

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 826 389**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/527 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2017 PCT/EP2017/067495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018 WO18015235**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2017 E 17742971 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020 EP 3484889**

54 Título: **Derivados de etinilo**

30 Prioridad:

18.07.2016 EP 16179837

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

18.05.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BIEMANS, BARBARA;
JAESCHKE, GEORG;
RICCI, ANTONIO;
RUEHER, DANIEL y
O'HARA, FIONN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

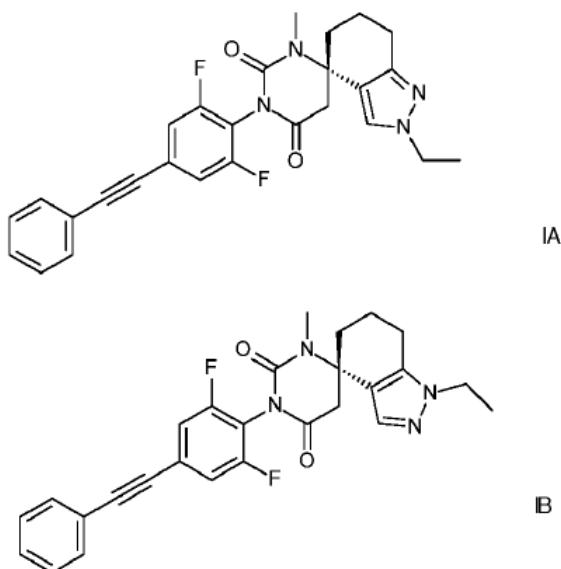
ES 2 826 389 T3

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

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmulas IA y IB



10 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 fórmulas IA y IB son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor metabotrópico de glutamato 4 (mGluR4). El receptor metabotrópico de glutamato 4 es una proteína que, en seres humanos, está codificada por el gen *GRM4*.

15 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 por medio de 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 basada 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*).

25 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.

30 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 trastornos del movimiento, 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 de efectos adversos, incluyendo discinesias inducidas por agonistas de dopamina.

45 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 de mGluR4 selectivos 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. Neuropharmacology* 2012;62:115-24). La neurotransmisión glutamatérgica en exceso es una característica importante de la fisiopatología de la ansiedad. En base a 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 (*Neuropharmacology*, 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 (*Cli. Cancer Research*, 11(9)3288-95, 2005). Por lo tanto, los moduladores de mGluR4 también pueden tener un papel potencial para el tratamiento de cánceres.

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

Los moduladores alostéricos de mGluR4 se divulgan, por ejemplo, en los documentos WO2015/128307 A1 y WO2015/044075 A1.

Los compuestos de fórmulas IA y IB 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.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmulas IA IB y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a estos compuestos como sustancias farmacéuticamente activas, a los procedimientos para su producción, así como a 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, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2 y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula IA y IB.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, anorexia, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas IA y IB a un mamífero que lo necesite.

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.

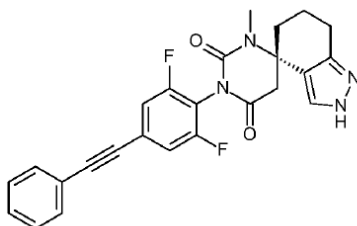
El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" abarca una sal con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

La preparación de compuestos de fórmulas IA y IB 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.

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

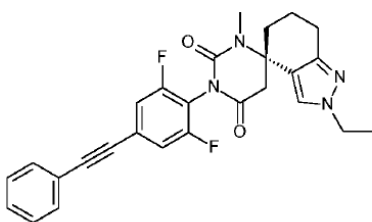
Los presentes compuestos de fórmulas IA y IB y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por la variante del procedimiento descrita a continuación, comprendiendo dicho procedimiento

- alquilar un compuesto de fórmula

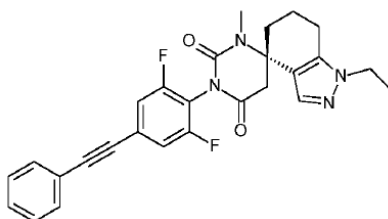


12

con yoduro de etilo y separar los isómeros en un compuesto de fórmulas



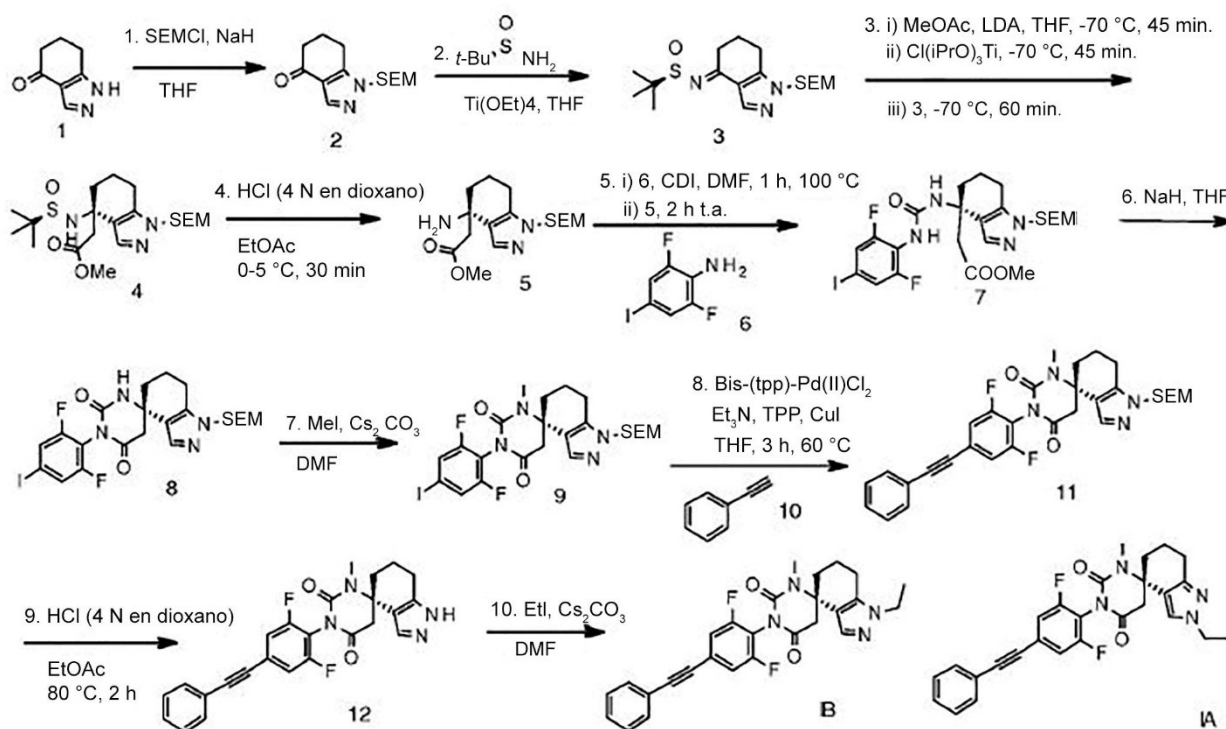
IA



IB

o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La preparación de compuestos de fórmula IA y IB se describe además en más detalle en el esquema 1 y en los ejemplos 1 - 2.

Esquema 1

Los compuestos de fórmula general I se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar 2,6-difluoro-4-yodo-fenilamina **6** con el aminoéster de fórmula **5** sintetizado apropiadamente con CDI en un disolvente tal como DMF para formar el análogo de urea deseado de fórmula **7**. El cierre del anillo **7** con una base fuerte, tal como NaH, y la introducción de metilo por medio de alquilación del pirazol **8** protegido forma el compuesto alquilado **9** deseado. El acoplamiento de Sonogashira de **9** con fenilacetileno **10** forma, después de la desprotección del grupo SEM, el compuesto de etinilo **12** deseado. La introducción de etilo por medio de alquilación y separación de los isómeros formados produce los compuestos finales deseados de fórmula I (esquema 1).

En términos generales, en determinados casos, también se puede modificar la secuencia de etapas usadas para sintetizar el compuesto 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 Eagle modificado de 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 de cultivos celulares y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

Aproximadamente 24 h antes de un experimento, se sembraron 5x10⁴ 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-fosfonobutanoico (L-AP4) a las células a una concentración correspondiente a la CE₂₀ con registro de fluorescencia en línea; para explicar las variaciones diarias en la reactividad de las células, se determinó inmediatamente la CE₂₀ de L-AP4 antes de cada experimento registrando una curva de dosis-respuesta completa de L-AP4.

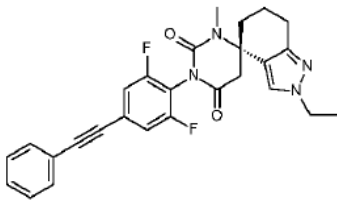
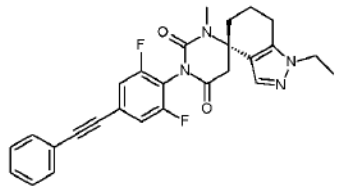
Se midieron las respuestas como el incremento máximo de fluorescencia menos el valor de referencia (es decir, la

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 CE₅₀, 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 CE₅₀ (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).

Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos de prueba de PAM (es decir, antes de la aplicación de una concentración CE₂₀ 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 CE₂₀ de L-AP4 fue indicativa de una actividad inhibidora del compuesto de prueba.

Fig. 1: Ilustración del esbozo experimental para el ensayo de cribado por movilización de Ca²⁺ en PAM de mGlu4 y determinación de los valores de CE₅₀ y % de Emáx.

Lista de ejemplos y datos:

	Estructura	Denominación	CE ₅₀ (nM) de PAM de mGlu4	Ef. (%)
1		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-2-etil-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona	77	132
2		(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1-etil-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona	85	136

Los compuestos de fórmulas IA y IB y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas 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 fórmulas IA y IB y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se puede 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 son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, se pueden usar para soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula IA y IB, 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, las preparaciones farmacéuticas 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 fórmulas IA y IB 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 IA y IB o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma farmacéutica galénica conjuntamente con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Como se menciona además anteriormente, el uso de los compuestos de fórmulas IA y IB 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 dentro de 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 la manera habitual:

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuestos de fórmula IA o IB	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 IA o IB	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

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.

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

gelatina dura.

Se fabrican soluciones inyectables de la siguiente composición:

ingrediente	mg/solución inyectable
Compuesto de fórmula IA o IB	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

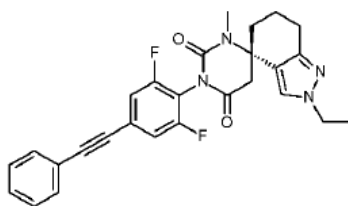
Procedimiento de fabricación

Se disuelve un compuesto de fórmula IA o IB 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.

Sección experimental:

Ejemplo 1

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



Etapas 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 hasta 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 hasta 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 NaHCO₃ 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⁺).

Etapas 2: (NE)-2-metil-N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-iliden]propano-2-sulfonamida

Se disolvió 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-6,7-dihidro-2H-indazol-4(5H)-ona (*ejemplo 1, etapa 1*) (40 g, 150,14 mmol) en 400 ml de THF. Se añadieron (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (CAS 196929-78-9) (27,3 g, 225,2 mmol, 1,5 eq) y etóxido de titanio (IV) (102,75 g, 93,4 ml, 450,42 mmol, 3,0 eq) y se agitó la mezcla durante 4 horas a 70 °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 obtuvo la (NE)-2-metil-N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-iliden]propano-2-sulfonamida deseada (20,0 g, rendimiento de un 36 %) como un aceite pardo, EM: m/e = 370,2 (M+H⁺).

Etapas 3: 2-[(4S)-4-[(R)-terc-butilsulfinil]amino]-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo

Se disolvió acetato de metilo (22,25 g, 23,9 ml, 300,3 mmol, 3 eq) en 370 ml de THF seco y se enfrió la solución hasta -70 °C. Se añadió gota a gota LDA (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) (150 ml, 300,3 mmol, 3 eq) a de -75 °C a -65 °C y se agitó la mezcla durante 45 minutos a -70 °C. Se añadió gota a gota triisopropóxido de clorotitanio (1,0 M en diclorometano) (400 ml, 400 mmol, 4 eq) a de -75 °C a -65 °C y se agitó la mezcla durante 45 minutos a -70 °C. Se añadió gota a gota (NE)-2-metil-N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-iliden]propano-2-sulfonamida (*ejemplo 1, etapa 2*) (37 g, 100 mmol) disuelto en 370 ml de THF seco a de -75 °C a -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 agua y salmuera, se

secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvo el 2-[(4S)-4-[(R)-terc-butilsulfinil]amino]-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo deseado (22 g, rendimiento de un 40 %) como un aceite pardo, EM: m/e = 444,2 (M+H⁺).

5 Etapa 4: 2-[(4S)-4-amino-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo

Se disolvió 2-[(4S)-4-[(R)-terc-butilsulfinil]amino]-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo (*ejemplo 1, etapa 3*) (20 g, 45,08 mmol) en 500 ml de acetato de etilo y se añadió gota a gota HCl (4 N en acetato de etilo) (56,3 ml, 225,4 mmol, 5 eq) a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C. La mezcla de reacción se evaporó a 0-5 °C y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y tres veces con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvo el 2-[(4S)-4-amino-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo deseado (340 mg, rendimiento de un 54 %) como un aceite amarillo, EM: m/e = 340,1 (M+H⁺).

15 Etapa 5: 2-[(4S)-4-[(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)carbamoilamino]-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo

Se disolvió 2,6-difluoro-4-yodoanilina (14,4 g, 56,56 mmol, 1,2 eq) en DMF (250 ml) y se añadió CDI (9,17 g, 56,56 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a 100 °C. A la mezcla se le añadió 2-[(4S)-4-amino-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo (*ejemplo 1, etapa 4*) (16 g, 47,13 mmol, 1,0 eq) disuelto en 20 ml de DMF a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo tres 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. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvo el 2-[(4S)-4-[(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)carbamoilamino]-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo deseado (9,1 g, rendimiento de un 19 %) como una goma parda, EM: m/e = 621,1 (M+H⁺).

30 Etapa 6: (4S)-3'-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona

Se disolvió 2-[(4S)-4-[(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)carbamoilamino]-1-(2-trimetilsililetoximetil)-6,7-dihidro-5H-indazol-4-il]acetato de metilo (18 g, 29,01 mmol) (*ejemplo 1, etapa 5*) en THF (360 ml) y se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite de vaselina) (1,74 g, 43,52 mmol, 1,5 eq) a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con solución saturada de NH₄Cl y tres 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 (4S)-3'-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona deseada (240 mg, rendimiento de un 86 %) como una goma amarilla, EM: m/e = 589,0 (M+H⁺).

40 Etapa 7: (4S)-3'-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1'-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona

Se disolvió (4S)-3'-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona (17 g, 28,9 mmol) (*ejemplo 1, etapa 6*) en DMF (200 ml) y se añadieron carbonato de cesio (14,12 g, 43,34 mmol, 1,5 eq) y yodometano (4,92 g, 2,16 ml, 34,67 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo tres 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 purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de petróleo:acetato de etilo de 10:1 a 1:1. Se obtuvo la (4S)-3'-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1'-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona deseada (15,7 g, rendimiento de un 90 %) como una goma amarilla, EM: m/e = 603,2 (M+H⁺).

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

Se disolvieron (4S)-3'-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1'-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona (*ejemplo 1, etapa 7*) (12 g, 19,9 mmol) y fenilacetileno (3,05 g, 3,32 ml, 29,9 mmol, 1,5 eq) en 120 ml de THF. Se añadieron trietilamina (10,1 g, 13,9 ml, 99,6 mmol, 5 eq), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (420 mg, 0,6 mmol, 0,03 eq), trifenilfosfina (313 mg, 1,2 mmol, 0,06 eq) y yoduro de cobre (I) (114 mg, 0,6 mmol, 0,03 eq) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se evaporó con Isolute®. Se purificó el producto en bruto por 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 (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona deseada (11,2 g, rendimiento de un 98 %) como una espuma parda, EM: m/e = 577,3 (M+H⁺).

65 Etapa 9: (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1'-metil-espiro[1,5,6,7-tetrahidroindazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona

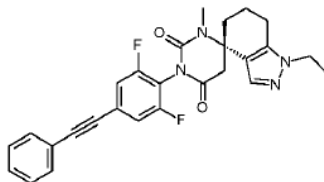
Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca, EM: $m/e = 447,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, agitando la reacción durante 2 horas a 80 °C partiendo de (S)-1'-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-3'-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,5,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-4,4'-pirimidin]-2',6'(3'H,5'H)-diona (ejemplo 1, etapa 8).

Etapas 10: (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-etil-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 475,4$ ($M+H^+$), 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'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona (ejemplo 1, etapa 9) y yodoetano. La (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-etil-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona deseada se obtuvo por separación de los dos isómeros formados usando una columna Reprosil Chiral NR® con una mezcla de heptano:etanol 60:40 como eluyente recogiendo el pico A.

Ejemplo 2

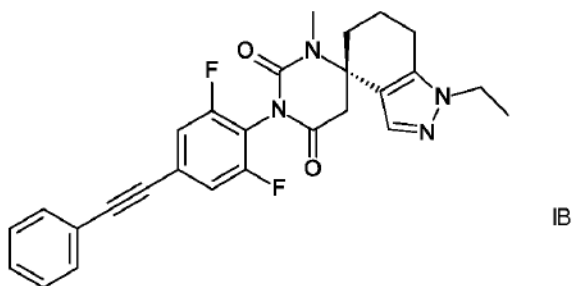
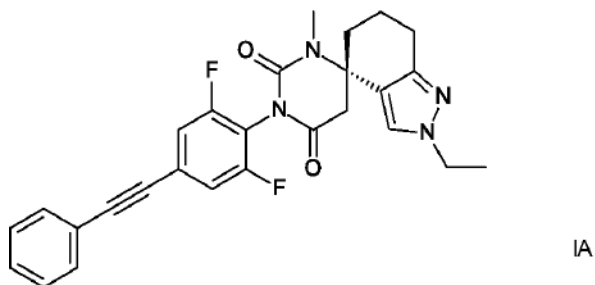
(4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 475,4$ ($M+H^+$), 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'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona (ejemplo 1, etapa 9) y yodoetano. La (4S)-3'-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-1'-metil-espiro[6,7-dihidro-5H-indazol-4,6'-hexahidropirimidin]-2',4'-diona deseada se obtuvo por separación de los dos isómeros formados usando una columna Reprosil Chiral NR® con una mezcla de heptano:etanol 60:40 como eluyente recogiendo el pico B.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmulas IA y IB

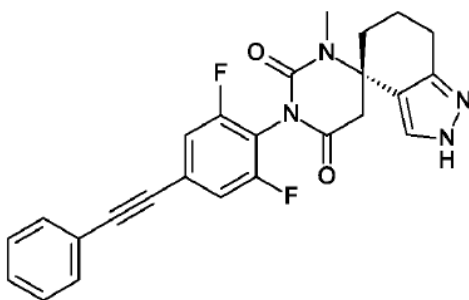


5

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.

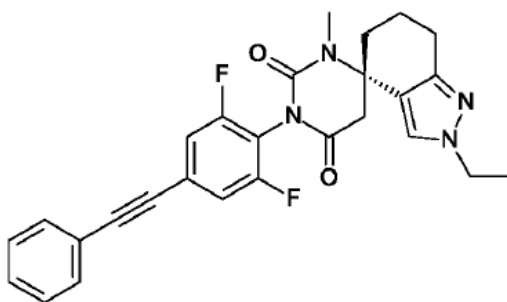
10 2. Un procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula IA o IB como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento

alquilar un compuesto de fórmula

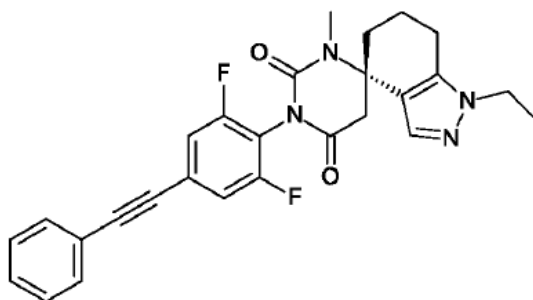


15

con yoduro de etilo y separar los isómeros en un compuesto de fórmulas



IA



IB

o, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 3. Un compuesto de fórmula IA o IB de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.
4. Un compuesto de fórmula IA o IB de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.
- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IA o IB como se reivindica en la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.