

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 468**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

A61K 31/527 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2016** **E 16739442 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019** **EP 3322701**

54 Título: **Derivados de etinilo como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato**

30 Prioridad:

15.07.2015 EP 15176854

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.11.2019

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BIEMANS, BARBARA;
GUBA, WOLFGANG;
JAESCHKE, GEORG;
LINDEMANN, LOTHAR;
O'HARA, FIONN;
RICCI, ANTONIO;
RUEHER, DANIEL y
VIEIRA, ERIC

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

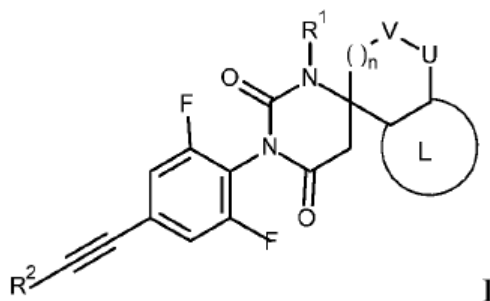
ES 2 733 468 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de etinilo como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



10 en la que

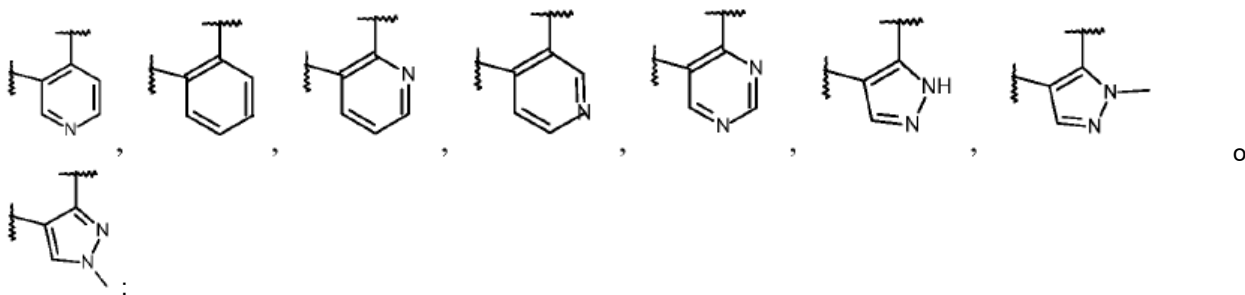
R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

15 n es 0, 1 o 2;

V/U son independientemente entre sí O o CH₂, en el que V y U no pueden ser simultáneamente O;

20 L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



25 o a una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor metabotrópico de glutamato 4 (mGluR4).

30 El receptor metabotrópico de glutamato 4 es una proteína que, en seres humanos, está codificada por el gen *GRM4*.

Junto con GRM6, GRM7 y GRM8, pertenece al grupo III de la familia de receptores metabotrópicos de glutamato, y está acoplado negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína Gai/o. Se expresa fundamentalmente en las terminaciones presinápticas, funcionando como un autorreceptor o heterorreceptor, y su activación da lugar a disminuciones en la liberación de transmisores desde las terminaciones presinápticas. Actualmente mGluR4 está recibiendo mucha atención basándose fundamentalmente en su distribución única y en las pruebas recientes de que la activación de este receptor desempeña un papel modulador clave en muchas vías del SNC y distintas del SNC (*Celanire S, Campo B, Expert Opinion in Drug Discovery, 2012*).

40 La similitud en los dominios de unión a ligando de los mGluR del grupo III plantea un desafío para identificar agonistas ortostéricos selectivos de este receptor, aunque se ha hecho algún progreso en esta área. Sin embargo, la selección como diana de los moduladores alostéricos positivos (PAM) en lugar de los agonistas ortostéricos proporciona una oportunidad más amplia para identificar moléculas que sean exclusivamente selectivas entre los mGluR.

45 Los PAM de mGluR4 están surgiendo como agentes terapéuticos prometedores para el tratamiento de síntomas motores (y no motores), así como un agente modificador de enfermedades en la enfermedad de Parkinson a través de un enfoque no dopaminérgico.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que da como resultado la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). Una consecuencia de la reducción de dopamina en esta enfermedad es una serie de movimientos anormales, incluyendo bradicinesia, acinesia, temblores, trastornos de la marcha y problemas con el equilibrio. Estas alteraciones motoras forman el rasgo característico de la EP, aunque existen muchos otros síntomas no motores que se asocian con la enfermedad. Al comienzo del desarrollo de la enfermedad, los síntomas de la EP se tratan eficazmente mediante reemplazo o aumento de dopamina, con el uso de agonistas del receptor de dopamina D2, levodopa o inhibidores de la monoamina oxidasa B. Sin embargo, a medida que la enfermedad evoluciona, estos agentes se vuelven menos eficaces en el control de los síntomas motores. Adicionalmente, su uso se limita por el surgimiento efectos adversos, incluyendo discinesias inducidas por agonistas de dopamina. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de obtener nuevos enfoques para el tratamiento de la EP que mejoren la eficacia del control de los síntomas motores.

Se ha propuesto la activación del receptor metabotrópico de glutamato 4 (mGluR4) como un enfoque terapéutico potencial para la enfermedad de Parkinson. Un miembro de los mGluR del grupo III, mGluR4, es predominantemente un receptor de glutamato presináptico que se expresa en varias localizaciones clave en los circuitos de los núcleos basales que controlan el movimiento. La activación de mGluR4 con agonistas que prefieren el grupo III disminuye las capacidades posinápticas inhibitoras y excitadoras, disminuyendo, supuestamente, la liberación de GABA y glutamato, respectivamente.

La búsqueda de fármacos novedosos que alivien los síntomas motores del parkinsonismo al tiempo que atenúen la degeneración continua de las neuronas nigroestriales es de particular interés. El agonista ortostérico de mGluR4, L-AP4, ha demostrado que tiene efectos neuroprotectores en un modelo de EP de 6-OHDA en roedores y el primer modulador alostérico positivo (-)-PHCCC redujo la degeneración nigroestriatal en ratones tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Estos estudios proporcionan pruebas preclínicas convincentes que sugieren que los activadores de mGluR4 constituyen un enfoque válido no solo para los tratamientos sintomáticos de la EP, sino también potencialmente como modificadores de la enfermedad para esta indicación.

Los efectos neuroprotectores de los moduladores selectivos de mGluR4 también se describieron en *Neuroreport*, 19(4), 475-8, 2008, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(23), 13668-73, 2003 y *J. Neurosci.* 26(27), 7222-9, 2006 y *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008.

Los trastornos de ansiedad están entre los trastornos psiquiátricos más prevalentes en el mundo y son comórbidos con la enfermedad de Parkinson (*Prediger R, et al. Neuropsychopharmacology* 2012;62:115-24). La neurotransmisión glutamatérgica en exceso es una característica importante de la fisiopatología de la ansiedad. Basándose en la localización presináptica de mGluR4 en áreas cerebrales implicadas en trastornos de ansiedad y del estado de ánimo y contrarrestando la excitabilidad cerebral en exceso, los activadores de mGluR4 pueden representar una nueva generación de tratamientos ansiolíticos (*Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004).

Addex ha informado en 2010 de que ADX88178 estaba activo en dos modelos preclínicos de ansiedad en roedores: la prueba de enterramiento de canicas en ratones y el LCE en ratones y ratas. ADX88178 también presentó un perfil similar al ansiolítico en la prueba de LCE en ratas después de la dosificación oral.

También se demostró que los moduladores de mGluR4 ejercían acciones antidepresivas (*Neuropsychopharmacology*, 46(2), 151-9, 2004).

Además, también se demostró que los moduladores de mGluR4 estaban implicados en la inhibición de la secreción de glucagón (*Diabetes*, 53(4), 998-1006, 2004). Por lo tanto, los moduladores ortostéricos o alostéricos positivos de mGluR4 tienen la capacidad de servir para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 a través de su efecto hipoglucémico.

Además, se demostró que mGluR4 se expresaba en una línea de células de cáncer de próstata (*Anticancer Res.* 29(1), 371-7, 2009) o carcinoma colorrectal (*Clin. Cancer Research*, 11(9)3288-95, 2005). Por lo tanto, los moduladores de mGluR4 también pueden tener un papel potencial para el tratamiento de los cánceres.

Se pueden esperar otros efectos propuestos de los PAM de mGluR4 para el tratamiento del vómito, trastorno obsesivo compulsivo, anorexia y autismo.

Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Se pueden usar en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con los moduladores alostéricos para el receptor mGluR4.

Las indicaciones lo más preferentes para los compuestos que son moduladores alostéricos para el receptor mGluR4 son enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, anorexia, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.

El documento WO 2011/128279 divulga derivados de ariletinilo útiles como moduladores alostéricos del subtipo 5 de

los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR5). El documento WO 2015/044075 divulga derivados de etinilo útiles como PAM de mGluR4.

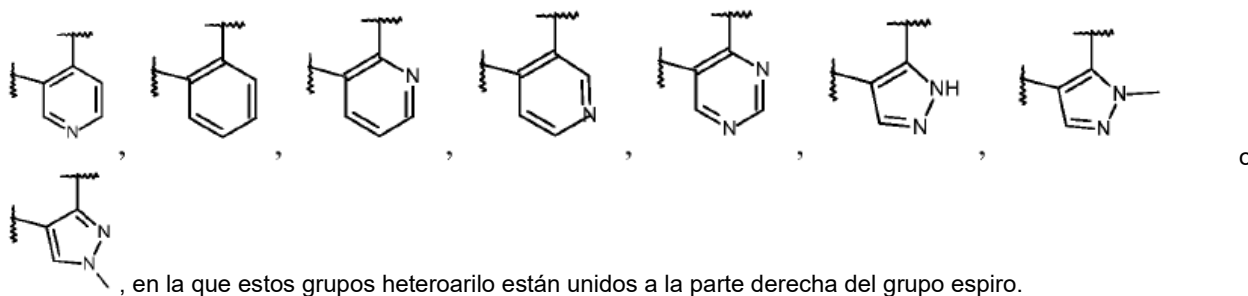
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a estos compuestos como sustancias farmacéuticamente activas, a los procedimientos para su producción, así como a dichos compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con los moduladores alostéricos para el receptor mGluR4, tales como enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2 y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

Además, la invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos, o análogos que contienen isótopos de hidrógeno, flúor, carbono, oxígeno o nitrógeno.

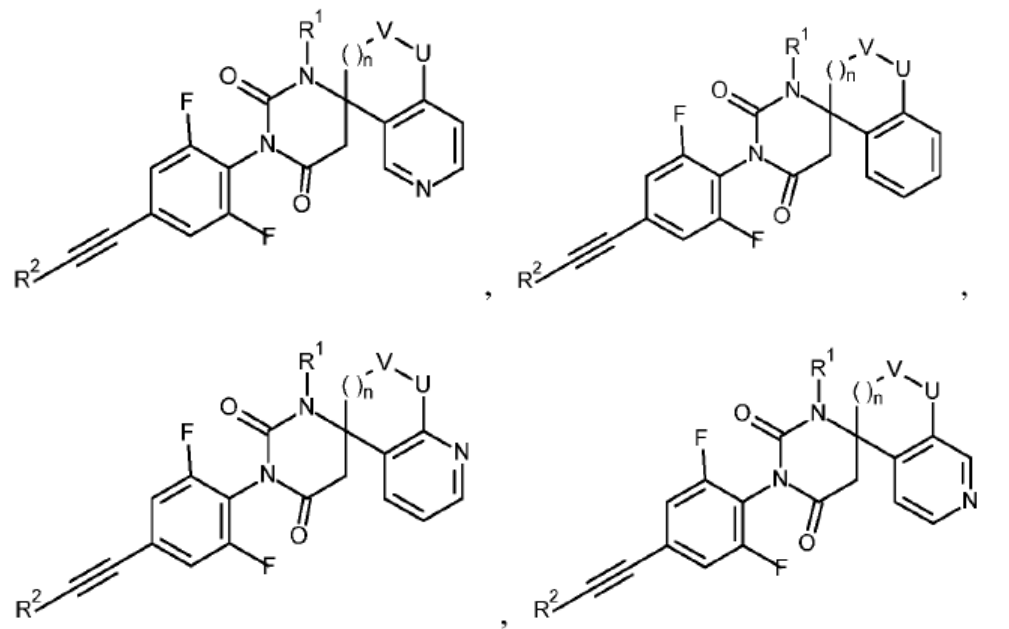
Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

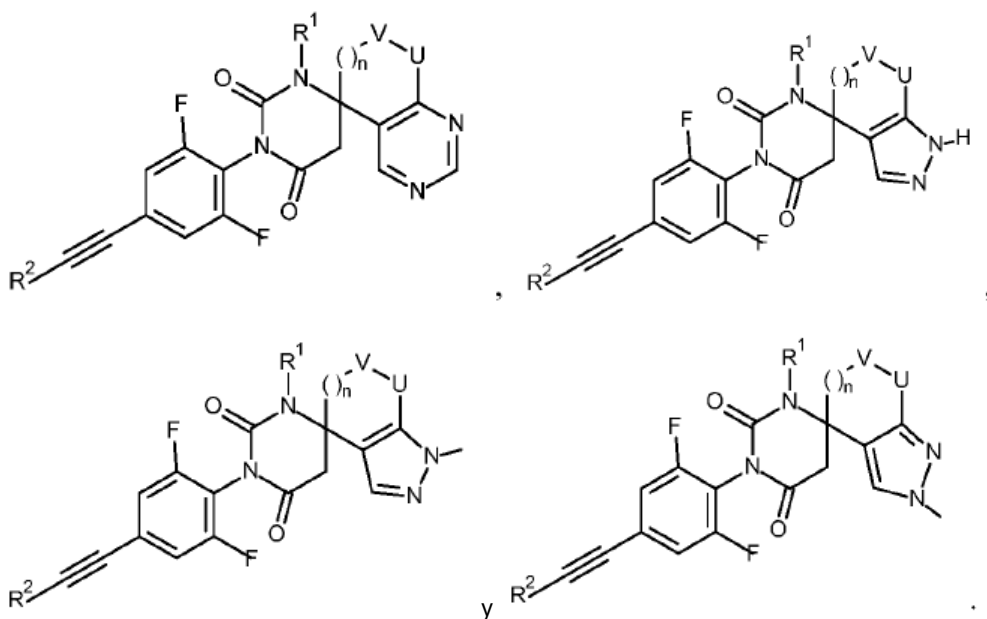
Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son grupos con 1 - 4 átomos de carbono.

La expresión "grupo heteroarilo de cinco o seis miembros" se selecciona de



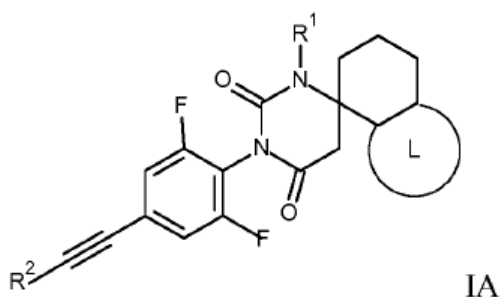
Los siguientes compuestos de fórmula I se pueden proporcionar de acuerdo con la definición anterior:





5 La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

10 Un modo de realización de la invención es compuestos de fórmula IA



IA

en la que

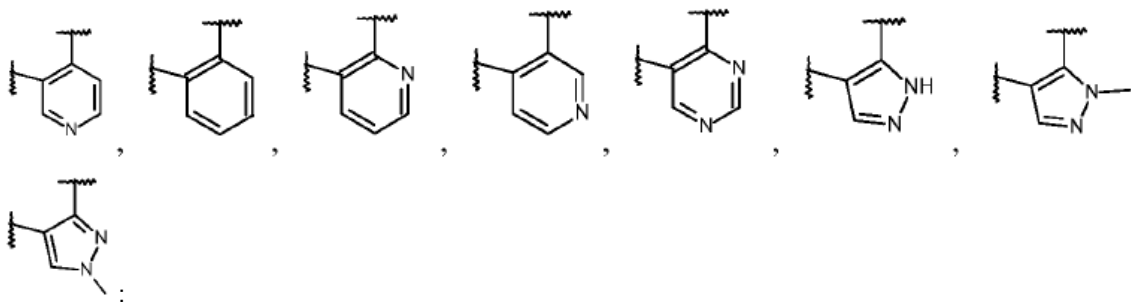
15

R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

20

L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



o

25

o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos, por ejemplo, los compuestos

(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6*H*-isoquinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(8*S*)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-etil-espiro[6,7-dihidro-5*H*-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

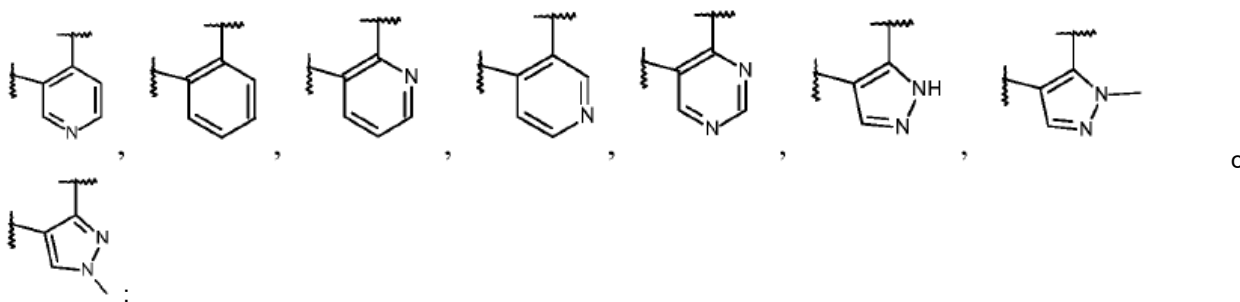
(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',2-dimetil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,1'-dimetil-espiro[6,7-dihidro-5*H*-indazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona.

Chemical structure 1B: A 2,6-difluorophenyl group is attached to a 1,3-dioxane-2,4-dione ring. The 1,3-dioxane ring is substituted with an R¹ group at the 5-position and a 4-membered ring at the 6-position. The 4-membered ring is further substituted with a group L. The 2,6-difluorophenyl group is substituted with an R² group at the 4-position.

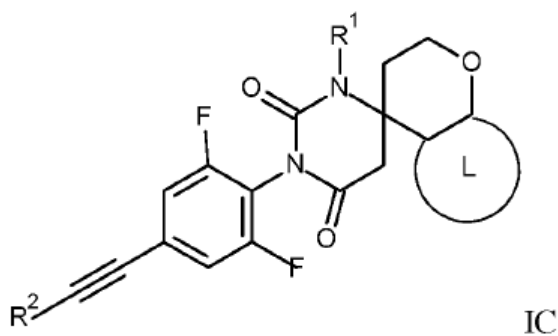
R¹ es alquilo inferior;

L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidrociclopenta[b]piridina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona.

Un modo de realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IC

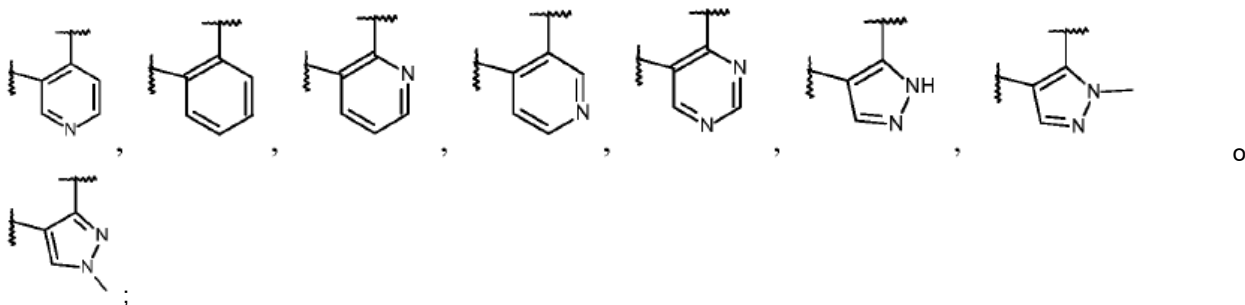


en la que

5 R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

10 L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de

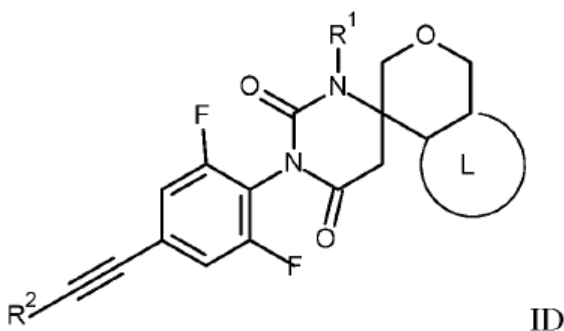


15 o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos, por ejemplo, los compuestos

(4S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[cromano-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona o

20 (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[2,3-dihidropirano[2,3-b]piridina-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona.

Un modo de realización adicional de la invención es compuestos de fórmula ID

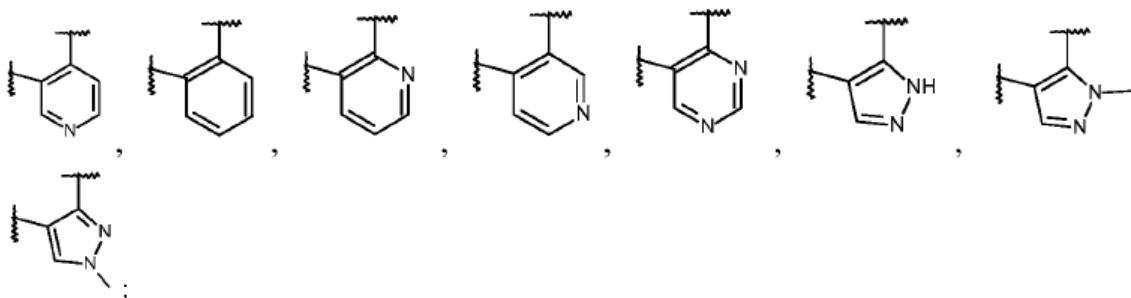


25 en la que

R¹ es alquilo inferior;

30 R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de

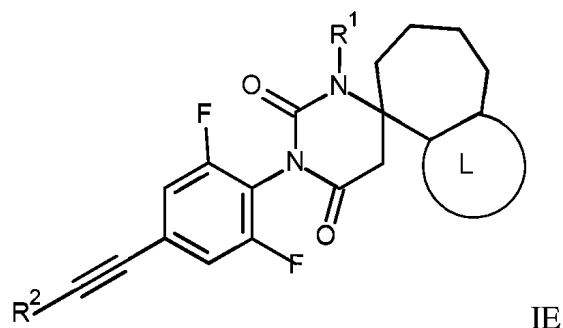


o

5 o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos, por ejemplo, el compuesto

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,4'-isocromano]-2,4-diona.

10 Un modo de realización adicional de la invención es compuestos de fórmula IE



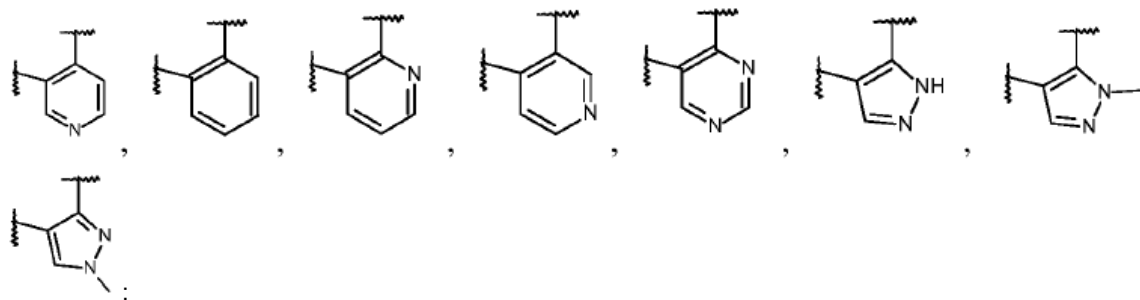
IE

en la que

15 R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

20 L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



o

25 o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos, por ejemplo, los compuestos

(4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

30 (4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,1'-dimetil-espiro[5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona o

(4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',2-dimetil-espiro[5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-4',6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona.

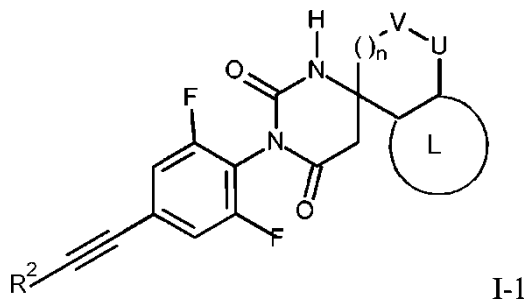
35 La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema

1. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente en el presente documento.

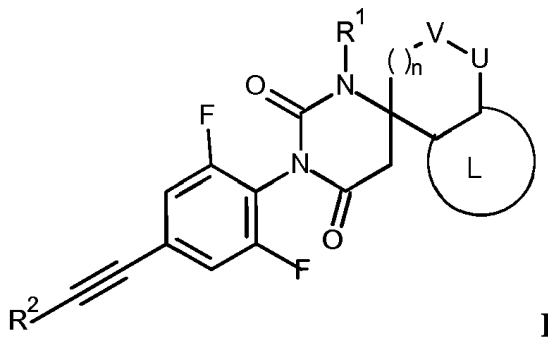
5 Los compuestos de fórmula I se pueden fabricar mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por un experto en la técnica. La secuencia de reacción no se limita a la que se presenta en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de etapas de reacción. Los materiales de
10 partida están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, mediante procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en la técnica.

15 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la variante del procedimiento descrita a continuación, procedimiento que comprende

a) alquilar un compuesto de fórmula



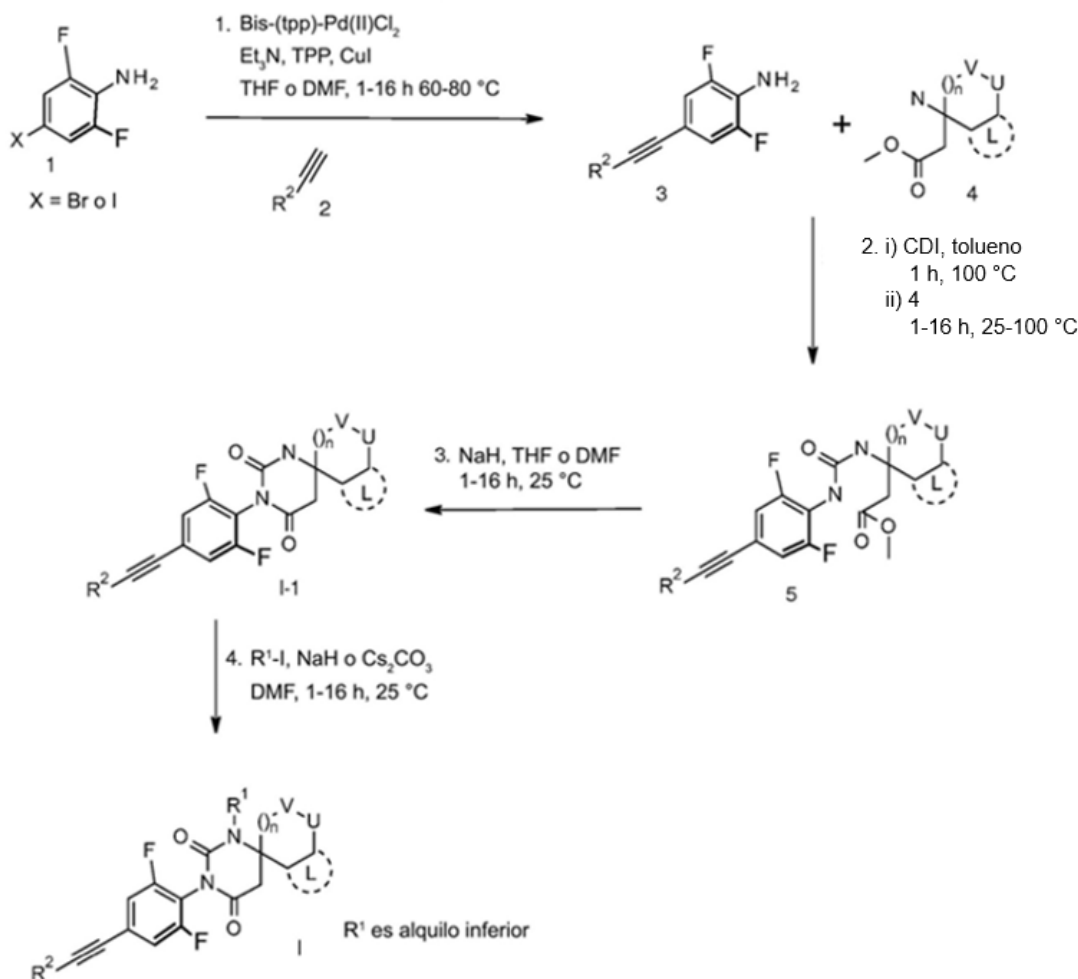
con R¹-I en presencia de NaH o Cs₂CO₃ en DMF para dar un compuesto de fórmula



25 en la que R¹ es alquilo inferior y los sustituyentes restantes se describen anteriormente o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

30 La preparación de los compuestos de fórmula I se describe además en más detalle en el esquema 1 y en los ejemplos 1-17.

Esquema 1



Se pueden obtener compuestos de fórmula general I, por ejemplo, mediante acoplamiento de Sonogashira de una anilina o aminopiridina **1** sustituida apropiadamente con un arilacetileno **2** sustituido apropiadamente para proporcionar los compuestos de etinilo deseados de fórmula **3**. La reacción de los compuestos de etinilo de fórmula **3** con un aminoéster sustituido apropiadamente de fórmula **4** con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno, o carbonildiimidazol (CDI), en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como DMF, tolueno o dioxano, forma los análogos de urea deseados de fórmula **5**. El cierre de anillo de **5** con una base fuerte, tal como NaH o KOtBu, en un disolvente como THF o DMF forma los compuestos de pirimidin-2,4-diona deseados de fórmula I-1. La introducción del sustituyente R² (R² = alquilo inferior) por medio de alquilación forma el compuesto de pirimidin-2,4-diona sustituida con etinil-fenilo, etinil-piridilo o etinil-isotiazolilo deseado de fórmula general I (esquema 1).

En términos generales, en determinados casos, también se puede modificar la secuencia de etapas usadas para sintetizar los compuestos de fórmula I.

Ensayo biológico y datos:

Determinación de los valores de CE₅₀ usando un ensayo de movilización de Ca²⁺ *in vitro* en mGlu4 humano recombinante expresado en células HEK293:

Se generó una línea de células HEK-293 monoclonales transfectada de forma estable con un ADNc que codificaba el receptor mGlu4 humano; para trabajar con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu4, se seleccionó una línea de células con bajos niveles de expresión del receptor y baja actividad constitutiva del receptor para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la de PAM. Se cultivaron las células de acuerdo con protocolos estándar (Freshney, 2000) en medio de Eagle modificado por Dulbecco con alto contenido de glucosa complementado con glutamina 1 mM, suero bovino de ternera inactivado por calor al 10 % (vol/vol),

penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blasticidina (todos los reactivos del cultivo de células y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

5 Aproximadamente 24 h antes de un experimento, se sembraron 5×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina. Las células se cargaron con Fluo-4AM 2,5 µM en tampón de carga (HBSS 1x, HEPES 20 mM) durante 1 h a 37 °C y se lavaron cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron a un Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia) y se añadieron 11 diluciones en serie semilogarítmicas del compuesto de prueba a 37 °C y las células se incubaron durante 10-30 min con registro de fluorescencia en línea. Tras esta etapa de preincubación, se añadió el agonista ácido (2S)-2-amino-4-

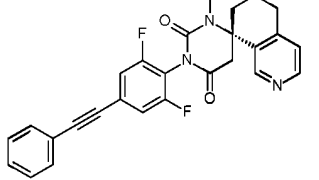
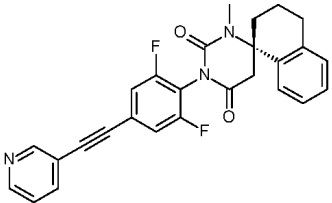
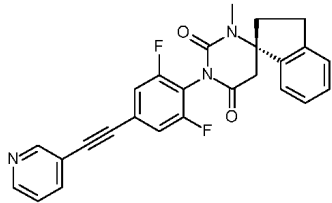
10 fosfonobutanoico (L-AP4) a las células a una concentración correspondiente a la CE_{20} con registro de fluorescencia en línea; para explicar las variaciones diarias en la reactividad de las células, se determinó inmediatamente la CE_{20} de L-AP4 antes de cada experimento registrando una curva de dosis y respuesta completa de L-AP4.

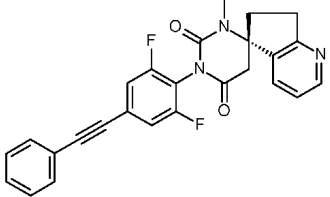
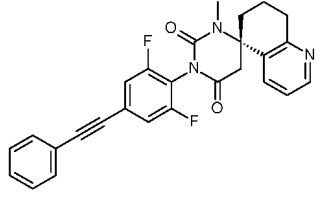
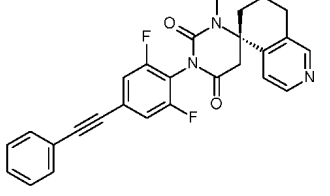
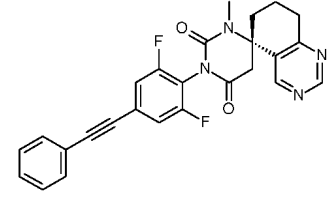
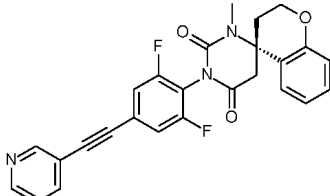
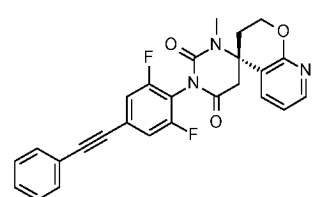
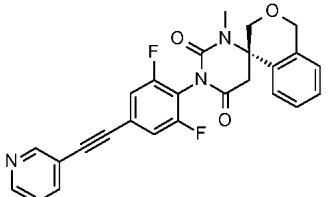
15 Se midieron las respuestas como el incremento máximo de fluorescencia menos el valor de referencia (es decir, la fluorescencia sin adición de L-AP4), normalizado con respecto al efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones de saturación de L-AP4. Los gráficos se representaron con el % del efecto estimulador máximo usando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa de forma iterativa los datos usando el algoritmo de Levenberg-Marquardt. La ecuación de análisis de competencia por un sitio individual usada fue $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$, donde y es el % del efecto estimulador máximo, A es el y mínimo, B es el y máximo, C es la CE_{50} , x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas, se calcularon la CE_{50} (concentración de fármaco a la que se logró un 50 % de la activación máxima del receptor), el coeficiente de Hill, así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones de saturación de L-AP4 (véase la fig. 1).

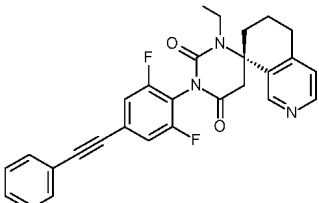
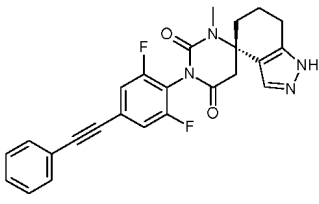
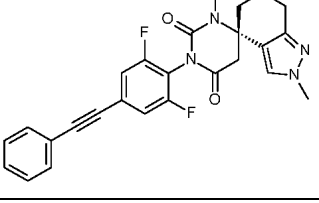
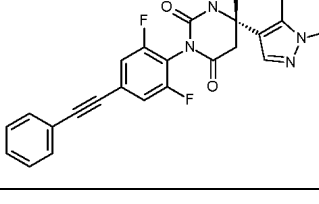
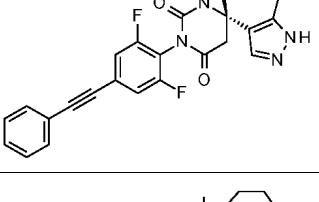
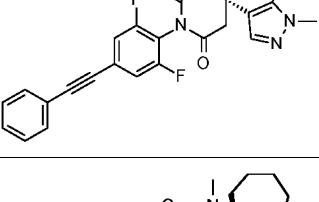
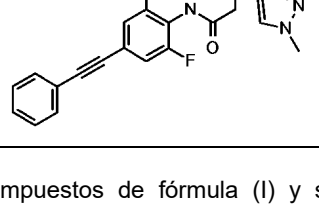
25 Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos de prueba de PAM (es decir, antes de la aplicación de una concentración CE_{20} de L-AP4) eran indicativas de una actividad agonista, demostrando la ausencia de dichas señales la falta de actividades agonistas. Una disminución de la señal observada después de la adición de la concentración CE_{20} de L-AP4 era indicativa de una actividad inhibidora del compuesto de prueba.

30 **Fig. 1:** Ilustración del esbozo experimental para el ensayo de cribado por movilización de Ca^{2+} en PAM de mGlu4 y determinación de los valores de CE_{50} y % de $Em_{\max}$.

Lista de ejemplos y datos:

	Estructura	Nombre	CE_{50} (nM) de PAM de mGlu4	Ef. (%)
1		(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	58	101
2		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,1'-tetralin]-2,4-diona	52	101
3		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,1'-indano]-2,4-diona	61	94

	Estructura	Nombre	CE ₅₀ (nM) de PAM de mGlu4	Ef. (%)
4		(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-pheniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidrociclopenta[b]piridina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	94	115
5		(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-pheniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-quinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	76	121
6		(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-pheniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-isoquinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	65	115
7		(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-pheniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-quinazolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	65	115
8		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[cromano-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4-diona	88	145
9		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-pheniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[2,3-dihidropirano[2,3-b]piridina-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	51	124
10		(6S)-3'-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,4'-isocromano]-2,4-diona	43	118

	Estructura	Nombre	CE ₅₀ (nM) de PAM de mGlu4	Ef. (%)
11		(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-etil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	114	130
12		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[1,5,6,7-tetrahidroindazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	51	152
13		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',2'-dimetil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	39	165
14		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,1'-dimetil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	75	151
15		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	54	133
16		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,1'-dimetil-espiro[5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	34	137
17		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',2'-dimetil-espiro[5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona	39	131

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, también se puede efectuar la administración por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios o, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de

soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparados farmacéuticos. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, normalmente no se requiere ningún vehículo en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Se pueden usar coadyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones inyectables acuosas de sales solubles en agua de los compuestos de fórmula (I), pero, como norma, no son necesarios. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, los preparados farmacéuticos pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se menciona anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, como lo es un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, que comprende proporcionar uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de dosificación galénica conjuntamente con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Como se menciona además anteriormente, el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente también es un objetivo de la presente invención.

La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, la dosificación eficaz para su administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, siendo preferente una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un ser humano adulto que pese 70 kg se encuentra, en consecuencia, entre 0,7-1400 mg por día, preferentemente entre 7 y 700 mg por día.

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

Se fabrican comprimidos de la siguiente composición de manera habitual:

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Hacer pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

- 5 1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

10

En primer lugar, se mezclan un compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz en una mezcladora y, a continuación, en una máquina trituratora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora; se añade el talco a la misma y se mezcla minuciosamente. Se rellena la mezcla por la máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

15

Se fabrican soluciones inyectables de la siguiente composición:

ingrediente	mg/solución inyectable
Compuesto de fórmula I	3
Poliethylenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
soluciones de agua para inyectables	hasta 1,0 ml

Procedimiento de fabricación

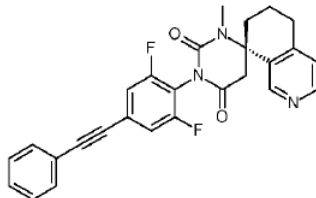
20

Se disuelve un compuesto de fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). Se ajusta el pH a 5,0 por ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se rellena en viales usando un excedente apropiado y se esteriliza.

25

Sección experimental:

Ejemplo 1

(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-dionaEtapa 1: 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina

10 Se disolvió dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (826 mg, 1,18 mmol, 0,02 eq) en 100 ml de THF. Se añadieron 2,6-difluoro-4-yodoanilina (15 g, 58,8 mmol) y fenilacetileno (7,2 g, 7,8 ml, 70,6 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. Se añadieron trietilamina (29,8 g, 41 ml, 0,29 mol, 5 eq), trifenilfosfina (617 mg, 2,35 mmol, 0,04 eq) y yoduro de cobre (I) (112 mg, 0,58 mmol, 0,01 eq) y se agitó la mezcla durante 1 hora a 60 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas tres veces con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 40:60. Se obtuvo la 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina deseada (12,6 g, rendimiento de un 93 %) como un sólido amarillo, EM: m/e = 230,1 (M+H⁺).

Etapa 2: (R,E)-N-(6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

25 Se disolvió 6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona (1 g, 6,79 mmol) en 10 ml de THF. Se añadieron (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (CAS 196929-78-9) (1,24 g, 10,2 mmol, 1,5 eq) y etóxido de titanio (IV) (4,65 g, 4,23 ml, 20,4 mmol, 3,0 eq) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 65 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadieron solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. Se filtró la suspensión formada a través de celite y se extrajo el filtrado dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 10:90 a 100:0. Se obtuvo la (R,E)-N-(6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida deseada (1,02 g, rendimiento de un 60 %) como un aceite amarillo, EM: m/e = 251,2 (M+H⁺).

Etapa 3: 2-((S)-8-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo

35 Se disolvió acetato de metilo (0,6 g, 0,375 ml, 8,15 mmol, 2 eq) en 10 ml THF seco y se enfrió la solución a -70 °C. Se añadió gota a gota LDA (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) (4,07 ml, 8,15 mmol, 2 eq) a -75 °C hasta -65 °C y se agitó la mezcla durante 30 minutos a -70 °C. Se añadió gota a gota triisopropóxido de clorotitanio (4,25 g, 16,3 mmol, 4 eq) disuelto en 10 ml de THF seco a -75 °C hasta -65 °C y se agitó la mezcla durante 30 minutos a -70 °C. Se añadió gota a gota (R,E)-N-(6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ejemplo 1, etapa 2) (1,02 g, 4,07 mmol) disuelto en 10 ml de THF seco a -75 °C hasta -65 °C y se agitó la mezcla durante 1 hora a -70 °C. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió acetato de etilo a la suspensión formada y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se filtró la suspensión formada a través de celite y se extrajo el filtrado dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10. Se obtuvo el 2-((S)-8-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo deseado (0,92 g, rendimiento de un 70 %) como un aceite amarillo, EM: m/e = 325,2 (M+H⁺).

Etapa 4: (S)-2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo

50 Se disolvió 2-((S)-8-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo (ejemplo 1, etapa 3) (920 mg, 2,84 mmol) en 10 ml de MeOH y se añadió HCl (4 N en dioxano) (7,1 ml, 28,4 mmol, 10 eq). Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano de 0:100 a 20:80. Se obtuvo el (S)-2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo deseado (340 mg, rendimiento de un 54 %) como un aceite amarillo, EM: m/e = 221,2 (M+H⁺).

Etapa 5: (S)-2-(8-(3-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)ureido)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo

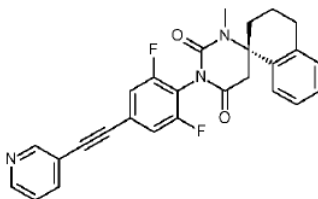
Se disolvió 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*ejemplo 1, etapa 1*) (360 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq) en DMF (4,0 ml) y se añadió CDI (255 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 100 °C. A la mezcla se le añadió (S)-2-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo (*ejemplo 1, etapa 4*) (100 mg, 0,50 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción con Isolute®. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 20:80 a 100:0. Se obtuvo el (S)-2-(8-(3-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)ureido)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo deseado (300 mg, rendimiento de un 40 %) como un sólido blanco, EM: m/e = 476,3 (M+H⁺).

Etapa 6: (S)-1'-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-6,7-dihidro-1'H,5H-espiro[isoquinolina-8,4'-pirimidina]-2',6'(3'H,5'H)-diona

Se disolvió (300 mg, 0,63 mmol) (S)-2-(8-(3-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)ureido)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetato de metilo (*ejemplo 1, etapa 5*) en THF (3 ml) y se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite de vaselina) (38 mg, 0,946 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvo la (S)-1'-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-6,7-dihidro-1'H,5H-espiro[isoquinolina-8,4'-pirimidina]-2',6'(3'H,5'H)-diona deseada (240 mg, rendimiento de un 86 %) como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 444,2 (M+H⁺).

Etapa 7: (8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

Se disolvió (240 mg, 0,54 mmol) (S)-1'-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-6,7-dihidro-1'H,5H-espiro[isoquinolina-8,4'-pirimidina]-2',6'(3'H,5'H)-diona (*ejemplo 1, etapa 6*) en DMF (2 ml) y se añadieron carbonato de cesio (265 mg, 0,81 mmol, 1,5 eq) y yodometano (115 mg, 51 µl, 0,81 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción con Isolute®. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 30:70 a 100:0. Se obtuvo la (8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona deseada (37 mg, rendimiento de un 15 %) como un aceite amarillo claro, EM: m/e = 458,3 (M+H⁺).

Ejemplo 2**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,1'-tetralin]-2,4-diona**Etapa 1: (S)-2-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de metilo

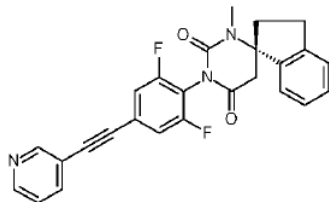
Se obtuvo el compuesto del título como un líquido amarillo, EM: m/e = 220,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.

Etapa 2: 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, EM: m/e = 231,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-yodoanilina y 3-etinilpiridina.

Etapa 3: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,1'-tetralin]-2,4-diona

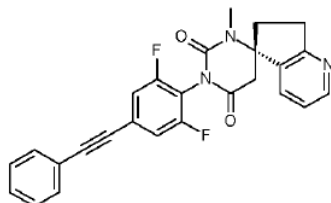
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 458,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina (*ejemplo 2, etapa 2*) y (S)-2-(1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de metilo (*ejemplo 2, etapa 1*).

Ejemplo 3**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,1'-indano]-2,4-diona**Etapa 1: (S)-2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un líquido amarillo, EM: m/e = 206,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,1'-indano]-2,4-diona

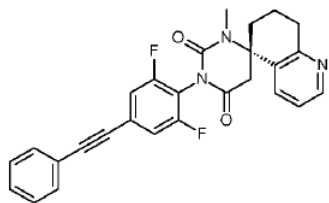
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 444,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (*ejemplo 2, etapa 2*) y (S)-2-(1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de metilo (*ejemplo 3, etapa 1*).

Ejemplo 4**(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidrociclopenta[b]piridina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona**Etapa 1: (S)-2-(5-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un líquido marrón, EM: m/e = 207,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-ona.

Etapa 2: (5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidrociclopenta[b]piridina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, EM: m/e = 444,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*ejemplo 1, etapa 1*) y (S)-2-(5-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-5-il)acetato de metilo (*ejemplo 4, etapa 1*).

Ejemplo 5**(5S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-quinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona**Etapa 1: (S)-2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)acetato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: m/e = 221,2 (M+H⁺), usando una química similar a la

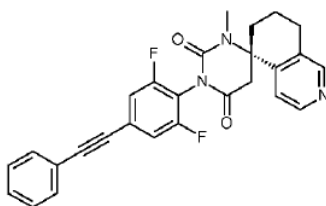
descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de 7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona.

Etapas 2: (5S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-quinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 458,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*ejemplo 1, etapa 1*) y (S)-2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)acetato de metilo (*ejemplo 5, etapa 1*).

Ejemplo 6

(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-isoquinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona



Etapas 1: (S)-2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)acetato de metilo

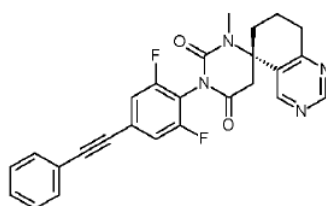
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 221,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de 7,8-dihidroisoquinolin-5(6H)-ona.

Etapas 2: (5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-isoquinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un espuma marrón, EM: $m/e = 458,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*ejemplo 1, etapa 1*) y (S)-2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)acetato de metilo (*ejemplo 6, etapa 1*).

Ejemplo 7

(5S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-quinazolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

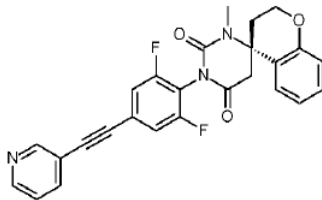


Etapas 1: (S)-2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-5-il)acetato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 222,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de 7,8-dihidro-6H-quinazolin-5-ona.

Etapas 2: (5S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-quinazolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 459,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*ejemplo 1, etapa 1*) y (S)-2-(5-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-5-il)acetato de metilo (*ejemplo 7, etapa 1*).

Ejemplo 8**(4S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[cromano-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4-diona**Etapa 1: (S)-2-(4-aminocroman-4-il)acetato de metilo

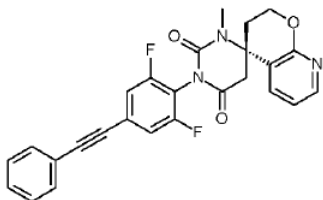
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: m/e = 205,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de croman-4-ona.

Etapa 2: (S)-1'-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-3'-metil-1'H-espiro[croman-4,4'-pirimidina]-2',6'(3'H,5'H)-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, EM: m/e = 485,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-yodoanilina y (S)-2-(4-aminocroman-4-il)acetato de metilo (*ejemplo 8, etapa 1*).

Etapa 2: (4S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[cromano-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4-diona

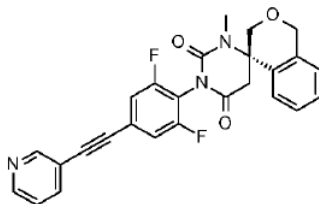
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: m/e = 460,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1, partiendo de (S)-1'-(2,6-difluoro-4-iodofenil)-3'-metil-1'H-espiro[croman-4,4'-pirimidina]-2',6'(3'H,5'H)-diona (*ejemplo 8, etapa 2*) y 3-etilpiridina.

Ejemplo 9**(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[2,3-dihidropirano[2,3-b]piridina-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona**Etapa 1: (S)-2-(4-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)acetato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: m/e = 223,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de 2H-pirano[2,3-b]piridin-4(3H)-ona.

Etapa 2: (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[2,3-dihidropirano[2,3-b]piridina-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

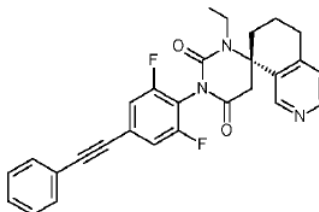
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 460,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*ejemplo 1, etapa 1*) y (S)-2-(4-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)acetato de metilo (*ejemplo 9, etapa 1*).

Ejemplo 10**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,4'-isocromano]-2,4-diona**Etapa 1: (S)-2-(4-aminoisocroman-4-il)acetato de metilo

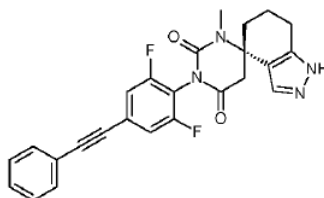
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 222,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2, 3 y 4, partiendo de isocroman-4-ona.

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,4'-isocromano]-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 460,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (*ejemplo 2, etapa 2*) y (S)-2-(4-aminoisocroman-4-il)acetato de metilo (*ejemplo 10, etapa 1*).

Ejemplo 11**(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-etil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona**

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 472,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 7, partiendo de (S)-1'-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-6,7-dihidro-1'H,5H-espiro[isoquinolina-8,4'-pirimidina]-2',6'(3'H,5'H)-diona (*ejemplo 1, etapa 6*) y yodoetano.

Ejemplo 12**(4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[1,5,6,7-tetrahidroindazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona**Etapa 1: 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-2H-indazol-4(5H)-ona

Se disolvió 6,7-dihidro-2H-indazol-4(5H)-ona (CAS 912259-10-0) (1,46 g, 10,7 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió cuidadosamente hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite de vaselina) (450 mg, 11,3 mmol, 1,05 eq) en partes y se agitó la mezcla durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió nuevamente la mezcla de reacción a 0-5 °C y se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,28 ml, 2,15 g, 12,9 mmol, 1,2 eq) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se extrajo cuidadosamente la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO_3 y dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvo la 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-2H-indazol-4(5H)-ona deseada (rendimiento cuant.) como un aceite amarillo, EM: $m/e = 267,2$ ($M+H^+$).

Etapa 2: (S)-2-(4-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il)acetato de metilo

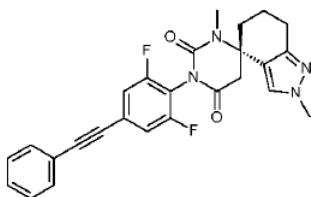
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: m/e = 341,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, 3 y 4 partiendo de 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-2H-indazol-4(5H)-ona (ejemplo 12, etapa 1) agitando la etapa de escisión con HCl solo 10 minutos en lugar de 1 hora.

Etapa 3: (S)-1'-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-3'-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,5,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-4,4'-pirimidina]-2',6'(3'H,5'H)-diona

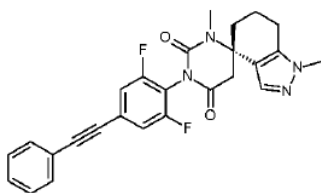
Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca, EM: m/e = 577,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 5, 6 y 7, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (S)-2-(4-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il)acetato de metilo (ejemplo 12, etapa 2).

Etapa 4: (4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[1,5,6,7-tetrahidroindazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca, EM: m/e = 447,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, agitando la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente partiendo de (S)-1'-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-3'-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,5,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-4,4'-pirimidina]-2',6'(3'H,5'H)-diona (ejemplo 12, etapa 3).

Ejemplo 13**(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',2-dimetil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona**

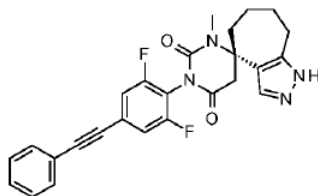
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: m/e = 461,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 7 partiendo de (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[1,5,6,7-tetrahidroindazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona (ejemplo 12) y yodometano usando una columna Reprosil Chiral NR® con heptano:etanol 60:40 como disolvente para la separación de los dos isómeros formados.

Ejemplo 14**(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',1'-dimetil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona**

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 461,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 7 partiendo de (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[1,5,6,7-tetrahidroindazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona (ejemplo 12) y yodometano usando una columna Reprosil Chiral NR® con heptano:etanol 60:40 como disolvente para la separación de los dos isómeros formados.

Ejemplo 15

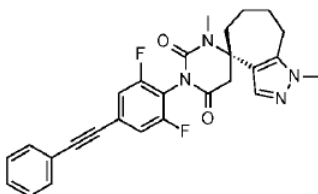
(4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 461,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 12 partiendo de 5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclohepta[c]pirazol-4-ona (CAS 115215-89-9) en lugar de 6,7-dihidro-2H-indazol-4(5H)-ona.

Ejemplo 16

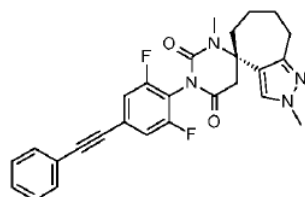
(4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,1'-dimetil-espiro[5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 475,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 7 partiendo de (4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona (ejemplo 15) y yodometano usando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol 60:40 como disolvente) para la separación de los dos isómeros formados.

Ejemplo 17

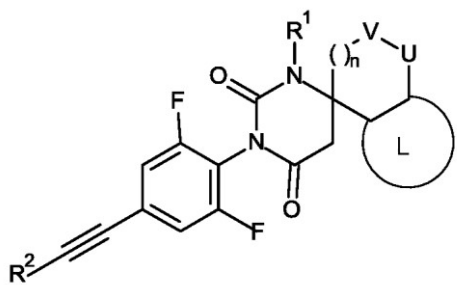
(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',2-dimetil-espiro[5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-4',6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona



Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca, EM: $m/e = 475,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 7 partiendo de (4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona (ejemplo 15) y yodometano usando una columna quiral (Reprosil Chiral NR con heptano:etanol 60:40 como disolvente) para la separación de los dos isómeros formados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que

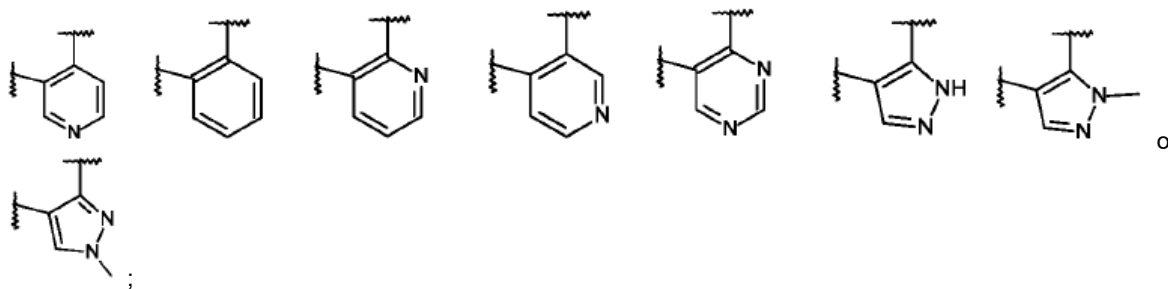
R¹ es alquilo inferior, en la que alquilo inferior significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

n es 0, 1 o 2;

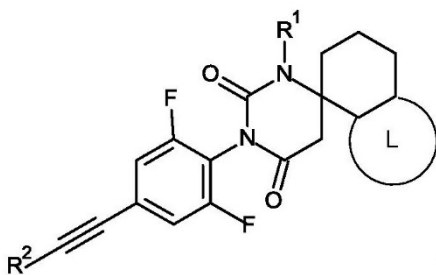
V/U son independientemente entre sí O o CH₂, en el que V y U no pueden ser simultáneamente O;

L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

2. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1,



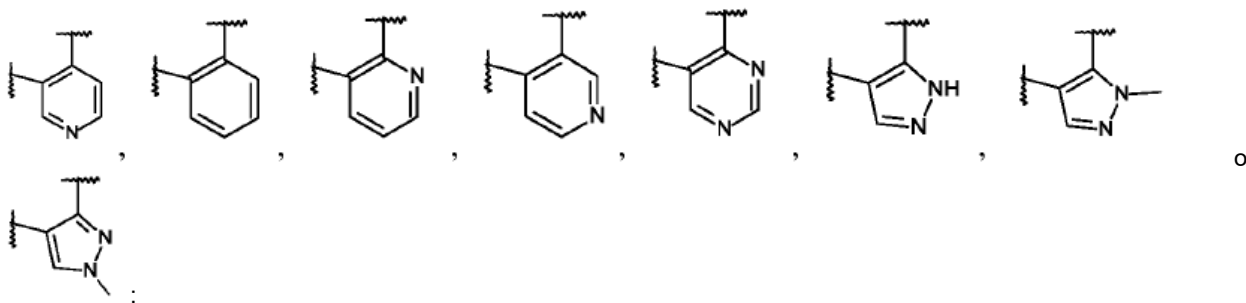
IA

en la que

R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

3. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que los compuestos son

(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,1'-tetralin]-2,4-diona

(5S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-quinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-isoquinolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(5S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[7,8-dihidro-6H-quinazolina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

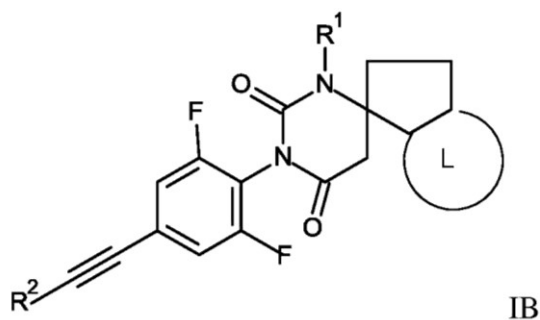
(8S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-etil-espiro[6,7-dihidro-5H-isoquinolina-8,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[1,5,6,7-tetrahidroindazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',2-dimetil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,1'-dimetil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona.

4. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 1,

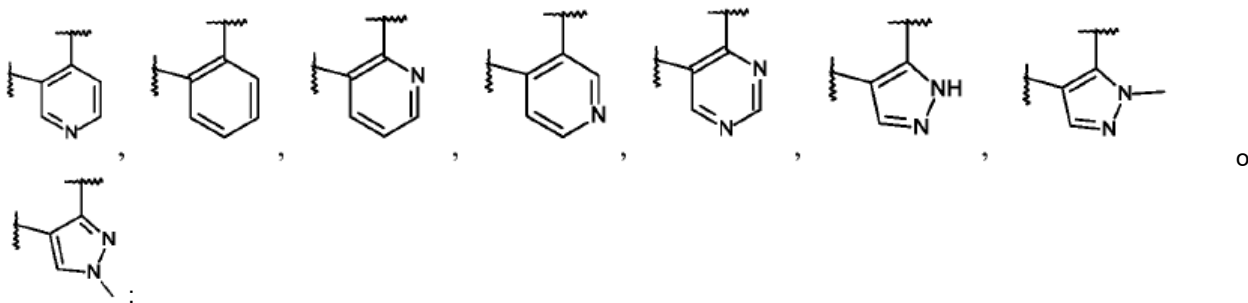


en la que

R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

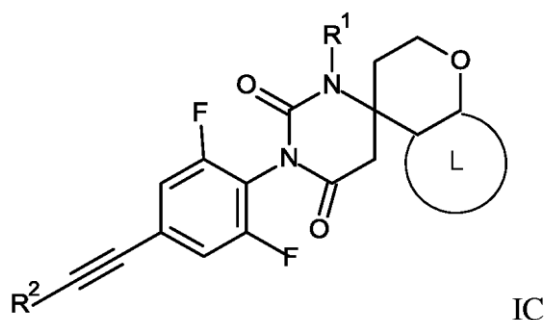
L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



5 o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

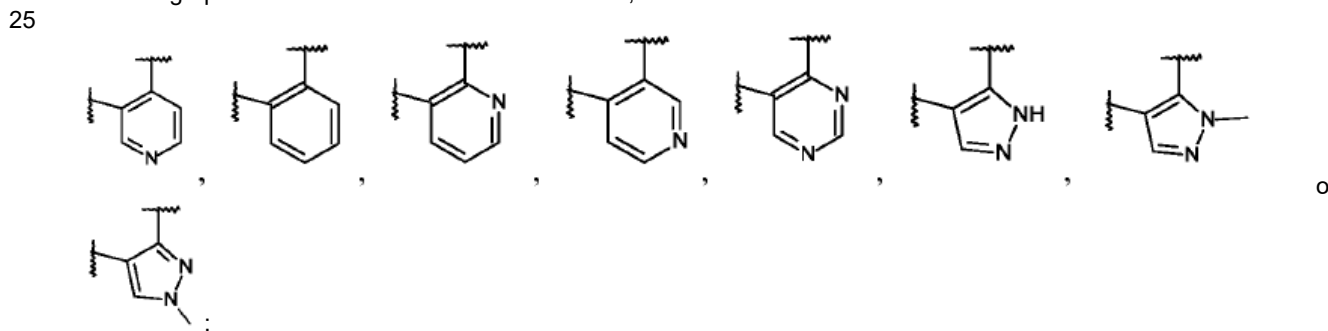
5. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 4, en el que los compuestos son
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,1'-indano]-2,4-diona o
- 10 (5S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[6,7-dihidrociclopenta[b]piridina-5,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona.

6. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 1,



en la que

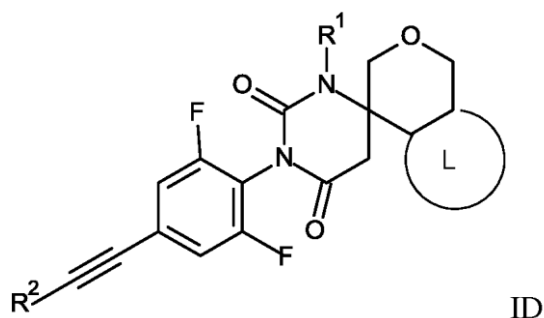
- 20 R¹ es alquilo inferior;
- R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;
- L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



30 o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

7. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 6, en el que los compuestos son
- (4S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-1-metil-espiro[cromano-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4-diona o
- 35 (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[2,3-dihidropirano[2,3-b]piridina-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona.

8. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 1,

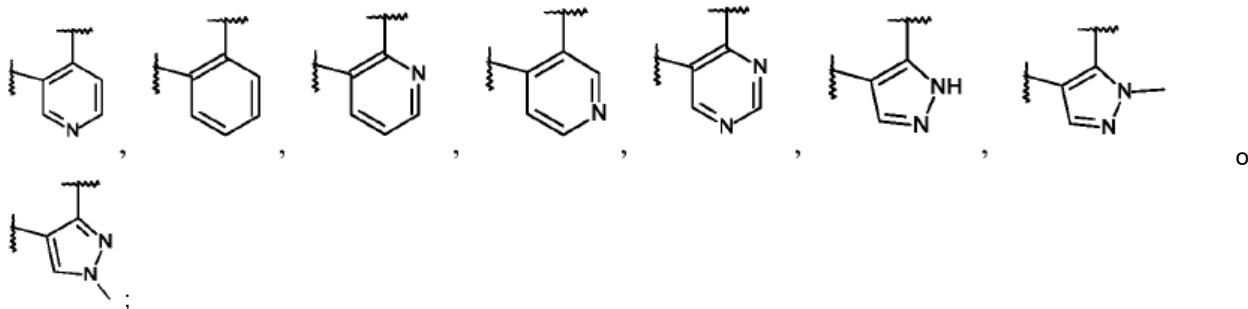


en la que

R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de

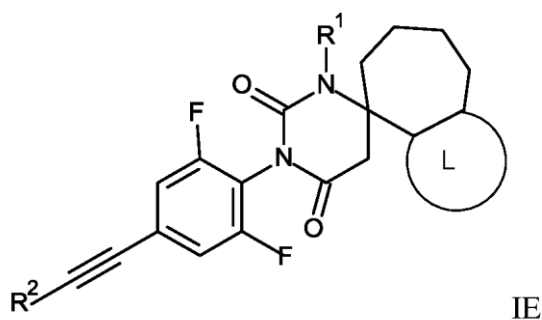


o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

9. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 8, en el que el compuesto es

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-espiro[hexahidropirimidina-6,4'-isocromano]-2,4-diona.

10. Un compuesto de fórmula IE de acuerdo con la reivindicación 1,

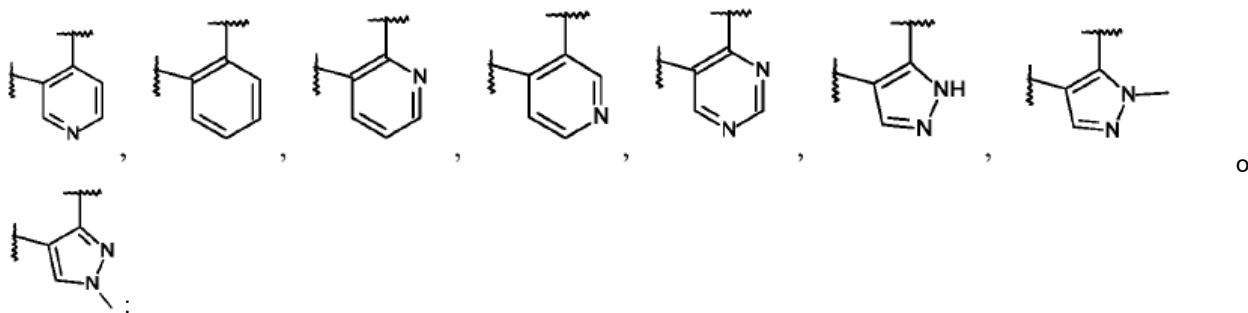


en la que

R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

L es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, seleccionado de



o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

11. Un compuesto de fórmula IE de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 10, cuyos compuestos son

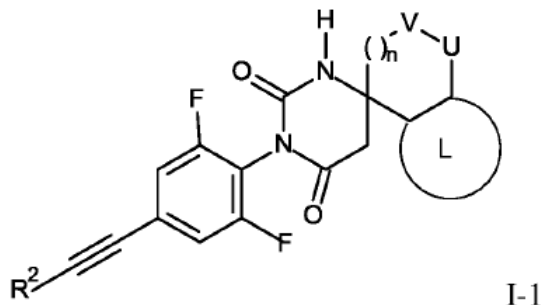
(4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona

(4S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,1'-dimetil-espiro[5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona o

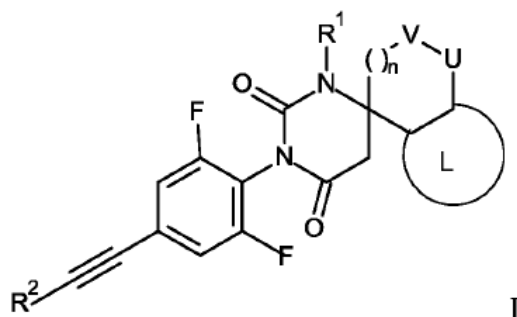
(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1',2-dimetil-espiro[5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-4,6'-hexahidropirimidina]-2',4'-diona.

12. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, procedimiento que comprende

a) alquilar un compuesto de fórmula



con R¹-I en presencia de NaH o Cs₂CO₃ en DMF para dar un compuesto de fórmula



en la que R¹ es alquilo inferior y los sustituyentes restantes se describen anteriormente o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 para su uso en el

tratamiento de enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se reivindica en una
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Figura 1

