AMENDED SHEET

04/04/2005