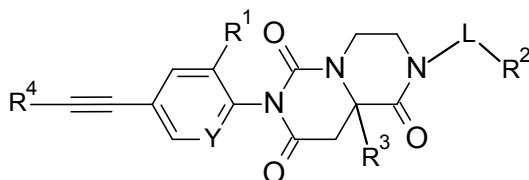


COMPUESTOS DERIVADOS DE (9ARS)-7-(ETINIL)FENIL-4,9-DIHIDRO-3H-PIRAZINO[1,2-C]PIRIMIDINA-1,6,8-TRIONA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



donde

R¹ es hidrógeno, F o Cl;

L es un enlace o alquileo inferior;

R² es -(CH₂)_nO-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, -(CH₂)_nC(O)O-alquilo inferior, fenilo sustituido por alquilo inferior o halógeno, o es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, =O, benciloxi, cicloalcoxi, hidroxilo, ciano, alquilo inferior sustituido por halógeno, o por -(CH₂)_nO-alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior o -(CH₂)_nO-alquilo inferior;

R⁴ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido por F;

Y es CF o CCl;

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

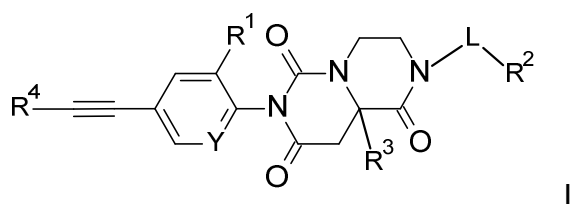
Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ansiedad, emesis, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y la diabetes tipo 2.

Sector: Ciencias médicas y farmacéuticas.

COMPUESTOS DERIVADOS DE (9ARS)-7-(ETINIL)FENIL-4,9-DIHIDRO-3H-PIRAZINO[1,2-C]PIRIMIDINA-1,6,8-TRIONA

Descripción

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



donde

R¹ es hidrógeno, F o Cl;

L es un enlace o alquileo inferior;

R² es -(CH₂)_nO-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, -(CH₂)_nC(O)O-alquilo inferior, fenilo sustituido por alquilo inferior o halógeno, o es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, =O, benciloxi, cicloalcoxi, hidroxilo, ciano, alquilo inferior sustituido por halógeno, o por -(CH₂)_nO-alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior o -(CH₂)_nO-alquilo inferior;

R⁴ es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido por F;

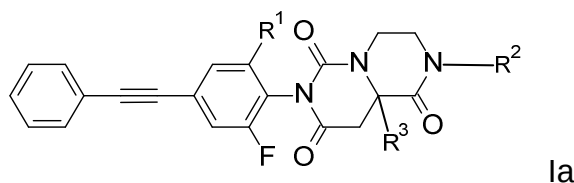
Y es CF o CCl;

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

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

El receptor metabotrópico de glutamato 4 es una proteína que en los humanos está codificada por el gen GRM4.

Junto con GRM6, GRM7 y GRM8 pertenece al grupo III de la familia de receptores metabotrópicos de glutamato, y se acopla negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína Gai/o. Se expresa principalmente en los



R^1 es F o Cl;

R^2 es $-(CH_2)_nO$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(CH_2)_nC(O)O$ -alquilo inferior,

n es 1, 2 o 3;

R^3 hidrógeno, alquilo inferior o $-(CH_2)_nO$ -alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable o sal de adición ácida, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómeros de los mismos,

por ejemplo los siguientes compuestos:

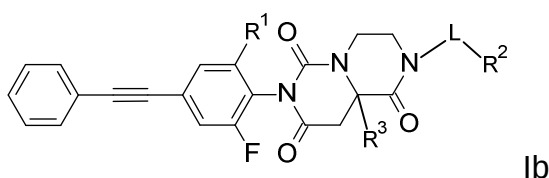
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-metoxietil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3-metoxipropil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona o

4-[(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-2-il]butanoato de etilo.

Un objeto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula Ib



donde

R^1 es F o Cl;

L es alquileno inferior;

R^2 es fenilo sustituido por alquilo inferior o por halógeno;

R^3 hidrógeno, alquilo inferior o $-(CH_2)_nO$ -alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

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

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(m-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(p-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(o-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-2-[(2-clorofenil)metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

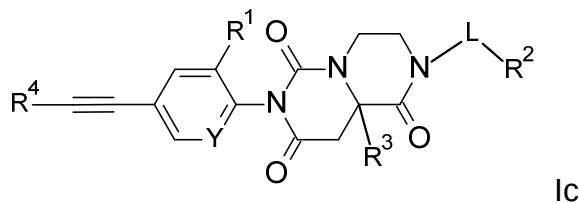
(9aRS)-2-[(3-clorofenil)metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(2-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(3-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona o

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(4-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona.

Una forma de realización adicional de la invención son compuestos de fórmula Ic



donde

R¹ es hidrógeno, F o Cl;

L es un enlace o alquileo inferior;

R² es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, =O, benciloxi, cicloalcoxi, hidroxilo, ciano, alquilo inferior sustituido por halógeno, o por -(CH₂)_nO-alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior o -(CH₂)_nO-alquilo inferior;

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido por F;

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DERIVADOS DE (9ARS)-7-(ETINIL)FENIL-4,9-DIHIDRO-3H-PIRAZINO[1,2-C]PIRIMIDINA-1,6,8-TRIONA".-Clase C07D 471/04.-Expediente número NC2017/0011010.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 23 de agosto del 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° 10272 en relación con la prioridad reclamada para la presente solicitud, el sustento del Capítulo Reivindicatorio, el Título y la Novedad de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO.

En primer lugar, el examinador afirma que el título es general y ambiguo con respecto al alcance de la solicitud, por lo que se recomienda modificarlo.

En este sentido y considerando la recomendación del examinador, me permito señalar que es deseo del solicitante cambiar el título de la presente solicitud al siguiente:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE (9ARS)-7-(ETINIL)FENIL-4,9-DIHIDRO-3H-PIRAZINO[1,2-C]PIRIMIDINA-1,6,8-TRIONA"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera precisa el objeto de la invención, resaltando las características técnicas esenciales de la invención. Por consiguiente, la anterior modificación supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. DESCRIPCIÓN Y RESUMEN.

Adicionalmente, me permito indicar que es deseo del solicitante realizar una modificación sobre la descripción y el resumen de la presente solicitud, los cuales adjunto con el presente memorial, con el propósito de corregir un error en la traducción de los mismos.

Dicha modificación no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud originalmente presentada y cuenta con pleno sustento en la solicitud equivalente presentada en fase internacional. Dicha modificación consiste en la corrección de la expresión “ $-(CH_2)_n$ -alquilo inferior” por “ $-(CH_2)_n$ **O**-alquilo inferior” en las definiciones de los sustituyentes R^2 y R^3 en las páginas 1, 6 y 7 de la descripción y en el resumen de la solicitud.

5. ANÁLISIS DE LA PRIORIDAD.

Al respecto de la prioridad reclamada por la presente solicitud, el examinador aclara que ésta no es aceptada toda vez que la característica “ R^2 es $(CH_2)_n$ -alquilo”, divulgada por la presente solicitud, no se encuentra en la solicitud sobre la cual se reclama prioridad. En cambio, dicha prioridad refiere que “ R^2 es $(CH_2)_n$ **O**-alquilo”.

Con base en esta observación, amablemente me permito aclarar que dicha discrepancia se debe a un error de traducción. En este sentido, me permito referirme a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, el resumen y la descripción de la presente solicitud, en donde la característica “ R^2 es $(CH_2)_n$ -alquilo...” ha sido reemplazada por “ R^2 es $(CH_2)_n$ **O**-alquilo...” tal como se presentó en la solicitud en fase internacional.

De acuerdo a lo anterior, el contenido técnico de la presente solicitud sí correspondería con el de la prioridad invocada, por lo que amablemente solicito que se tenga en cuenta la fecha de presentación de dicha prioridad para la búsqueda del estado de la técnica previo.

6. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

6.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Por otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dicha modificación concuerda con las modificaciones realizadas en la descripción y el resumen de la solicitud y consiste en el reemplazo de la expresión “ $-(CH_2)_n$ -alquilo inferior” por “ $-(CH_2)_n$ **O**-alquilo inferior” definida para los sustituyentes R^2 y R^3 en las **reivindicaciones 1, 2, 4 y 6** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la cual cuenta con sustento en la solicitud presentada en fase internacional, así como en los ejemplos 79 y 80 de la descripción, entre otros.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa compuestos derivados de (9aRS)-7-(etinil)fenil-4,9-dihidro-3Hpirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

6.2. Sustento del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto al sustento del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma que la reivindicación 1 no está sustentada porque hace referencia a que “ R^2 es $(CH_2)_n$ *n*-alquilo”, y en la descripción solamente se hace referencia a que R^2 sea $(CH_2)_n$ -O-alquilo, por lo que se sugiere realizar la respectiva aclaración.

Con base en lo anterior, atentamente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en el cual la expresión señalada ha sido reemplazada por $(CH_2)_n$ **O**-alquilo inferior, tal como se encuentra divulgado en la solicitud en fase internacional.

Con base en esto, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones de sustento del Señor Examinador. Asimismo el capítulo reivindicatorio modificado cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar, y por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. NOVEDAD.

Finalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1, así como sus dependientes 2 a 5, carecen de novedad con respecto a las enseñanzas del documento **D1 (NC2016/0000624)**.

En conexión con el señalamiento anterior, me permito aclarar que los compuestos derivados de (9aRS)-7-(etinil)fenil-4,9-dihidro-3Hpirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona divulgados por la presente solicitud son completamente novedosos a la luz del documento citado.

Es así como, contrario a lo afirmado por el examinador, me permito señalar que el documento D1 no divulga todas las características técnicas esenciales de los compuestos de la presente invención.

Específicamente, el documento D1 divulga que el sustituyente R en la fórmula (IB-2), el cual se encuentra en una posición equivalente al sustituyente L-R² de compuesto de fórmula I de la invención, puede ser alquilo inferior, hidrógeno, fenilo o bencilo. Sin embargo, y tal como lo mencioné en el punto 5 del presente memorial, el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, de tal forma que ahora R² puede ser (CH₂)_nO-alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH₂)_nC(O)O-alquilo inferior, fenilo sustituido con alquilo inferior o halógeno, o un grupo heteroarillo de 5 o 6 miembros.

En este sentido, y teniendo en cuenta las observaciones del examinador, la presente invención no divulga que el sustituyente R² pueda ser alquilo inferior, tal como lo puede presentar el compuesto de fórmula (IB-2) de D1, y por tanto, el compuesto de fórmula I de la presente invención y el compuesto de fórmula (IB-2) de D1 son diferentes.

En conclusión, y con base en lo anteriormente señalado, atentamente me permito afirmar que **no sería correcto afirmar que el documento D1 divulga todas y cada una de las características técnicas esenciales del compuesto de fórmula I del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial, por lo que solicito amablemente que las reivindicaciones de dicho capítulo sean consideradas novedosas.**

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento citado, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

8. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados de (9aRS)-7-(etinil)fenil-4,9-dihidro-3Hpirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos derivados de (9aRS)-7-(etinil)fenil-4,9-dihidro-3Hpirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona, que son objeto de la solicitud en estudio son novedosos y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- ✓ Copia de las páginas **89 a 97** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **8 reivindicaciones**.
- ✓ Copia de las páginas **1, 6 y 7** de la descripción, las cuales fueron modificadas tal y como se indicó en el presente memorial.
- ✓ Copia del resumen modificado.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



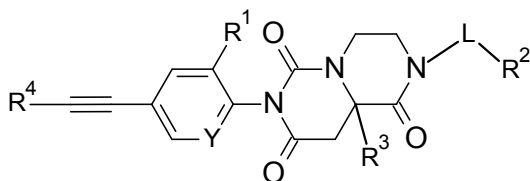
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



donde

R^1 es hidrógeno, F o Cl;

L es un enlace o alquileo inferior;

R^2 es $-(CH_2)_nO$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_nC(O)O$ -alquilo inferior, fenilo sustituido por alquilo inferior o halógeno, o es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo, que están no sustituidos o sustituidos por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, $=O$, benciloxi, cicloalcoxi, hidroxilo, ciano, alquilo inferior sustituido por halógeno, o por

$-(CH_2)_nO$ -alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

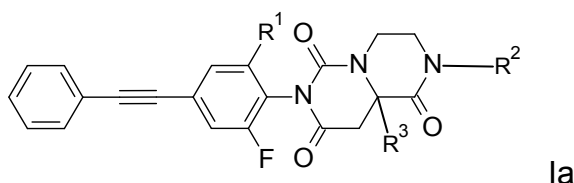
R^3 es hidrógeno, alquilo inferior o $-(CH_2)_nO$ -alquilo inferior;

R^4 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, no sustituido o sustituido por F;

Y es CF o CCl;

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

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



en donde

R^1 es F o Cl;

R^2 es $-(CH_2)_nO$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(CH_2)_nC(O)O$ -alquilo inferior,

n es 1, 2 o 3;

R^3 hidrógeno, alquilo inferior o $-(CH_2)_nO$ -alquilo inferior;

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

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

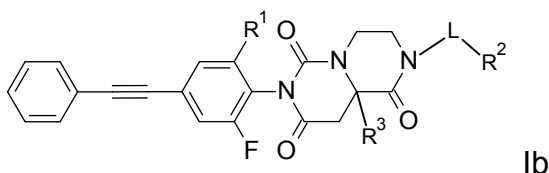
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-metoxietil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3-metoxipropil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona o

4-[(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-2-il]butanoato de etilo.

4. Un compuesto de fórmula Ib según la reivindicación 1



donde

R¹ es F o Cl;

L es alquileo inferior;

R² es fenilo sustituido por alquilo inferior o por halógeno;

R³ hidrógeno, alquilo inferior o -(CH₂)_nO-alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

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

5. Un compuesto de fórmula Ib de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 4, en el que los compuestos son

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(m-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(p-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(o-tolilmetil)-4,9-dihidro-

3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-2-[(2-clorofenil)metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

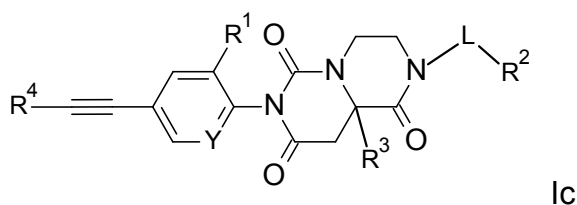
(9aRS)-2-[(3-clorofenil)metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(2-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(3-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona o

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(4-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona.

6. Un compuesto de fórmula Ic de acuerdo con la reivindicación 1



donde

R¹ es hidrógeno, F o Cl;

L es un enlace o alquileo inferior;

R² es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo, que están no sustituidos o sustituidos por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, =O, benciloxi, cicloalcoxi, hidroxilo, ciano, alquilo inferior sustituido por halógeno, o por

-(CH₂)_nO-alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior o -(CH₂)_nO-alquilo inferior;

R⁴ es fenilo, no sustituido o sustituido por F;

Y es CF o CCl;

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

7. Un compuesto de fórmula Ic de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 6, en el que los compuestos son

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3-piridil)-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-pirimidin-4-il-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-piridil)-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(6-metil-2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metil-4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-9a-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)tetrahidro-1H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metil-3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metil-3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(6-metil-3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3,5-dimetil-4-piridil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-2-(2-cloro-4-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-2-(2-cloro-4-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-
 dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-2-(6-cloro-3-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-
 dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-2-(6-cloro-3-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-
 dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(6-metoxi-3-piridil)-9a-metil-4,9-
 dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(6-metoxi-3-piridil)-9a-metil-4,9-
 dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)-4,9-
 dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirimidin-2-il-4,9-dihidro-
 3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirimidin-4-il-4,9-dihidro-
 3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H-
 pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirimidin-5-il-4,9-dihidro-
 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-9a-metil-
 4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirimidin-4-il)-4,9-
 dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirimidin-4-il)-4,9-
 dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-
 pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-
 pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(6-metilpirazin-2-il)-4,9-
 dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(6-metilpirimidin-4-il)-4,9-
 dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metilpirimidin-4-il)-4,9-
 dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-2-(2-terc-butoxipirimidin-5-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS o 9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-etoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-2-(2-benciloxipirimidin-5-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-2-[2-(ciclopropoxi)pirimidin-5-il]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(5-metoxipirazin-2-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-2-(5-benciloxipirazin-2-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-piridazin-3-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(6-metilpiridazin-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-piridazin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-tiazol-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metiltiazol-2-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-metiltiazol-2-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

2-[(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-

3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-2-il]tiazol-4-carbonitrilo
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[4-(trifluorometil)tiazol-2-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[5-(trifluorometil)tiazol-2-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilimidazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1,2-dimetilimidazol-4-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1-etilpirazol-4-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1-isopropilpirazol-4-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[1-(3-metoxipropil)pirazol-4-il]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona
 (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(pirimidin-4-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[(2-metilpirazol-3-il)metil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-imidazol-1-iletil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(2-metilimidazol-1-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(2-metilpirazol-3-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(1-metilpirazol-4-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(1-metilpirazol-4-il)-

4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

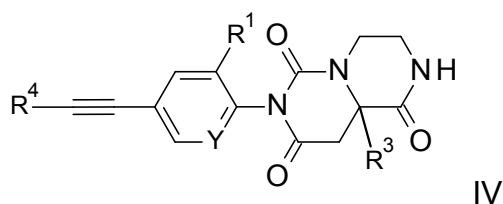
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2-pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona o

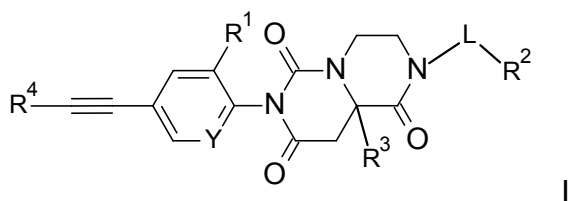
(9aS)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona.

8. La preparación de un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



el cual está disuelto en dioxano, con un compuesto de fórmula BrLR^2 , Cs_2CO_3 , acetato de paladio (II) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno [Xantphos®] a temperatura ambiente, a un compuesto de fórmula I



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