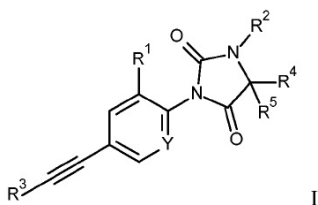


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE ETINIL-IMIDAZOLIN-2,4-DIONA COMO MODULADORES MGLUR4			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SUIZA.	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 58834-			
3	Solicitantes		

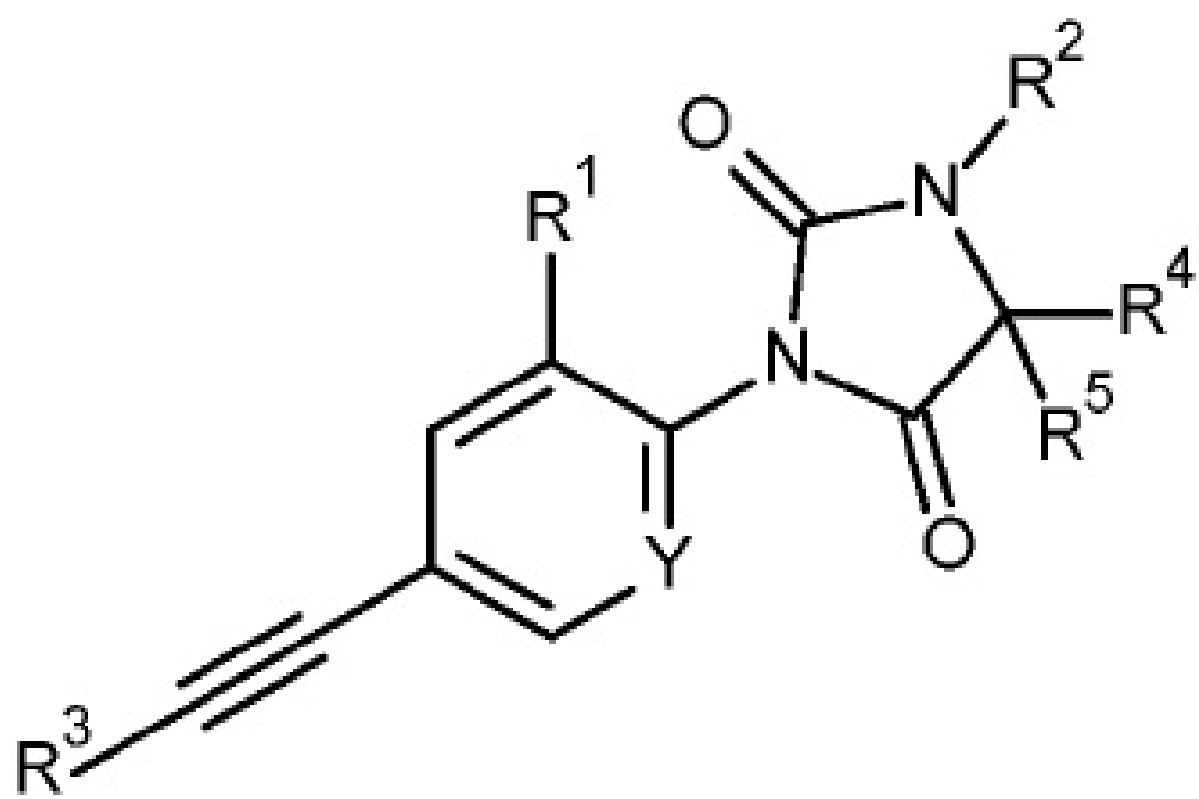
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	EE	58834
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Barbara BIEMANS	Dirección Electrónica: notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Riehenstrasse 183, CH-4058 Basel, Suiza.	Domicilio/País de constitución: SUIZA - BASEL - BASEL
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	BIEMANS Barbara	SUIZA	
2.	GUBA Wolfgang	ALEMANIA	
3.	JAESCHKE Georg	SUIZA	
4.	RICCI Antonio	SUIZA	
5.	RUEHER Daniel	FRANCIA	
6.	VIEIRA Eric	SUIZA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
			Dirección

1.	SUIZA	BASEL	BASEL	Riehenstrasse 183, CH-4058 Basel, Suiza.
2.	ALEMANIA	BADEN-WUERTTEMBERG	MULLHEIM	Am Ruettacker 3, 79379 Muellheim, Alemania.
3.	SUIZA	BASEL	BASEL	Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel, Suiza.
4.	SUIZA	BASILEA-CAMPIÑA	ARLESHEIM	Ochsenmattweg 9, 4105 Biel-Benken, Suiza.
5.	FRANCIA	HAUT-RHIN	MULHOUSE	14 rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf, Francia.
6.	SUIZA	BASEL-LANDSCHAFT	LIESTAL	Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Suiza.

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDARICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 53215-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2015/050127	Fecha Solicitud:	07/01/2015

Número Publicacion:		WO 2015/104271 A1	Fecha Publicacion:		16/07/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO		
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 14150700.4	(32) Fecha 10/01/2014	
10	Reivindicaciones				
Número reivindicaciones:		5	Pago Reivindicaciones:		No
11	Reducción de tasas.				
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.					
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
12	Documentos Anexos				
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos					



I

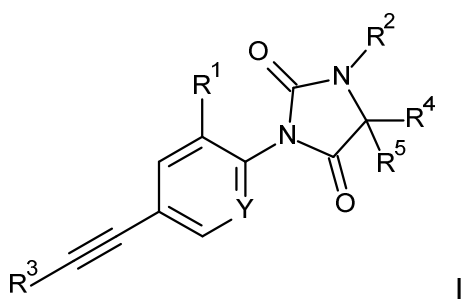
**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE
PATENTABILIDAD)**

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE ETINIL-IMIDAZOLIN-2,4-DIONA COMO MODULADORES MGLUR4

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

Y es C-R^{1'},

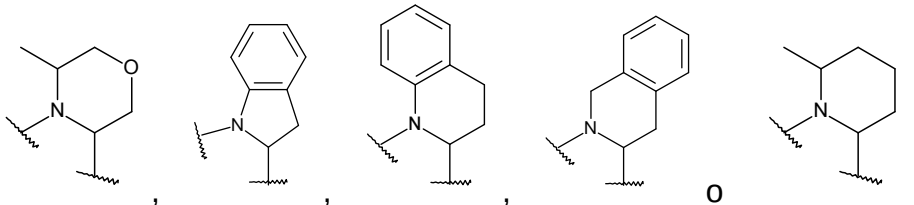
R^{1'} es hidrógeno o halógeno,

R¹ es hidrógeno o halógeno,

R² es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo,

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior,

o R² y R⁴ pueden formar conjuntamente con los átomos correspondientes, a los que se encuentran unidos, los anillos siguientes:



R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, y en el caso de que R² y R⁴ formen un anillo tal como se ha indicado anteriormente, R⁵ es hidrógeno, o

R⁴ y R⁵ pueden formar, conjuntamente con el átomo de C al que se encuentran unidos, un anillo heterocicloalquilo,

R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede encontrarse en posiciones diferentes,

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

Inesperadamente se ha encontrado que los compuestos de fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (MAP) del receptor metabotrópico del glutamato 4 (mGluR4).

El receptor metabotrópico del glutamato 4 es una proteína que en el ser humano se encuentra codificado por el gen *GRM4*.

Conjuntamente con GRM6, GRM7 y GRM8 pertenece al grupo III de la familia del receptor metabotrópico del glutamato y se encuentra acoplado negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína Gai/o. Se expresa principalmente en terminales presinápticos, funcionando como autorreceptor o heterorreceptor y su activación conduce a una reducción de la liberación de transmisor a partir de terminales presinápticos. Actualmente mGluR4 está recibiendo mucha atención basándose principalmente en su distribución única y datos recientes de que la activación de este receptor desempeña una función moduladora clave en muchas rutas del SNC y fuera del SNC (Celanire S., Campo B., Expert Opinion in Drug Discovery, 2012).

La similitud en los dominios de unión de ligando de los mGluR de grupo III crea un reto en la identificación de los agonistas ortostéricos selectivos de este receptor, aunque se han realizado algunos avances en este área. Sin embargo, que los moduladores alostéricos positivos (MAP) sean la diana y no los agonistas ortostéricos proporciona una oportunidad más amplia para identificar las moléculas que son exclusivamente selectivas de entre los mGluR.

El MPA de mGluR4 está emergiendo como una diana prometedora para el tratamiento de síntomas motores (y no motores), además de como un agente modificador en la enfermedad de Parkinson a través de una vía no dopaminérgica.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que resulta en la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). Una consecuencia es el agotamiento de la dopamina en esta enfermedad es una serie de trastornos del movimiento, incluyendo la bradiquinesia, aquinesia, temblores, trastornos de marcha y problemas de equilibrio. Estas alteraciones motoras constituyen el sello distintivo de la EP, aunque existen muchos otros síntomas no motores asociados a la enfermedad. Precozmente en el curso de la enfermedad, los síntomas de la EP se tratan eficazmente mediante la sustitución o incremento de la dopamina, con la utilización de agonistas de receptores de la dopamina D2, levodopa o inhibidores de la monoamina oxidasa B. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad estos agentes resultan menos eficaces para controlar los síntomas motores. Además, su utilización se encuentra limitada por la aparición de efectos adversos, incluyendo las disquinesias inducidas por agonistas de la dopamina. En consecuencia, sigue existiendo una necesidad de 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 del glutamato 4 (mGluR4) como enfoque terapéutico potencial para la enfermedad de Parkinson. Un miembro del grupo de los mGluR de grupo II, el mGluR4 es predominantemente un receptor presináptico del glutamato que se expresa en varias localizaciones clave en los circuitos ganglionares basales. La activación de mGluR4 con agonistas con preferencia para el

grupo III reduce los potenciales inhibidores y excitatorios post-sinápticos, presumiblemente al reducir la liberación de GABA y glutamato, respectivamente.

La búsqueda de nuevos fármacos que alivien los síntomas motores del parkinsonismo, atenuando simultáneamente la degeneración continua de las neuronas nigroestriatales resulta de particular interés. El agonista ortoestérico de mGluR4 L-AP4 ha demostrado presentar efectos neuroprotectores en un modelo de roedor de 6-OHDA de la EP y un 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 datos preclínicos que sugieren que los activadores de mGluR4 constituyen un potente enfoque no sólo para los tratamientos sintomáticos de la EP sino también potencialmente como modificadores de la enfermedad.

El efecto neuroprotector de mGluR4 selectivo también ha sido descrito en *Neuroreport* 19(4):475-8, 2008; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(23), 13668-73, 2003, y en *J. Neurosci.* 26(27):7222-9, 2006 y *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008.

Los trastornos de ansiedad son de entre los trastornos psiquiátricos más prevalentes en todo el mundo y son comórbidos con la enfermedad de Parkinson (Prediger R. *et al.*, *Neuropharmacology* 62:115-24, 2012). La neurotransmisión glutamatérgica excesiva es una característica importante de la fisiopatología de la ansiedad. Basándose en la localización presináptica de mGluR4 en áreas del cerebro que participan en la ansiedad y los trastornos del humor, y amortiguando la excesiva excitabilidad del cerebro, los activadores de mGluR4 podrían representar una nueva generación de terapéuticos ansiolíticos (*Eur. J. Pharmacol.* 498(1-3):153-6, 2004).

Addex informó en 2010 de que ADX88178 era activo en dos modelos preclínicos de roedor de la ansiedad: el ensayo de enterramiento de canicas en ratones y de EPM en ratones y ratas. ADX88178 también mostró un perfil de tipo ansiolítico en el ensayo de EPM en ratas tras la administración oral.

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

Además, también se demostró que mGluR4 participan en la inhibición de la secreción del glucagón (*Diabetes* 53(4):998-1006, 2004). Por lo tanto, los moduladores ortoestéricos o alostéricos positivos de mGluR4 presentan el potencial de constituir un tratamiento de la diabetes de tipo 2 a través de su efecto hipoglucémico.

Además, se ha demostrado que mGluR4 se expresa en la línea celular de cáncer de próstata (*Anticancer Res.* 29(1):371-7, 2009) o en el carcinoma colorrectal (*Clin. Cancer Research* 11(9):3288-95, 2005). Por lo tanto, los moduladores de mGluR4 también podrían presentar un papel potencial en el tratamiento de los cánceres.

Además, en *British Journal of Pharmacology* 169:1824-1839, 2013, pueden utilizarse además agonistas de mGluR4 en el tratamiento de síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

Pueden esperarse otros efectos propuestos de los MAP mGluR4 en el tratamiento de la emesis, el trastorno obsesivo-compulsivo y el autismo.

Los compuestos de fórmula I se distinguen porque presentan propiedades terapéuticas valiosas. Pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de trastornos, relacionados con los moduladores alostéricos del receptor de mGluR4.

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

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

Un objetivo adicional de la presente invención es un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Parkinson, la ansiedad, la emesis, el trastorno obsesivo-compulsivo, el autismo, la neuroprotección, el cáncer, la depresión y la diabetes de tipo 2, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I en un mamífero que lo requiere.

Además, la invención incluye todas las mezclas racémicas, y la totalidad de sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes.

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

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

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene entre 1 y 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 a 4 átomos de carbono.

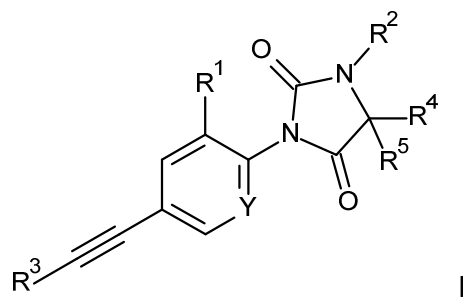
El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado que contiene entre 3 y 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos un átomo de carbono se sustituye por O, N o S, por ejemplo tetrahidrofuranilo, morfolinilo, piperidinilo u oxetanilo.

El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

La expresión "sales de adición farmacéuticamente aceptables" comprende 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-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula I:



en la que:

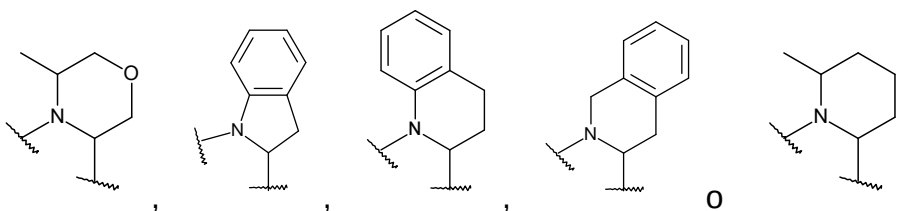
Y es C-R^{1'},

R^{1'} es hidrógeno o halógeno,

R¹ es hidrógeno o halógeno,

R² y R⁴ forman conjuntamente con los átomos correspondientes, a los que se encuentran unidos,

los anillos siguientes:



R⁵ es hidrógeno o

R⁴ y R⁵ pueden formar, conjuntamente con el átomo de C al que se encuentran unidos, un anillo heterocicloalquilo,

R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede encontrarse en posiciones diferentes,

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

Por ejemplo, los compuestos siguientes:

(5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazín-1,3-diona

(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3a,4-dihidroimidazo[1,5-a]indol-1,3-diona

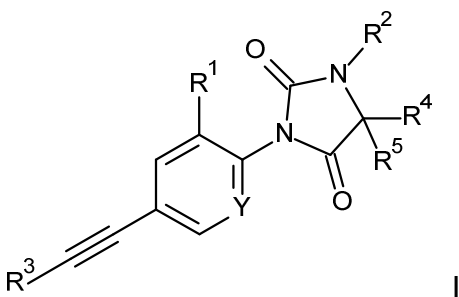
(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4,5-dihidro-3aH-imidazo[1,5-a]quinolín-1,3-diona

(10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-10,10a-dihidro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolín-1,3-diona

(5RS,8aRS)-2-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]piridín-1,3-diona o

(5RS,8aRS)-2-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]piridín-1,3-diona.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de fórmula I, en la que:



en la que:

Y es C-R^{1'},

R^{1'} es hidrógeno o halógeno,

R¹ es hidrógeno o halógeno,

R² es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo,

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior,

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, o

R⁴ y R⁵ pueden formar, conjuntamente con el átomo de C al que se encuentran unidos, un anillo heterocicloalquilo,

R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede encontrarse en posiciones diferentes,

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

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidín-2,4-diona

(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5-metil-imidazolidín-2,4-diona

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5,5-dimetil-imidazolidín-2,4-diona

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,5-dimetil-1-fenil-imidazolidín-2,4-diona

1-*terc*-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidín-2,4-diona

1-ciclopropil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidín-2,4-diona o

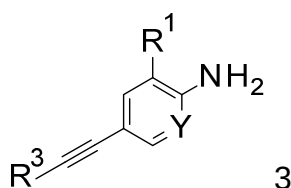
7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octán-6,8-diona.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. En el Esquema 1, posteriormente, se muestran síntesis de los compuestos de la invención. El experto en la materia posee los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan el significado proporcionado anteriormente en la presente memoria.

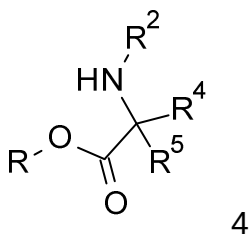
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la materia. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en los esquemas; sin embargo, según las materias primas y su reactividad respectiva, la secuencia de etapas de reacción puede alterarse libremente. Las materias primas se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante la variante de procedimiento descrita posteriormente, comprendiendo el procedimiento:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3,

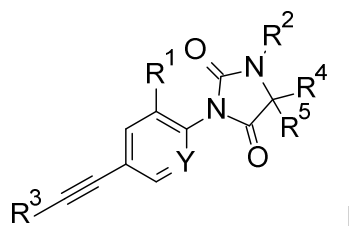


con un compuesto de fórmula 4,



en la que R es metilo, etilo o hidrógeno, y los demás sustituyentes se han indicado anteriormente, con trifosgeno o carbonildiimidazol (CDI), en presencia o ausencia de una

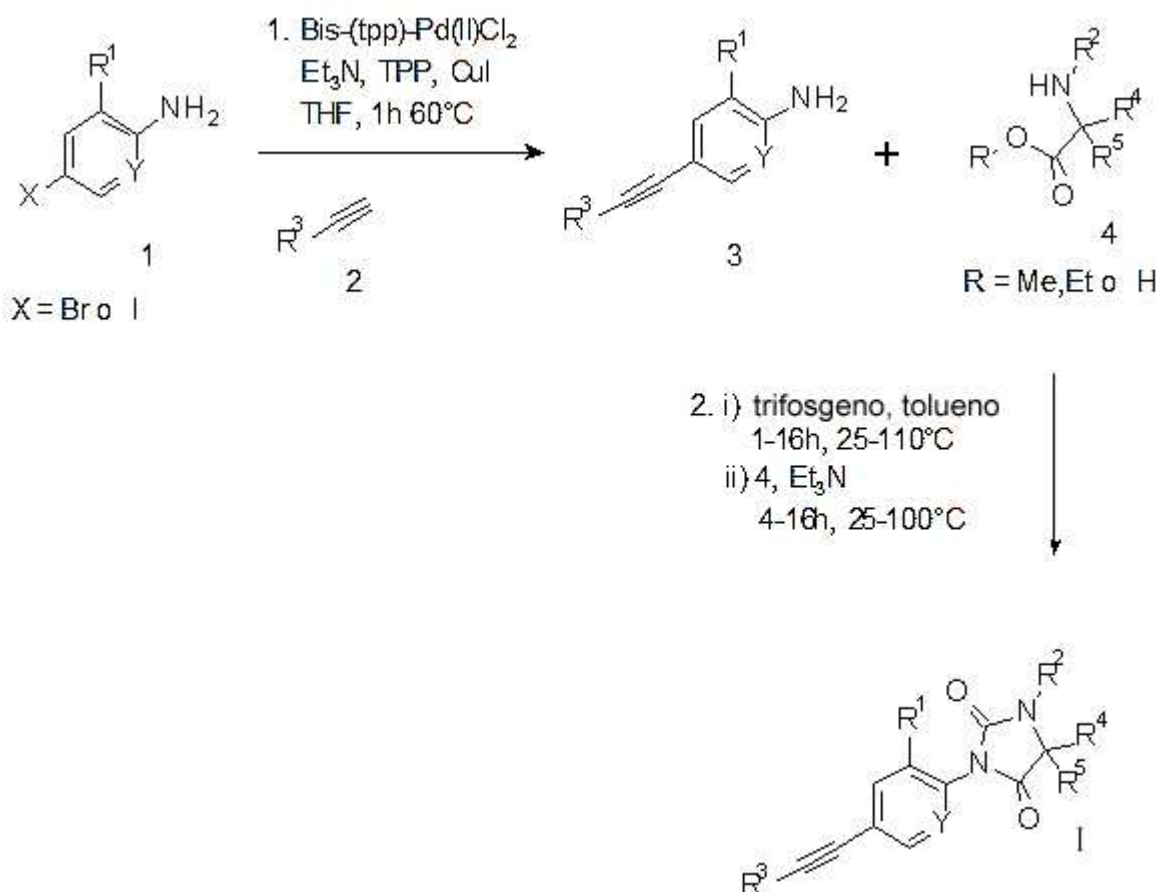
base, tal como trietilamina, y en un solvente tal como tolueno o dioxano, con un compuesto de fórmula:



y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La preparación de compuestos de fórmula I se describe en mayor detalle en el Esquema 1 y en los Ejemplos 1 a 13.

Esquema 1



Puede obtenerse un compuesto imidazolidín-2,4-diona sustituido con etinil-fenilo y etinil-piridilo, de fórmula general I, por ejemplo mediante acoplamiento de Sonogashira de una anilina apropiadamente sustituida o aminopiridina **1** con un arilacetileno **2** apropiadamente sustituido, rindiendo los compuestos etinilo deseados de fórmula **3**. La reacción de compuestos etinilo de fórmula **3** con un aminoéster o aminoácido apropiadamente sustituido de fórmula **4** con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o carbonildiimidazol (CDI), en presencia o en ausencia de una base tal como trietilamina, en un solvente tal como tolueno o dioxano, forma el compuesto imidazolidín-2,4-diona sustituido con etinil-fenilo y etinil-piridilo de fórmula general I (Esquema 1). La introducción del sustituyente R^2 también puede llevarse a cabo en

diversos puntos en la secuencia sintética mediante alquilación del intermediario correspondiente en el que $R^2=H$.

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

Ensayo biológico y datos:

Determinación de valores de EC_{50} utilizando un ensayo in vitro de movilización de Ca^{2+} en mGlu4 humano recombinante expresado en células HEK293:

Se generó una línea celular HEK-293 monoclonal establemente transfectada con un ADNc codificante del receptor mGlu4 humano; para los moduladores alostéricos positivos (MAP) de mGlu4 se seleccionó una línea celular con niveles bajos de expresión de receptores y una baja actividad constitutiva de los mismos, para permitir la diferenciación de las actividades agonista y de PAM. Las células se cultivaron siguiendo protocolos estándares (Freshney, 2000) en medio de Eagle modificado por Dulbecco rico en glucosa suplementado con glutamina 1 mM, suero bovino inactivado por calor, penicilina/estreptomicina, higromicina 50 µg/ml y blasticidina 15 µg/ml (todos los reactivos de cultivo celular y antibióticos procedían de Invitrogen, Basel, Suiza).

Aproximadamente 24 horas antes del experimento, se sembraron 5×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo negro/transparente recubiertos con poli-D-lisina. Las células se cargaron con Flu-4AM 2,5 µM en tampón de carga (1xHBSS, HEPES 20 mM) durante 1 hora a 37°C y se lavaron cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron a un sistema de cribado funcional de fármacos 7000 (Hamamatsu, Paris, Francia) y se añadieron 11 diluciones semilogarítmicas en serie del compuesto de ensayo a 37°C y las células se incubaron durante 10 a 30 minutos con registro continuo de la fluorescencia. Tras dicha etapa de preincubación, se añadió el agonista ácido (2S)-2-amino-4-fosfonobutanoico (L-AP4) a las células a una concentración correspondiente a la EC_{20} con registro continuo de la fluorescencia; con el fin de explicar las variaciones entre días de respuesta de las células, se determinó la EC_{20} de L-AP4 inmediatamente antes de cada experimento mediante el registro de una curva de dosis-respuesta completa de L-AP4.

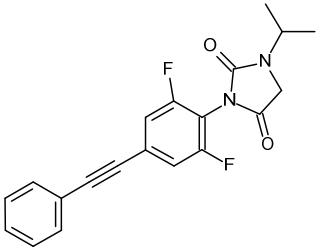
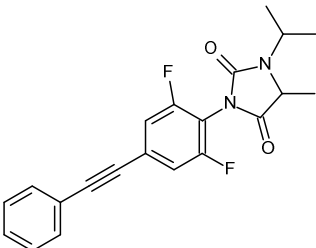
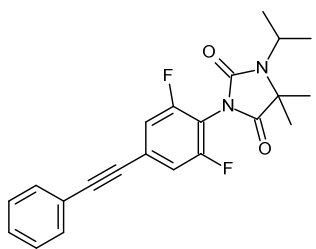
Las respuestas se midieron como pico de incremento de la fluorescencia menos nivel basal (es decir, la fluorescencia sin adición de L-AP4), normalizado respecto al efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturantes de L-AP4. Los gráficos se prepararon con el % de la máxima estimulación utilizando XLfit, un programa de ajuste de curvas que dibuja iterativamente los datos aplicando el algoritmo Levenburg Marquardt. La ecuación del análisis de competición por un solo sitio era $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, en la que y es el % del efecto estimulador máximo, A es el y mínimo, B es el y máximo, C es la EC_{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 dichas curvas se calcula la EC_{50} (concentración

de fármaco a la que se alcanza una estimulación que es 50% de la máxima), el coeficiente de Hill, así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturantes de L-AP4 (ver la fig. 1).

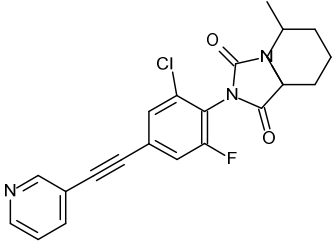
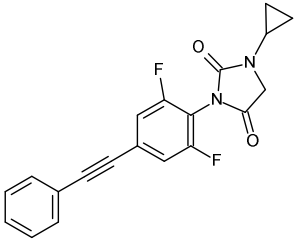
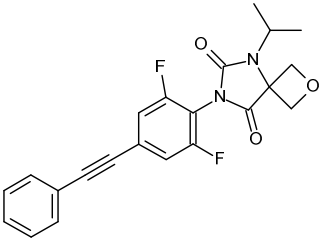
Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos de ensayo PAM (es decir, antes de la aplicación de una concentración EC₂₀ de L-AP4) son indicativas de una actividad agonista, y la ausencia de dichas señales demuestra la ausencia de actividades agonistas. Una depresión de la señal observada tras la adición de la concentración EC₂₀ de L-AP4 es indicativa de una actividad inhibidora del compuesto de ensayo.

Fig. 1: ilustración del diseño experimental del ensayo de cribado de movilización de Ca²⁺ de MAP de mGlu4 y determinación de los valores de EC₅₀ y % de Emax

Lista de Ejemplos y datos:

Ej.	Estructura	Nombre	EC ₅₀ (nM) PAM de mGlu4	Ef. (%)
1		3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidín-2,4-diona	441	154
2		(5RS)-3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5-metil-imidazolidín-2,4-diona	104	107
3		3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5,5-dimetil-imidazolidín-2,4-diona	286	98

4		(5RS,8aRS)-2-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazín-1,3-diona	204	188
5		(3aRS)-2-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3a,4-dihidroimidazo[1,5-a]indol-1,3-diona	188	103
6		(3aRS)-2-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4,5-dihidro-3aH-imidazo[1,5-a]quinoline-1,3-diona	74	110
7		3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,5-dimetil-1-fenil-imidazolidín-2,4-diona	242	222
8		1-terc-Butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidín-2,4-diona	222	143
9		(10aRS)-2-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-10,10a-dihidro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolín-1,3-diona	56	99
10		(5RS,8aRS)-2-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]piridín-1,3-diona	256	232

		1,3-diona		
11		(5RS,8aRS)-2-[2-Chloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]piridín-1,3-diona	180	140
12		1-Ciclopropil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidín-2,4-diona	370	113
13		7-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octán-6,8-diona	230	100

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, y similares, por ejemplo, a modo de dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, habitualmente no se requiere ningún portador en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por

ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Pueden utilizarse adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), aunque a modo de regla general no resultan necesarios. Son portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Tal como se ha indicado 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, así como un procedimiento para la producción de dichos medicamentos que comprenda incluir uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de dosificación galénica conjuntamente con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

Tal como se ha indicado en mayor detalle anteriormente, la utilización de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades anteriormente indicadas también es un objetivo de la presente invención.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, la dosis efectiva para la administración oral o parenteral es de entre 0,01 y 20 mg/kg/día, resultando preferente una dosis de entre 0,1 y 10 mg/kg/día para todas las indicaciones indicadas. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la dosis diaria para un adulto humano de 70 kg de peso se encuentra comprendida entre 0,7 y 1.400 mg al día, preferentemente entre 7 y 700 mg al día.

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

Se preparan tabletas de la composición siguiente del modo habitual:

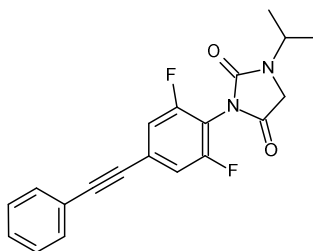
<u>mg/tableta</u>	
Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8

Carboximetil-almidón Na	10
Estearato de magnesio	2
Peso de la tableta	250

Sección experimental:

Ejemplo 1

3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidín-2,4-diona



Etapas 1: 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina

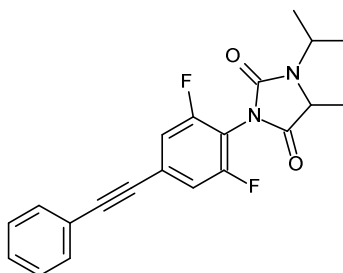
Se disolvió dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (826 mg, 1,18 mmoles, 0,02 equiv.) en 100 ml de THF. Se añadió 2,6-difluoro-4-yodoanilina (15 g, 58,8 mmoles) y fenilacetileno (7,2 g, 7,8 ml, 70,6 mmoles) a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (29,8 g, 41 ml, 0,29 moles, 5 equiv.), trifenilfosfina (617 mg, 2,35 mmoles, 0,04 equiv.) y yoduro de cobre (I) (112 mg, 0,58 mmoles, 0,01 equiv.) y la mezcla se agitó 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. Las capas orgánicas se lavaron tres veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 40:60. Se obtuvo la 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina deseada (12,6 g, rendimiento de 93%) en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=230,1 (M+H⁺).

Etapas 2: 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidín-2,4-diona

Se disolvió 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) (180 mg, 0,79 mmoles) en tolueno (3,0 ml) y se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (93 mg, 0,31 mmoles, 0,4 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a 110°C. A la mezcla se añadió Et₃N (397 mg, 0,55 ml, 3,93 mmoles, 5 equiv.) e hidrocloreto de 2-(isopropilamino)acetato de etilo (171 mg, 0,94 mmoles, 1,2 equiv.) y se agitó durante 16 horas a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió y se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 60:40. Se obtuvo la 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidín-2,4-diona deseada (164 mg, rendimiento de 59%) en forma de un sólido blanco, EM: m/e=355,2 (M+H⁺).

Ejemplo 2

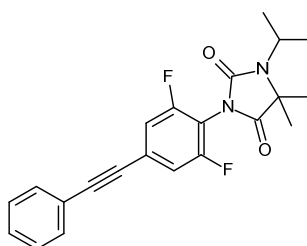
(5RS)-3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5-metil-imidazolidín-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, EM: $m/e=369,2$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) e hidrocloreto de ácido 2-(isopropilamino)propanoico.

Ejemplo 3

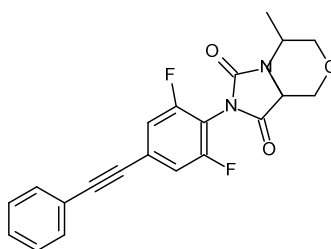
3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5,5-dimetil-imidazolidín-2,4-diona



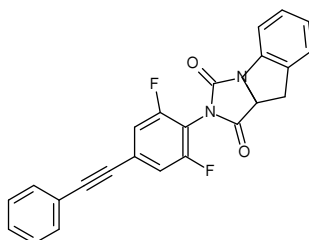
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, EM: $m/e=383,2$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) y 2-(isopropilamino)-2-metilpropanoato de metilo.

Ejemplo 4

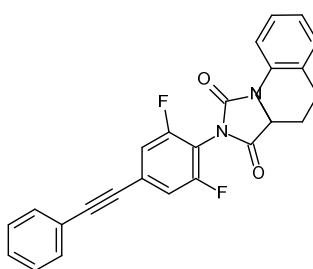
(5RS,8aRS)-2-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[5,1-c][1,4]oxazín-1,3-diona



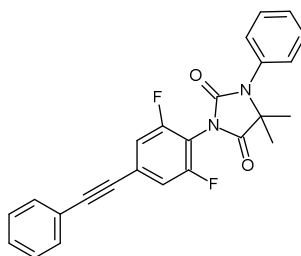
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM: $m/e=383,1$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) y ácido (3R,5RS)-5-metilmorfolín-3-carboxílico.

Ejemplo 5**(3aRS)-2-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3a,4-dihidroimidazo[1,5-a]indol-1,3-diona**

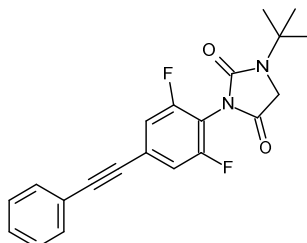
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM: $m/e=401,3$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) y ácido (2RS)-indolín-2-carboxílico.

Ejemplo 6**(3aRS)-2-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4,5-dihidro-3aH-imidazo[1,5-a]quinolín-1,3-diona**

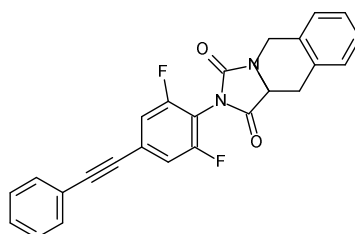
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM: $m/e=415,3$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) y (2RS)-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo 7**3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,5-dimetil-1-fenil-imidazolidín-2,4-diona**

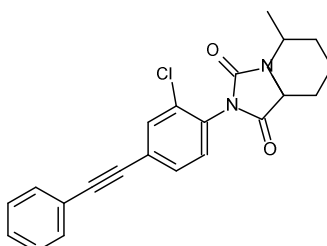
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM: $m/e=417,2$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) y ácido 2-metil-2-(fenilamino)propanoico.

Ejemplo 8**1-terc-Butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-imidazolidín-2,4-diona**

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, EM: $m/e=369,2$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) e hidrocloreuro de ácido 2-(terc-butilamino)acético.

Ejemplo 9**(10aRS)-2-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-10,10a-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]isoquinolín-1,3-diona**

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM: $m/e=415,2$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) y ácido metil (3RS)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolín-3-carboxílico.

Ejemplo 10**(5RS,8aRS)-2-[2,6-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]piridín-1,3-diona****Etapas 1: 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina**

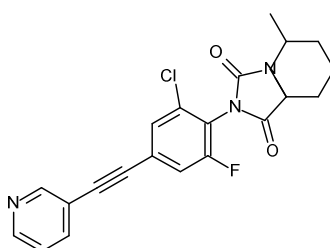
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM: $m/e=228,1/230,1$ ($M+H^+$) utilizando una reacción química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 1, a partir de 2-cloro-4-yodoanilina y fenilacetileno.

Etapas 2: (5RS,8aRS)-2-[2,6-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]piridín-1,3-diona

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM: m/e=379,2/381,2 ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (Ejemplo 10, etapa 1) y (2RS,6RS)-6-metilpiperidín-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo 11

(5RS,8aRS)-2-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]piridín-1,3-diona



Etapas 1: 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina

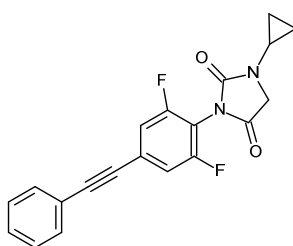
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=228,1/230,1 ($M+H^+$) utilizando una reacción química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 1, a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoro-anilina y 3-etnilpiridina.

Etapas 2: (5RS,8aRS)-2-[2,6-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]piridín-1,3-diona

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM: m/e=398,0/400,0 ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (Ejemplo 11, etapa 1) y (2RS,6RS)-6-metilpiperidín-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo 12

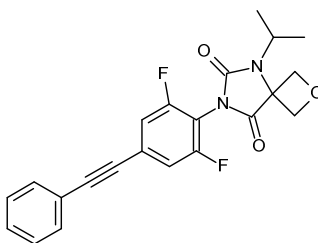
1-Ciclopropil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidín-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM: m/e=353,1 ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) y ácido 2-(ciclopropilamino)acético.

Ejemplo 13

7-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octán-6,8-diona



Etapas 1: 7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octán-6,8-diona

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM: $m/e=353,2$ ($M+H^+$), utilizando una reacción similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, etapa 1) y 3-aminooxetán-3-carboxilato de metilo.

Etapas 2: 7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octán-6,8-diona

Se disolvió 7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octán-6,8-diona (Ejemplo 13, etapa 1) (60 mg, 169 μ moles) en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (110 mg, 0,34 mmoles, 2 equiv.) y 2-yodopropano (58 mg, 34 μ l, 0,34 mmoles, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con solución saturada de NaHCO_3 y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 60:40. Se obtuvo la 7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octán-6,8-diona (34 mg, rendimiento de 51%) en forma de un sólido blanco, EM: $m/e=397,2$ ($M+H^+$).

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidina-2,4-diona
(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5-metil- imidazolidina-2,4-diona

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,5-dimetil-1-fenil-imidazolidina-2,4-diona

1-terc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidina-2,4-diona

1-ciclopropil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidina-2,4-diona

7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona

(5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,6,8,8a-tetrahidroimidazol[5,1-c][1,4]oxazina-1,3-diona

(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3a,4-dihidroimidazol[1,5-a]indol-1,3-diona

(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4,5-dihidro-3aH-imidazol[1,5-a]quinolina-1,3-diona

(10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-10,10a-dihidro-5H-imidazol[1,5-b]isoquinolina-1,3-diona

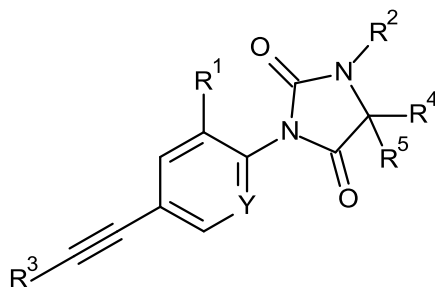
(5RS,8aRS)-2-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazol[1,5-a]piridina-1,3-diona

y

(5RS,8aRS)-2-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazol[1,5-a]piridina-1,3-diona

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

representado por la fórmula I



I

en donde

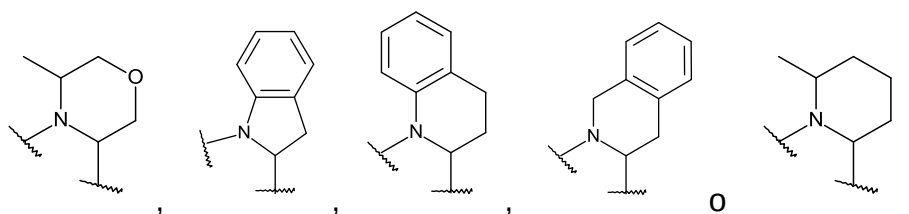
Y es C-R¹';

R¹' es hidrógeno o halógeno;

R¹ es hidrógeno o halógeno;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o fenilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;
o R^2 y R^4 pueden formar junto con los átomos correspondientes, a los que están unidos los siguientes anillos

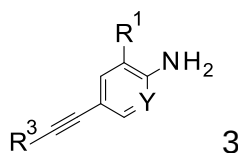


R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ; y en el caso de que R^2 y R^4 formen un anillo tal como se ha indicado anteriormente, R^5 es hidrógeno;o

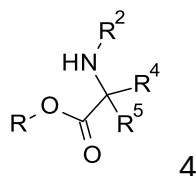
R^4 y R^5 pueden formar, conjuntamente con el átomo de C al que se encuentran unidos un anillo heterocicloalquilo;

R^3 es fenilo o piridilo, en el que el átomo de N en el grupo piridilo puede encontrarse en diferentes posiciones.

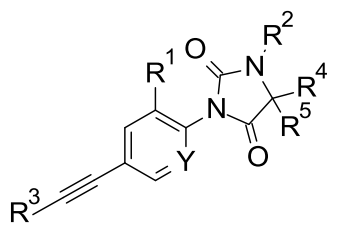
2. La preparación de un compuesto como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



con un compuesto de fórmula 4



en donde R es metilo, etilo o hidrógeno, y los otros sustituyentes se describen anteriormente, con trifosgeno o carbonildiimidazol (CDI), en presencia o ausencia de una base, seleccionada de trietilamina, y en un solvente, seleccionado a partir de tolueno o dioxano, a un compuesto de fórmula



y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

3. Los compuestos

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidina-2,4-diona
 (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona
 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona
 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,5-dimetil-1-fenil-imidazolidina-2,4-diona
 1-terc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidina-2,4-diona
 1-ciclopropil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidina-2,4-diona
 7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona
 (5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,6,8,8a-tetrahydroimidazol[5,1-c][1,4]oxazina-1,3-diona
 (3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3a,4-dihidroimidazol[1,5-a]indol-1,3-diona
 (3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4,5-dihidro-3aH-imidazol[1,5-a]quinolina-1,3-diona
 (10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-10,10a-dihidro-5H-imidazol[1,5-b]isoquinolina-1,3-diona
 (5RS,8aRS)-2-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazol[1,5-a]piridina-1,3-diona y
 (5RS,8aRS)-2-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazol[1,5-a]piridina-1,3-diona
 de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

4. Los compuestos

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidina-2,4-diona
 (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona
 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona
 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,5-dimetil-1-fenil-imidazolidina-2,4-diona
 1-terc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidina-2,4-diona
 1-ciclopropil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidina-2,4-diona
 7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona
 (5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,6,8,8a-tetrahydroimidazol[5,1-c][1,4]oxazina-1,3-diona
 (3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3a,4-dihidroimidazol[1,5-a]indol-1,3-

diona

(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4,5-dihidro-3aH-imidazol[1,5-a]quinolina-1,3-diona

(10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-10,10a-dihidro-5H-imidazol[1,5-b]isoquinolina-1,3-diona

(5RS,8aRS)-2-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazol[1,5-a]piridina-1,3-diona

y

(5RS,8aRS)-2-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazol[1,5-a]piridina-1,3-diona

de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ansiedad, emesis, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión, esquizofrenia y diabetes tipo 2.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-imidazolidina-2,4-diona

(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5-metil-imidazolidina-2,4-diona

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,5-dimetil-1-fenil-imidazolidina-2,4-diona

1-terc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidina-2,4-diona

1-ciclopropil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]imidazolidina-2,4-diona

7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-isopropil-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octano-6,8-diona

(5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,6,8,8a-tetrahidroimidazol[5,1-c][1,4]oxazina-1,3-diona

(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3a,4-dihidroimidazol[1,5-a]indol-1,3-diona

(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4,5-dihidro-3aH-imidazol[1,5-a]quinolina-1,3-diona

(10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-10,10a-dihidro-5H-imidazol[1,5-b]isoquinolina-1,3-diona

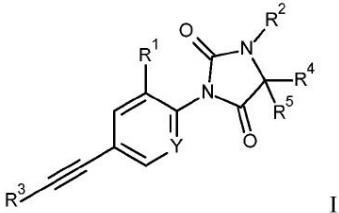
(5RS,8aRS)-2-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazol[1,5-a]piridina-1,3-diona

y

(5RS,8aRS)-2-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-5-metil-6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazol[1,5-a]piridina-1,3-diona

como se reclama en la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 29-04-16	
(51) Clasificación Internacional: C07D 233/64			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): BIEMANS, Barbara; GUBA, Wolfgang; JAESCHKE, Georg; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel y VIEIRA, Eric.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 14150700.4	(32) Fecha 10-01-14	(33) País EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-08-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 16-07-15	
Fecha de presentación de la solicitud: 07-01-15		No. Publicación: WO 2015/104271 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2015/050127			



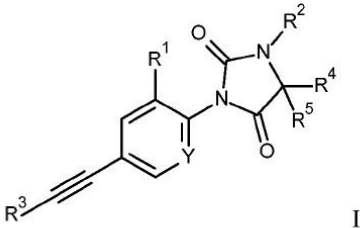
(54) Titulo:

“DERIVADOS DE ETINIL-IMIDAZOLIN-2,4-DIONA COMO MODULADORES MGLUR4”

(57) Resumen:

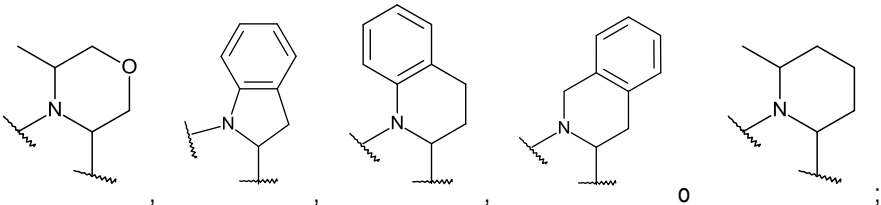
Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

Y es C-R1',
R1' es hidrógeno o halógeno,
R1 es hidrógeno o halógeno,
R2 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo,
R4 es hidrógeno o alquilo inferior,
o R2 y R4 pueden formar conjuntamente con los átomos correspondientes, a los que se encuentran unidos, los anillos siguientes:



R5 es hidrógeno o alquilo inferior, y en el caso de que R2 y R4 formen un anillo tal como se ha indicado anteriormente, R5 es hidrógeno, o R4 y R5 pueden formar, conjuntamente con el átomo de C al que se encuentran unidos, un anillo heterocicloalquilo, R3 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede encontrarse en posiciones diferentes, o a una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o a su enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero correspondiente de los mismos. Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la ansiedad, la emesis, el trastorno obsesivo-compulsivo, el autismo, la neuroprotección, el cáncer, la depresión y la diabetes de tipo 2.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 29-04-16	
(51) Clasificación Internacional: C07D 233/64			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): BIEMANS, Barbara; GUBA, Wolfgang; JAESCHKE, Georg; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel y VIEIRA, Eric.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 14150700.4	(32) Fecha 10-01-14	(33) País EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-08-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16-07-15	
Fecha de presentación de la solicitud: 07-01-15		No. publicación: WO 2015/104271 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2015/050127			
(54) Título: "DERIVADOS DE ETINIL-IMIDAZOLIN-2,4-DIONA COMO MODULADORES MGLUR4"			

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el, suscrito

Inventor(es)**Empleado por:**

Barbara Biemans, ciudadana holandesa
Riehenstrasse 183, CH-4058 Basilea, Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

Wolfgang Guba, ciudadano alemán
Am Ruettacker 3, D-70379 Muellheim, Alemania

F. Hoffmann-La Roche AG

Georg Jaeschke, ciudadano alemán
Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basilea, Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

Antonio Ricci, ciudadano italiano
Hauptstrasse 54, CH-4127 Birsfelden, Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

Daniel Rueher, ciudadano suizo
14, rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf, Francia

F. Hoffmann-La Roche AG

Eric Vieira, ciudadano suizo
Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único de la
Invención llamada:

DERIVADOS DE ETINIL

para la cual se presentó una solicitud(es) de prioridad ante la

Oficina de Patentes

Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha de Presentación	No. Serial
31915	EP	10 de enero de 2014	14150700.4

El CEDENTE(S) reconoce el traspaso anterior a

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

en adelante CESIONARIO, de todo derecho, título e interés en, a, y que se derive de las invenciones reveladas en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente por operación de ley, contrato, o de lo contrario.

En cuanto al derecho, título e interés del CEDENTE(S) en, a, y que se derive de las invenciones reveladas en la solicitud(es) de patente identificada anteriormente es posible que no hayan sido traspasadas al CESIONARIO, el CEDENTE(S) por el presente traspasa al CESIONARIO todo el derecho, título e interés en, a, y que se derive de la invención y de la solicitud(es) de prioridad anterior, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad.

El CESIONARIO en virtud de este traspaso tendrá el derecho exclusivo y está plenamente facultado para reivindicar prioridad de la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente, solicitar, obtener, y poseer patentes en todo el mundo en su propio nombre y a costo propio que reivindiquen prioridad de y se basen en todo o en parte en la solicitud(es) de prioridad, para mantener una patente otorgada sobre ella y discontinuar cualquier patente o solicitudes de patente según lo considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman, y acuerdan que el CEDENTE ha sido plena y adecuadamente compensado por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Productos fechada el 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la Ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, Suiza, 3 de abril de 2014
Lugar, Fecha

(firma: ilegible)
Barbara Biemans

Basilea, Suiza, 3 de abril de 2014
Lugar, Fecha

(firma: ilegible)
Wolfgang Guba

Basilea, Suiza, 3 de abril de 2014
Lugar, Fecha

(firma: ilegible)
Georg Jaeschke

Basilea, Suiza, 3 de abril de 2014
Lugar, Fecha

(firma: ilegible)
Antonio Ricci

Basilea, Suiza, 3 de abril de 2014
Lugar, Fecha, 3 de abril de 2014

(firma: ilegible)
Daniel Rueher, ciudadano suizo

Basilea, Suiza, 3 de abril de 2014
Lugar, Fecha

(firma: ilegible)
Eric Vieira

CESIONARIO

Basilea, Suiza, 16 de abril de 2014

F. Hoffmann-La Roche AG

(firma: ilegible)

Antonio Natoli

Titular del Poder

(firma: ilegible)

Susanne Amann

Mandante

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Christoph Nertz, por el presente legaliza las firmas anteriores de

Señorita **Barbara Biemans**, ciudadana holandesa, residente en Basilea (Suiza),
Señor **Wolfgang Guba**, ciudadano alemán, residente en Müllheim (Alemania),
Señor **Georg Jaeschke**, ciudadano alemán, residente en Basilea (Suiza),
Señor **Antonio Ricci**, ciudadano italiano, residente en Birsfelden (Suiza),
Señor **Daniel Rueher**, ciudadano de Muri AG (Suiza), residente en Raedersdorf (Francia), y
Señor **Eric Vieira**, ciudadano de Saint-Cierges VD (Suiza), residente en Frekendorf (Suiza).

Certifica que las personas nombradas son empleadas de F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza).

La legalización se basa en comparación con firmas auténticas.

Igualmente legaliza la firma anterior de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), proporcionada por

Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y

Señorita Susanne Amann, ciudadana alemana, residente en Heitersheim (Alemania),

ambos debidamente facultados para firmar documentos en los que se enajena propiedad de la sociedad.

A los signatarios y las firmas los conozco personalmente.

Basilea (Suiza), este día 23 (veintitrés) de abril de 2014 (dos mil catorce).

BV 578/2014

(Sello)

(firma: ilegible)

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Barbara Biemans, a Dutch citizen
Riehenstrasse 183, CH-4058 Basel, Switzerland

Wolfgang Guba, a German citizen
Am Ruettacker 3, D-79379 Muellheim, Germany

Georg Jaeschke, a German citizen
Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel, Switzerland

Antonio Ricci, an Italian citizen
Hauptstrasse 54, CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Daniel Rueher, a Swiss citizen
14, rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf, France

Eric Vieira, a Swiss citizen
Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf, Switzerland

Employed by:

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole inventor(s)

of the invention entitled:

ETHYNYL DERIVATIVES

for which (a) priority application(s) was (were) filed with the

Patent Office

European Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
31915	EP	10 January 2014	14150700.4

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)Basel, Switzerland, April 3, 2014

Place, Date

Barbara Biemans

Barbara Biemans

Basel, Switzerland, April 3, 2014

Place, Date

Wolfgang Guba

Wolfgang Guba

Basel, Switzerland, April 3, 2014

Place, Date

Georg Jaeschke

Georg Jaeschke

Basel, Switzerland, April 3, 2014

Place, Date

Antonio Ricci

Antonio Ricci

Basel, Switzerland, April 3, 2014

Place, Date

Daniel Rueher

Daniel Rueher

Basel, Switzerland, April 3, 2014

Place, Date

Eric Vieira

Eric Vieira

ASSIGNEE**F. Hoffmann-La Roche AG**Basel, Switzerland, April 16, 2014

Place, Date

Antonio NatoliAntonio Natoli
Holder of procurationSusanne AmannSusanne Amann
Mandatory

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the foregoing signatures of

Miss **Barbara Biemans**, Dutch citizen, residing in Basel (Switzerland),

Mister **Wolfgang Guba**, German citizen, residing in Müllheim (Germany),

Mister **Georg Jaeschke**, German citizen, residing in Basel (Switzerland),

Mister **Antonio Ricci**, Italian citizen, residing in Birsfelden (Switzerland),

Mister **Daniel Rueher**, citizen of Muri AG (Switzerland), residing in Raedersdorf (France), and

Mister **Eric Vieira**, citizen of Saint-Cierges VD (Switzerland), residing in Frenkendorf (Switzerland).

He certifies that the named persons are in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

He also legalizes the foregoing signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

both duly entitled to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 23rd (twenty-third) day of April 2014 (two thousand and fourteen).



BV 578/2014



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

POPPE, Regina
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel

Date of mailing (day/month/year) 25 April 2016 (25.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P31915-WO	
International application No. PCT/EP2015/050127	International filing date (day/month/year) 07 January 2015 (07.01.2015)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address RICCI, Antonio Hauptstrasse 54 CH-4127 Birsfelden Switzerland	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address RICCI, Antonio Ochsenmattweg 9 4105 Biel-Benken Switzerland	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Tolu Catherine e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/EP2015/050127	International filing date (day/month/year) 07.01.2015	Priority date (day/month/year) 10.01.2014
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D233/64 C07D401/04 A61K31/506 A61P25/18

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:
- ☒ Box No. I Basis of the opinion
 - ☐ Box No. II Priority
 - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
 - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Box No. VI Certain documents cited
 - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
 - ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399-0 
---	---	--

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-12</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Reference is made to the following document:

D1 WO 2011/029104 A1 (Univ. Vanderbilt [US]) 10 March 2011

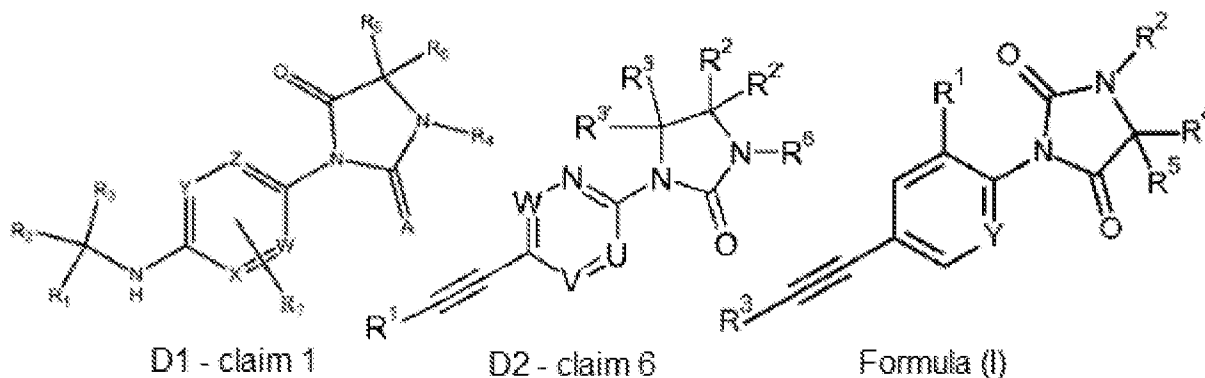
D2 WO 2011/128279 A1 (Hoffmann La Roche [CH]) 20 October 2011

Item 5

1 Medical Treatment

Claims 10 and 11 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2 Novelty (Article 33(2) PCT)



D1 discloses mGluR4 modulators (see claim 1 and above on the left) from which from those of formula I (see above on the right) presently claimed only differ in that the NHCR¹R²R³ moiety is replaced by a C≡C-R³.

D2 discloses mGluR4 modulators (see claim 6 and above in the middle) from which from those of formula I (see above on the right) presently claimed only differ in that a second carbonyl is added in place of R³/R³.

Novelty can be acknowledged.

3 Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D2 is considered to represent the most relevant state of the art. No unambiguous comparative data between the compounds of D2 and those presently claimed has been given in the present application. The structural difference can therefore not be linked to any additional effect or property. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing alternative mGluR4 modulators.

However, the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalisation of the disclosed examples and be especially such that every compound falling within the scope of the claims actually provides a solution to the problem underlying the invention. On the assumption that the compounds 1 to 13 of the present application solve this problem, it clearly appears that R^1 and R^2 are never H, and R^3 is phenyl or pyridin-3-yl. If those characteristics are essential to the specific activity profile on which the acknowledgement of an inventive step is based, the claims should be restricted accordingly. Thus, the applicant should justify the breadth of the claims and in particular insure that it covers only compounds which actually exhibit the claimed physiological activity. Infinite terms (such as heterocycloalkyl without specification on the number and type of carbon and heteroatoms) are never considered reasonable. At this stage, only claims 3 and 5 appear reasonable.

Furthermore, the modification performed on the compound of D2 to arrive to the presently claimed structure is very small (imidazolin-2-one to imidazolin-2,4-dione). Moreover, D1 indicates that similar imidazolin-2,4-dione are mGluR4 modulators. Investigating for alternative mGluR4 modulators, the skilled person would have foreseen that the dione analogs of the compounds of D2 would have similar mGluR4 modulators activities.

The compounds/methods of the present application appear to contain no structural feature which would make them inventive. Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of alternative mGluR4 modulators having unexpected properties on the whole claimed scope over those of the closest prior art (D2). In order to show any such improved or unexpected properties vis-à-vis the said prior art any comparative tests must be performed using compounds with the maximum structural similarity. This is necessary to show convincingly that the unexpected effect indeed originates from the distinguishing feature, in the present case the replacement of an imidazolin-2-one by an imidazolin-2,4-dione. In the absence of said comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not. In addition in this case, in view of the closeness of the prior art and the scarcity of the evidence presently on file, it should be credible that the effect occurs over the whole claimed range.

Item 8

1 Lower alkyl

The relative term "lower" employed in claims 1 and 2 has no well recognized meaning and renders unclear the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the subject matter for which protection is sought unclear.

The fact that there is an explicit disclosure of the meaning of such term in the description is not sufficient since the claims have to be clear in themselves.

2 Omnibus claim

Claim 12 relies on references to the description in respect to all their technical features and does not meet the requirements of clarity.

3 Acknowledge Prior art

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1 is not mentioned in the description, nor is D1 identified therein.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P31915-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2015/050127	International filing date (<i>day/month/year</i>) 7 January 2015 (07-01-2015)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 10 January 2014 (10-01-2014)
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

ETHYNYL-IMIDAZOLIN-2,4-DIONE DERIVATIVES AS MGLUR4 MODULATORS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/050127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D233/64 C07D401/04 A61K31/506 A61P25/18 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/029104 A1 (UNIV VANDERBILT [US]; CONN P JEFFREY [US]; LINDSLEY CRAIG W [US]; HOPK) 10 March 2011 (2011-03-10) claim 1	1,2,4, 6-12
X	----- WO 2011/128279 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GREEN LUKE [CH]; GUBA WOLFGANG [DE]; JAESCHKE) 20 October 2011 (2011-10-20) cited in the application claim 6 -----	1-12
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 27 February 2015	Date of mailing of the international search report 09/03/2015	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bareyt, Sébastien	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/050127

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011029104	A1	10-03-2011	
		AU 2010289281 A1	12-04-2012
		CA 2773038 A1	10-03-2011
		CN 102740699 A	17-10-2012
		EP 2473055 A1	11-07-2012
		JP 2013503909 A	04-02-2013
		RU 2012114770 A	10-10-2013
		SG 178999 A1	27-04-2012
		US 2012245153 A1	27-09-2012
		WO 2011029104 A1	10-03-2011

WO 2011128279	A1	20-10-2011	
		AR 080878 A1	16-05-2012
		AU 2011240131 A1	19-07-2012
		CA 2786216 A1	20-10-2011
		CL 2012002771 A1	12-04-2013
		CN 102947289 A	27-02-2013
		CR 20120480 A	30-10-2012
		EP 2558457 A1	20-02-2013
		HK 1179607 A1	26-09-2014
		JP 5559418 B2	23-07-2014
		JP 2013523854 A	17-06-2013
		KR 20130018294 A	20-02-2013
		MA 34078 B1	05-03-2013
		NZ 601024 A	29-08-2014
		PE 01552013 A1	21-02-2013
		RU 2012145237 A	20-05-2014
		SG 183974 A1	30-10-2012
		TW 201136924 A	01-11-2011
		US 2011251169 A1	13-10-2011
		US 2013178456 A1	11-07-2013
		US 2013274464 A1	17-10-2013
		US 2014155602 A1	05-06-2014
		WO 2011128279 A1	20-10-2011

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Poppe, Regina
F.Hoffmann-La Roche AG
Patent Department
124 Grenzacherstrasse
4070 Basel
SUISSE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

24.03.2016

Applicant's or agent's file reference
P31915-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2015/050127

International filing date (day/month/year)
07.01.2015

Priority date (day/month/year)
10.01.2014

Applicant
F.Hoffmann-La Roche AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Pfau, Andrea

Tel. +49 89 2399-6731



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P31915-WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2015/050127	International filing date (day/month/year) 07.01.2015	Priority date (day/month/year) 10.01.2014
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D233/64		
Applicant F.Hoffmann-La Roche AG		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>8</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 14.10.2015	Date of completion of this report 24.03.2016	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Bareyt, Sébastien Telephone No. +49 89 2399-5828 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2015/050127

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-21 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2015/050127

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 *ter* and 70.2(f)):
- ☐ A top-up search was carried out by this Authority on (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☒ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-5</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-5</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-5</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Reference is made to the following document:

D1 WO 2011/029104 A1 (Univ. Vanderbilt [US]) 10 March 2011

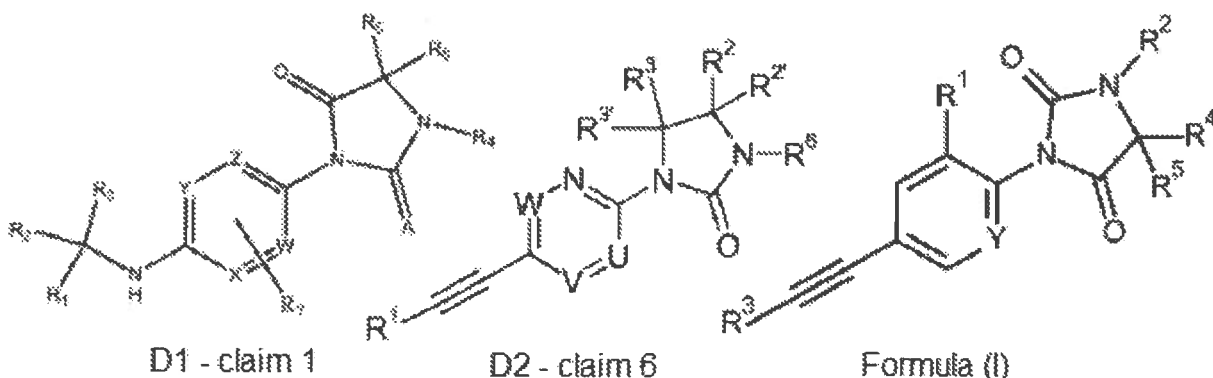
D2 WO 2011/128279 A1 (Hoffmann La Roche [CH]) 20 October 2011

Item 5

1 Amendments

Claim 1 has been restricted to the specific compounds of original claim 5. The remaining depending claims have been adapted accordingly. No subject-matter which extends beyond the content of the application as filed has been introduced.

2 Novelty (Article 33(2) PCT)



D1 discloses mGluR4 modulators (see claim 1 and above on the left) from which the specific compounds of formula I (see above on the right) presently claimed only differ in that the $\text{NHCR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ moiety is replaced by a $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3$.

D2 discloses mGluR4 modulators (see claim 6 and above in the middle) from which the specific compounds of formula I (see above on the right) presently claimed only differ in that a second carbonyl is added in place of R^3/R^3 .

Novelty can be acknowledged.

3 Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D2 is considered to represent the most relevant state of the art. No unambiguous comparative data between the compounds of D2 and those presently claimed has been given in the present application. The structural difference can therefore not be linked to any additional effect or property. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing alternative mGluR4 modulators.

The presently restricted breadth of the claims is now such that it represents a reasonable generalisation of the disclosed examples. However, the modification performed on the compound of D2 to arrive to the presently claimed structure is very small (imi-

dazolin-2-one to imidazolin-2,4-dione). Moreover, D1 indicate that similar imidazolin-2,4-dione are mGluR4 modulators. Investigating for alternative mGluR4 modulators, the skilled person would have foreseen that the dione analogs of the compounds of D2 would have similar mGluR4 modulators activities.

In his letter dated 14-10-2015, the applicant argued that D1 and D2 "are silent about the selected" specific substituents and variables selected for the specific compounds presently claimed. However, even if not specifically selected in D1 and D2 said specific substituents and variables are each seen as an arbitrary selection among the straightforward possibilities (generally disclosed in D1 and/or D2) from which the skilled person would select, without the exercise of inventive skill, in order to provide alternatives.

The compounds/methods of the present application appear to contain no structural feature which would make them inventive. Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of alternative mGluR4 modulators having unexpected properties on the whole claimed scope over those of the closest prior art (D2). In order to show any such improved or unexpected properties vis-à-vis the said prior art any comparative tests must be performed using compounds with the maximum structural similarity. This is necessary to show convincingly that the unexpected effect indeed originates from the distinguishing feature, in the present case the replacement of an imidazolin-2-one by an imidazolin-2,4-dione. In the absence of said comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not.

Item 8

1 Lack of conciseness

New claim 1 refers to a list of specific compounds encompassed by a Markush formula. Such claim is directed to said list of specific compounds. The text following the word "encompassed" does not characterise or limit said compounds further and is therefore disregarded. Therefore, new claim 1 is worded in a manner which does not fulfil the requirement of conciseness as laid out in Article 6 PCT. The text following the word "encompassed" should be deleted.

2 Acknowledge Prior art

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1 is not mentioned in the description, nor is D1 identified therein.

EPO - Munich
82**21. Dez. 2015**Registered / Einschreiben - Case P31915-WO

Europäisches Patentamt
Bob-van-Bentham-Platz 1
80298 München
Germany

Basel, December 17, 2015

POP/BC

Applicant: F. Hoffmann-La Roche AG
Application No.: PCT/EP2015/050127

Case: P31915-WO

This is in response to the Written Opinion of the International Preliminary Examining Authority (PCT Rule 66) dated December 4, 2015 with regard to the above-mentioned PCT application.

The objection for lack of inventive step was maintained because the latest amendments were not allowable.

We therefore attach a new set of claims, based on the set of claims as originally filed. The following amendments have been made:

Claim 1: the specific compounds disclosed in claims 3 and 5 have been inserted at the beginning of claim 1 to make sure that these compound should be protected specifically in the main claim. The term "lower" has been replaced by "C₁₋₇", as defined in the description.

Claims 2, 3, 4 and 5 have been deleted.

Claim 6 has been maintained as new claim 2.

In claims 7, 8 and 9 the specific compounds have been introduced and have been re-numbered into claims 3, 4 and 5.

Representative: Regina Poppe

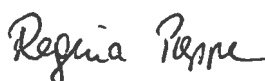
CH-4070 Basel
SwitzerlandTel. +41 61 - 688 7154
Fax +41 61 - 688 1395

Claims 10, 11 and 12 have been removed.

Please find attached a new set of 5 claims, pages 22 – 27, together with claims, highlighting the amendments made.

We now kindly ask you to take the above amendments into consideration.

Representative:



Regina Poppe
(GA 22363)

Enclosures: as mentioned

-22-

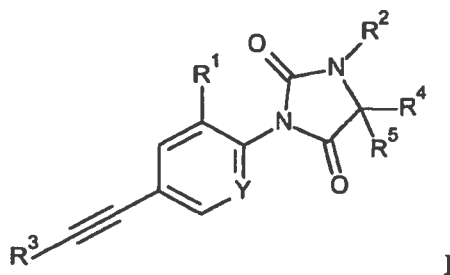
Claims

1. The compounds

3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-imidazolidine-2,4-dione
(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione
3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5,5-dimethyl-1-phenyl-imidazolidine-2,4-dione
1-tert-butyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
1-cyclopropyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-isopropyl-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione
(5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazine-1,3-dione
(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-3a,4-dihydroimidazo[1,5-a]indole-1,3-dione
(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4,5-dihydro-3aH-imidazo[1,5-a]quinoline-1,3-dione
(10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-10,10a-dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinoline-1,3-dione
(5RS,8aRS)-2-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]pyridine-1,3-dione and
(5RS,8aRS)-2-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-5-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]pyridine-1,3-dione
or a pharmaceutically acceptable salt or acid addition salt, a racemic mixture, or its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof,

encompassed by formula I

-23-



wherein

Y is C-R^{1'};

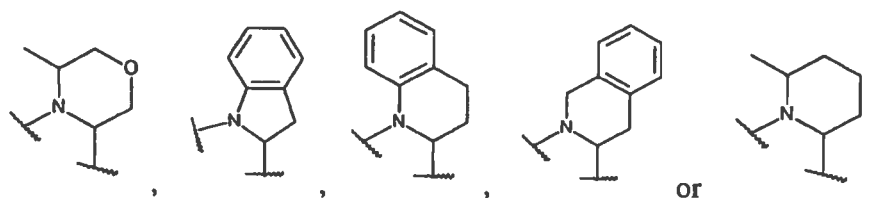
R^{1'} is hydrogen or halogen;

R¹ is hydrogen or halogen;

R² is hydrogen, C₁₋₇-alkyl or phenyl;

R⁴ is hydrogen or C₁₋₇-alkyl;

or R² and R⁴ may form together with the corresponding atoms, to which they are attached the following rings



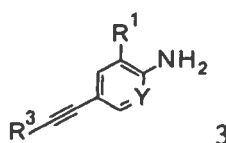
R⁵ is hydrogen or C₁₋₇-alkyl; and if R² and R⁴ form a ring as described above, than R⁵ is hydrogen; or

R⁴ and R⁵ may form together with the C-atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring;

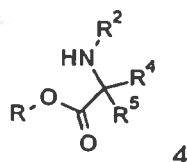
R³ is phenyl or pyridinyl, wherein the N atom in the pyridinyl group may be in different positions;

-24-

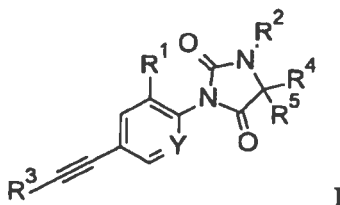
2. The preparation of a compound as defined in claim 1, which process comprises reacting a compound of formula 3



with a compound of formula 4



wherein R is methyl, ethyl or hydrogen, and the other substituents are described above, with triphosgene or carbonyldiimidazole (CDI), in the presence or absence of a base, selected from triethylamine, and in a solvent, selected from toluene or dioxane, to a compound of formula



and, if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

3. The compounds

3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-imidazolidine-2,4-dione

(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5,5-dimethyl-1-phenyl-imidazolidine-2,4-dione

-25-

1-tert-butyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
 1-cyclopropyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
 7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-isopropyl-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione
 (5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazine-1,3-dione
 (3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-3a,4-dihydroimidazo[1,5-a]indole-1,3-dione
 (3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4,5-dihydro-3aH-imidazo[1,5-a]quinoline-1,3-dione
 (10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-10,10a-dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinoline-1,3-dione
 (5RS,8aRS)-2-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]pyridine-1,3-dione and
 (5RS,8aRS)-2-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-5-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]pyridine-1,3-dione

according to claim 1 for use as therapeutically active substances.

4. The compounds

3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-imidazolidine-2,4-dione
 (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione
 3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione
 3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5,5-dimethyl-1-phenyl-imidazolidine-2,4-dione
 1-tert-butyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
 1-cyclopropyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
 7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-isopropyl-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione
 (5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazine-1,3-dione
 (3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-3a,4-dihydroimidazo[1,5-a]indole-1,3-dione
 (3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4,5-dihydro-3aH-imidazo[1,5-a]quinoline-

-26-

1,3-dione

(10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-10,10a-dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinoline-1,3-dione

(5RS,8aRS)-2-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]pyridine-1,3-dione and

(5RS,8aRS)-2-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-5-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]pyridine-1,3-dione

according to claim 1 for use in the treatment of Parkinson's disease, anxiety, emesis, obsessive compulsive disorder, autism, neuroprotection, cancer, depression, schizophrenia and diabetes type 2.

5. A pharmaceutical composition comprising a compound

3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-imidazolidine-2,4-dione

(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-1-isopropyl-5,5-dimethyl-imidazolidine-2,4-dione

3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5,5-dimethyl-1-phenyl-imidazolidine-2,4-dione

1-tert-butyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione

1-cyclopropyl-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione

7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-isopropyl-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione

(5RS,8aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-5,6,8,8a-tetrahydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazine-1,3-dione

(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-3a,4-dihydroimidazo[1,5-a]indole-1,3-dione

(3aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-4,5-dihydro-3aH-imidazo[1,5-a]quinoline-1,3-dione

(10aRS)-2-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-10,10a-dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinoline-1,3-dione

(5RS,8aRS)-2-[2-chloro-4-(2-phenylethynyl)phenyl]-5-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-5H-

-27-

imidazo[1,5-a]pyridine-1,3-dione and
(5RS,8aRS)-2-[2-chloro-6-fluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]phenyl]-5-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-
5H-imidazo[1,5-a]pyridine-1,3-dione

as claimed in claim 1 and pharmaceutically acceptable excipients.



(51) International Patent Classification:

C07D 233/64 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2015/050127

(22) International Filing Date:

7 January 2015 (07.01.2015)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

14150700.4 10 January 2014 (10.01.2014) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).(71) Applicant (for US only): **HOFFMANN-LA ROCHE INC.** [US/US]; Great Notch, 150 Clove Road, 8th Floor, Little Falls, NJ 07424 (US).

(72) Inventors: **BIEMANS, Barbara**; Riehenstrasse 183, CH-4058 Basel (CH). **GUBA, Wolfgang**; Am Ruettacker 3, 79379 Muellheim (DE). **JAESCHKE, Georg**; Lerchenstrasse 76, CH-4059 Basel (CH). **RICCI, Antonio**; Hauptstrasse 54, CH-4127 Birsfelden (CH). **RUEHER, Daniel**; 14 rue des Fleurs, F-68480 Raedersdorf (FR). **VIEIRA, Eric**; Lindenstrasse 9, CH-4402 Frenkendorf (CH).

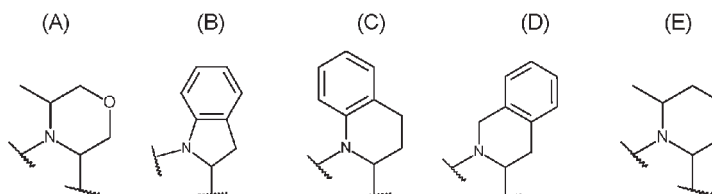
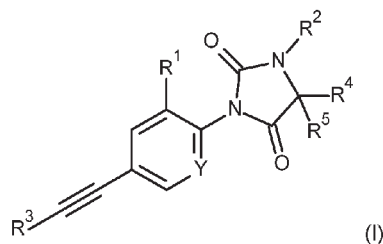
(74) Agent: **POPPE, Regina**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Continued on next page]

(54) Title: ETHYNYL-IMIDAZOLIN-2,4-DIONE DERIVATIVES AS MGLUR4 MODULATORS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein Y is C-R¹; R¹ is hydrogen or halogen; R¹ is hydrogen or halogen; R² is hydrogen, lower alkyl or phenyl; R⁴ is hydrogen or lower alkyl; or R² and R⁴ may form together with the corresponding atoms, to which they are attached the following rings: (A), (B), (C), (D) or (E); R⁵ is hydrogen or lower alkyl; and if R² and R⁴ form a ring as described above, then R⁵ is hydrogen; or R⁴ and R⁵ may form together with the C-atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring; R³ is phenyl or pyridinyl, wherein the N atom in the pyridinyl group may be in different positions; or to a pharmaceutically acceptable salt or acid addition salt, to a racemic mixture, or to its corresponding enantiomer and/or optical isomer and/or stereoisomer thereof. The compounds may be used for the treatment of Parkinson's disease, anxiety, emesis, obsessive compulsive disorder, autism, neuroprotection, cancer, depression and diabetes type 2.



LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, **Published:**

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, — *with international search report (Art. 21(3))*
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

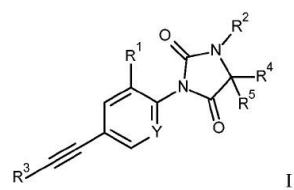
Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 233/64	
(22) Fecha de solicitud: 29-04-16		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 14150700.4	(32) Fecha 10-01-14	(33) País EP
		(72) Inventor(es): BIEMANS, Barbara; GUBA, Wolfgang; JAESCHKE, Georg; RICCI, Antonio; RUEHER, Daniel y VIEIRA, Eric.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 10-08-16	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 16-07-15	
	Fecha de presentación de la solicitud: 07-01-15	No. publicación: WO 2015/104271 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2015/050127		
54) Titulo:			
“DERIVADOS DE ETINIL-IMIDAZOLIN-2,4-DIONA COMO MODULADORES MGLUR4”			

Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

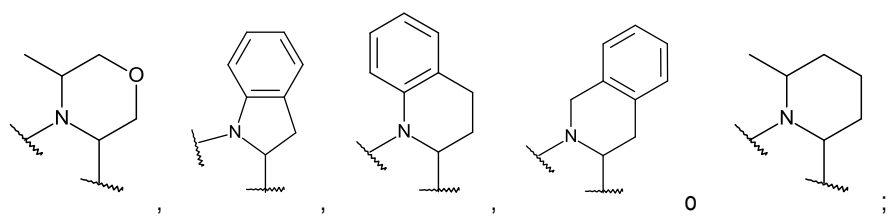
Y es C-R1',
R1' es hidrógeno o halógeno,

R1 es hidrógeno o halógeno,

R2 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo,

R4 es hidrógeno o alquilo inferior,

o R2 y R4 pueden formar conjuntamente con los átomos correspondientes, a los que se encuentran unidos, los anillos siguientes:



R5 es hidrógeno o alquilo inferior, y en el caso de que R2 y R4 formen un anillo tal como se ha indicado anteriormente, R5 es hidrógeno, o

R4 y R5 pueden formar, conjuntamente con el átomo de C al que se encuentran unidos, un anillo heterocicloalquilo, R3 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede encontrarse en posiciones diferentes, o a una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o a su enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero correspondiente de los mismos. Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la ansiedad, la emesis, el trastorno obsesivo-compulsivo, el autismo, la neuroprotección, el cáncer, la depresión y la diabetes de tipo 2.

Sector: Química, Compuestos Heterocíclicos

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

ZONA SET - 3 P 12:12

Pana Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

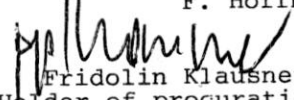
Dado y firmado

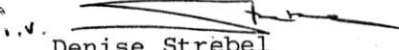
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

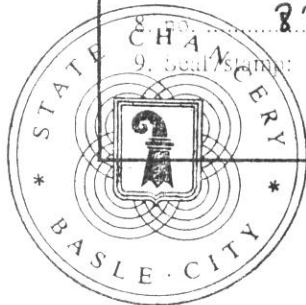
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

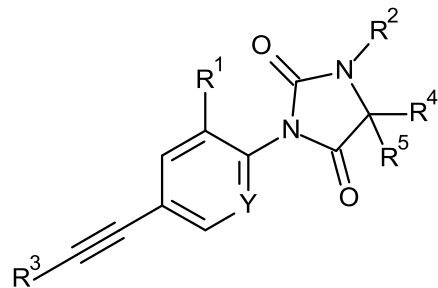
10. Signature: R



**DERIVADOS DE ETINIL-IMIDAZOLIN-2,4-DIONA COMO MODULADORES
MGLUR4**

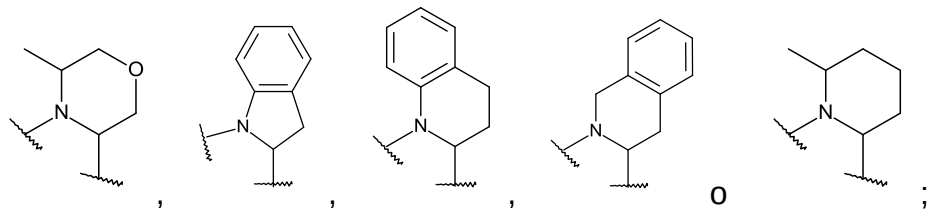
RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

- Y es C-R^{1'},
R^{1'} es hidrógeno o halógeno,
- R¹ es hidrógeno o halógeno,
- R² es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo,
- R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior,
o R² y R⁴ pueden formar conjuntamente con los átomos correspondientes, a los que se encuentran unidos,
los anillos siguientes:



- R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior, y en el caso de que R² y R⁴ formen un anillo tal como se ha indicado anteriormente, R⁵ es hidrógeno, o
- R⁴ y R⁵ pueden formar, conjuntamente con el átomo de C al que se encuentran unidos, un anillo heterocicloalquilo,
- R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede encontrarse en posiciones diferentes,
- o a una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o a su enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero correspondiente de los mismos.
- Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la ansiedad, la emesis, el trastorno obsesivo-compulsivo, el autismo, la neuroprotección, el cáncer, la depresión y la diabetes de tipo 2.

SECTOR: Química, Compuestos Heterocíclicos.

Figura 1

