

(11) Número de Publicação: **PT 2167502 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 487/08 (2011.01) **C07D 413/04** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2008.06.05**

(30) Prioridade(s): **2007.06.07 US 942553 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.03.31**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.09.19**
227/2012

(73) Titular(es):

ASTRAZENECA AB
151 85 SÖDERTÄLJE

SE

(72) Inventor(es):

JOSHUA CLAYTON
IAN EGLE
JAMES EMPFIELD
JAMES FOLMER
METHVIN ISAAC

CA

CA

US

US

CA

(74) Mandatário:
ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE OXADIAZOLE E SUA UTILIZAÇÃO COMO POTENCIADORES DO RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO - 842**

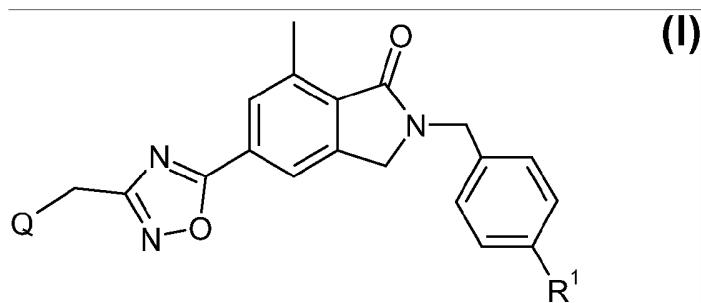
(57) Resumo:

COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE R1 E Q SÃO COMO DESCritos NA DESCRIÇÃO, SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO-OS E MÉTODOS PARA UTILIZAR OS MESMOS.

RESUMO

**"DERIVADOS DE OXADIAZOLE E SUA UTILIZAÇÃO COMO POTENCIADORES DO
RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO - 842"**

Compostos de Fórmula (I) em que R¹ e Q são como descritos na descrição, sais farmaceuticamente aceitáveis, métodos de preparação, composições farmacêuticas contendo-os e métodos para utilizar os mesmos.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE OXADIAZOLE E SUA UTILIZAÇÃO COMO POTENCIADORES DO RECEPTOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO - 842"

ANTECEDENTES

A presente invenção refere-se a novos compostos que funcionam como potenciadores de receptores de glutamato, métodos para a sua preparação, composições farmacêuticas contendo os mesmos e sua utilização em terapia.

Os receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) constituem uma família de receptores acoplados à proteína de ligação a GTP (proteína G) que são activados por glutamato e têm papéis importantes na actividade sináptica no sistema nervoso central, incluindo plasticidade neural, desenvolvimento neuronal e neurodegeneração.

A activação de mGluR em neurónios de mamífero intactos provoca uma ou mais das seguintes respostas: activação de fosfolipase C; incrementos na hidrólise de fosfatidilinositol (PI); libertação de cálcio intracelular; activação da fosfolipase D; activação ou inibição de adenil ciclase; aumentos ou diminuições na formação de adenosina monofosfato cíclica (cAMP); activação da guanilil ciclase; aumentos na formação de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP); activação de fosfolipase A₂; aumentos na libertação de ácido araquidónico; e aumentos ou reduções na actividade de canais de iões dependentes de voltagem e de ligando (Schoepp et al., 1993, Trends

Pharmacol. Sci., 14:13; Schoepp, 1994, *Neurochem. Int.*, 24:439; Pin et al., 1995, *Neuropharmacology* 34:1; Bordi & Ugolini, 1999, *Prog. Neurobiol.* 59:55).

Foram identificados oito subtipos de mGluR, os quais estão divididos em três grupos com base na semelhança da sequência primária, vias de transdução de sinal e perfil farmacológico. O grupo I inclui mGluR1 e mGluR5, que activam a fosfolipase C e a geração de um sinal de cálcio intracelular. O Grupo II (mGluR2 e mGluR3) e Grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8) de mGluR medeiam uma inibição da actividade de adenilil ciclase e níveis de AMP cíclico. Para uma revisão, ver Pin et al., 1999, *Eur. J. Pharmacol.*, 375:277-294.

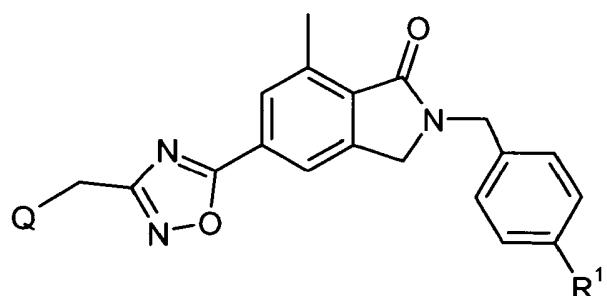
A actividade de receptores da família mGluR está associada a vários processos normais no CNS de mamíferos e são alvos importantes para compostos para o tratamento de uma variedade de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. A activação de mGluR é necessária para a indução da potenciação a longo prazo do hipocampo e depressão a longo prazo do cerebelo (Bashir et al., 1993, *Nature*, 363:347; Bortolotto et al., 1994, *Nature*, 368:740; Aiba et al., 1994, *Cell*, 79:365; Aiba et al., 1994, *Cell*, 79:377). Também tem sido demonstrado um papel para a activação de mGluR em nocicepção e analgesia (Meller et al., 1993, *Neuroreport*, 4: 879; Bordi & Ugolini, 1999, *Brain Res.*, 871:223). Além disso, tem sido sugerido que a activação de mGluR desempenha um papel modulador numa variedade de outros processos normais, incluindo transmissão sináptica, desenvolvimento neuronal, morte neuronal apoptótica, plasticidade sináptica, aprendizagem espacial, memória olfactiva, controlo central de actividade cardíaca, vigília, controlo motor e controlo do reflexo vestibulo-ocular (Nakanishi, 1994, *Neuron*, 13:1031; Pin

et al., 1995, *Neuropharmacology*, *supra*; Knopfel *et al.*, 1995, *J. Med. Chem.*, 38:1417).

Os recentes avanços na elucidação dos papéis neurofisiológicos dos mGluR estabeleceram estes receptores como alvos farmacológicos promissores na terapia de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, agudos e crónicos, e distúrbios de dor crónicos e agudos. Devido à importância fisiológica e patofisiológica dos mGluR, existe uma necessidade de novos fármacos e compostos que possam modular a função de mGluR.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

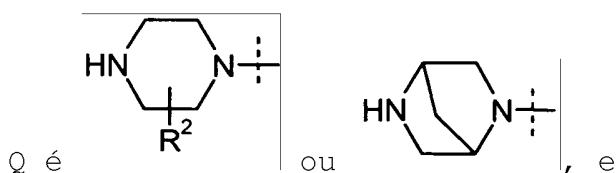
A requerente identificou uma classe de compostos que modulam a função de mGluR. Num aspecto, a invenção proporciona compostos de Fórmula I, ou um seu sal, hidrato, solvato, isómero óptico farmaceuticamente aceitável, ou sua combinação:



Fórmula I

em que

R¹ é halo ou haloalcoxiloC₁₋₃;



R^2 é hidrogénio ou alquilo C_{1-3} , ou um seu sal, hidrato, solvato, isómero óptico farmaceuticamente aceitável, ou sua combinação.

A invenção também proporciona processos para a preparação de compostos de Fórmula I.

A invenção proporciona ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a Fórmula I, em conjunto com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável; também é descrito um método para o tratamento ou prevenção de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados a disfunção de glutamato num animal necessitado do referido tratamento. O método compreende o passo de administração ao animal de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou de uma composição farmacêutica compreendendo uma tal quantidade.

A invenção também proporciona a utilização de um composto de acordo com a Fórmula I ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para o tratamento dos estados aqui mencionados.

Além disso, a invenção proporciona um composto de Fórmula I, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, para utilização em terapia.

Os compostos aqui descritos exibem actividade como moduladores de receptores de glutamato metabotrópicos e, mais particularmente, exibem actividade como potenciadores do receptor mGluR2. Está contemplado que os compostos sejam úteis em terapia como fármacos, em particular, para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados a disfunção de glutamato.

Definições

Excepto se descrito de outro modo nesta descrição, a nomenclatura utilizada nesta descrição segue, geralmente, os exemplos e regras estabelecidos em *Nomenclature of Organic Chemistry*, Secções A, B, C, D, E, F e H, Pergamon Press, Oxford, 1979. Opcionalmente, um nome de um composto pode ser gerado utilizando um programa de nomenclatura química: ACD/ChemSketch, Versão 5.09/Setembro de 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada.

O termo “alquiloC₁₋₃”, como aqui utilizado, significa um radical hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, tendo de um a três átomos de carbono e inclui metilo, etilo, propilo, isopropilo e ciclopropilo.

O termo “haloalcoxiloC₁₋₃”, como aqui utilizado, significa um grupo alcoxilo de cadeia linear ou ramificada, tendo de um a três átomos de carbono e, pelo menos, um substituinte halo e inclui fluorometoxilo, trifluorometoxilo, fluoroetoxilo, trifluoropropoxilo, fluoroisopropoxilo, e semelhantes.

O termo "halo", como aqui utilizado, significa halogéneo e inclui flúor, cloro, bromo, iodo, em ambas as formas radioactiva e não radioactiva.

O símbolo Δ , quando aqui utilizado, significa aquecimento ou a aplicação de calor.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" significa um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base que seja compatível com a administração a doentes.

Um "sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável" é qualquer sal de adição de ácido, orgânico ou inorgânico, não tóxico, de um composto representado pela Fórmula I. Ácidos inorgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e sais metálicos de ácido, tais como monohidrogeno-ortofosfato de sódio e hidrogenossulfato de potássio. Ácidos orgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem os ácidos mono-, di- e tri-carboxílicos. Exemplos de tais ácidos são, por exemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzóico, hidroxibenzóico, fenilacético, cinâmico, salicílico, 2-fenoxibenzóico, p-toluenossulfónico e outros ácidos sulfónicos, tais como ácido metanossulfónico e ácido 2-hidroxietanossulfónico. Onde quimicamente exequível, os sais mono- ou di-ácidos podem ser formados e tais sais podem existir na forma hidratada, solvatada ou substancialmente anidra. Em geral, os sais de adição de ácido destes compostos são mais solúveis em água e em diversos solventes orgânicos hidrófilos e apresentam geralmente pontos de fusão mais elevados, em comparação com as suas formas de base

livre. Podem ser utilizados outros sais não farmaceuticamente aceitáveis, e. g., oxalatos, por exemplo, no isolamento de compostos de Fórmula I para utilização laboratorial ou para subsequente conversão num sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

“Solvato” significa um composto de Fórmula I ou o sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I, em que as moléculas de um solvente adequado estão incorporadas numa rede cristalina. Um solvente adequado é fisiologicamente tolerável na dosagem administrada como o solvato. Exemplos de solventes adequados são etanol, água e semelhantes. Quando a água é o solvente, a molécula é referida como um hidrato.

O termo “estereoisómeros” é um termo geral para todos os isómeros das moléculas individuais que diferem apenas na orientação dos seus átomos no espaço. Inclui isómeros de imagem no espelho (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compostos com mais do que um centro quiral que não são imagens no espelho um do outro (diastereoisómeros).

O termo “tratar” ou “tratamento” significa aliviar sintomas, eliminar a causa dos sintomas numa base temporária ou permanente, ou prevenir ou retardar o aparecimento de sintomas do distúrbio ou condição referidos.

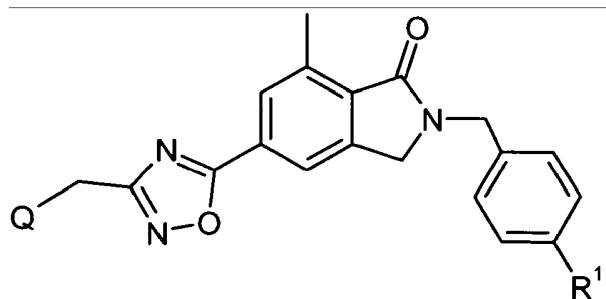
O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade do composto que é eficaz no tratamento do distúrbio ou estado referidos.

O termo “veículo farmaceuticamente aceitável” significa um solvente, dispersante, excipiente, adjuvante ou outro material

não tóxico, que é misturado com o ingrediente activo de modo a permitir a formação de uma composição farmacêutica, i. e., uma forma de dosagem capaz de administração ao doente. Um exemplo de um tal veículo é um óleo farmaceuticamente aceitável, tipicamente utilizado para administração parentérica.

Compostos

Os compostos descritos obedecem geralmente à Fórmula I:

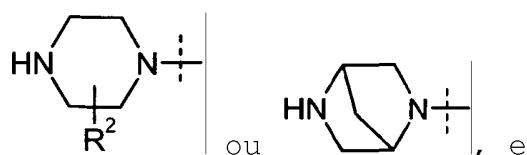


Fórmula I

em que

R¹ é halo ou haloalcoxiloC₁₋₃;

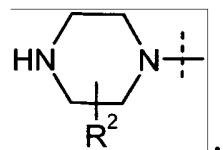
Q é



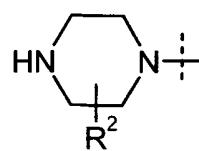
R² é hidrogénio ou alquiloC₁₋₃, ou um seu sal, hidrato, solvato, isómero óptico farmaceuticamente aceitável, ou sua combinação.

Numa forma de realização em particular, R^1 é cloro ou trifluorometoxilo.

Noutra forma de realização, R^1 é trifluorometoxilo.

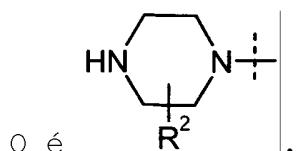


Ainda noutra forma de realização, Q é

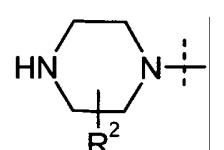


Ainda noutra forma de realização, Q é em que R^2 é H.

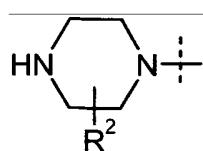
Noutra forma de realização, R^1 é cloro ou trifluorometoxilo,



Ainda noutra forma de realização, R^1 é trifluorometoxilo e Q é

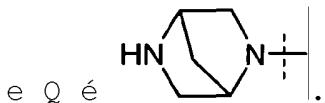


Ainda noutra forma de realização, R^1 é cloro ou trifluorometoxilo e Q é



em que R^2 é H.

Noutra forma de realização, R¹ é cloro ou trifluorometoxilo



Um sal, hidrato, solvato, isómero óptico farmaceuticamente aceitável ou sua combinação, de cada uma das formas de realização referidas, está contemplado como estando no âmbito da invenção.

Entender-se-á pelos especialistas na técnica que, quando os compostos da presente invenção contêm um ou mais centros quirais, os compostos da invenção podem existir e ser isolados nas formas enantiomérica ou diastereoisomérica, ou como uma mistura racémica. A presente invenção inclui quaisquer enantiómeros, diastereoisómeros, racematos ou suas misturas de um composto de Fórmula I. As formas opticamente activas dos compostos da invenção podem ser preparadas, por exemplo, por separação cromatográfica quiral de um racemato, por síntese a partir de materiais de partida opticamente activos ou por síntese assimétrica com base nos processos descritos a seguir.

Entender-se-á também, pelos especialistas na técnica, que determinados compostos da presente invenção podem existir em formas solvatadas, por exemplo, hidratadas, bem como não solvatadas. Entender-se-á ainda que a presente invenção abrange todas essas formas solvatadas dos compostos de Fórmula I.

No âmbito da invenção também estão os sais dos compostos de Fórmula I. Em geral, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são obtidos utilizando procedimentos padrão bem conhecidos na técnica.

Numa forma de realização da presente invenção, o composto de Fórmula I pode ser convertido num seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, em particular, um sal de adição de ácido, tais como um cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, metanossulfonato ou *p*-toluenossulfonato.

Processos de Preparação

Os compostos de acordo com a Fórmula I podem ser preparados por vários processos sintéticos, como aqui ilustrado. A escolha das características estruturais e/ou substituintes em particular podem, assim, influenciar a selecção de um processo relativamente a outro.

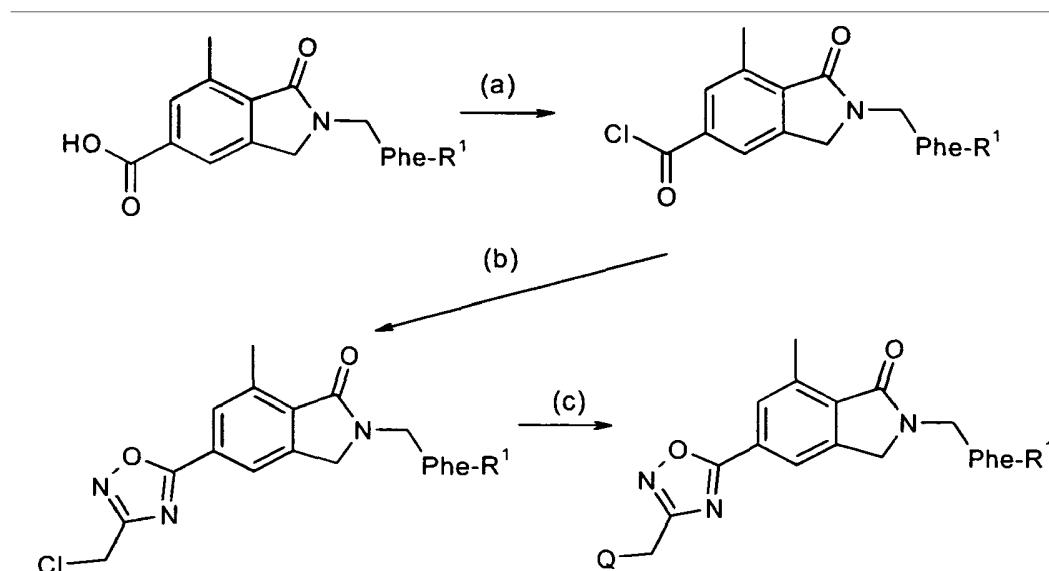
Dentro destas linhas gerais, os processos aqui descritos podem ser utilizados para preparar subconjuntos exemplificativos de compostos desta invenção. A não ser que de outro modo indicado, as variáveis nos esquemas e processos descritos têm as mesmas definições que as dadas para a Fórmula I acima.

Um especialista na técnica irá, assim, reconhecer que variações e adições de adaptação de um ou mais dos processos aqui descritos irão permitir a síntese de outros compostos de acordo com a Fórmula I.

A invenção é ainda ilustrada por meio dos seguintes exemplos, que descrevem várias formas de realização da invenção. O esquema de síntese e os procedimentos de síntese proporcionados para os Exemplos 1, 2 e 4 são proporcionados como ilustração e não devem ser considerados como limitativos da

invenção. Será evidente para os especialista na técnica que outros compostos ilustrados podem ser facilmente preparados por processos análogos aos descritos.

Esquema de Síntese:



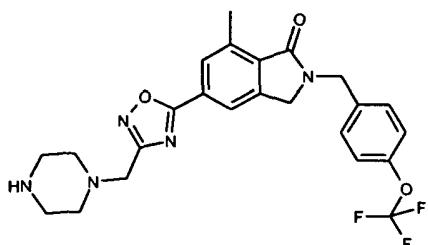
Os reagentes e condições utilizados num procedimento típico: (a) SOCl₂, Δ; (b) 2-cloro-N-hidroxiacetamidina, K₂CO₃, MeCN, em seguida DMF, Δ; (c) QH, K₂CO₃, MeCN, Δ.

(a) Num procedimento típico, 100 mmol de um ácido 7-metil-1-oxo-2-(benzil-substituído)-2,3-di-hidro-1H-isoindole-5-carboxílico foi dissolvido num excesso de cloreto de tionilo e aquecido ao refluxo durante 30 min. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada para proporcionar um cloreto de 7-metil-1-oxo-2-(benzil-substituído)-2,3-di-hidro-1H-isoindole-5-carbonilo.

(b) A uma solução do cloreto de 7-metil-1-oxo-2-(benzil-substituído)-2,3-di-hidro-1H-isoindole-5-carbonilo (100 mmol) em MeCN (50 mL) foi adicionado 2-cloro-N-hidroxiacetamidina (110 mmol) e K₂CO₃ (200 mmol). A mistura foi agitada durante a noite, em seguida, diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMF (50 mL) e aquecido ao refluxo durante 3,5 h. A solução arrefecida foi diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna de sílica (10-35% de EtOAc/hexanos) proporcionou uma 2-benzil-substituído-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona.

(c) A uma solução do ácido 2-(benzil-substituído)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (100 mmol) em MeCN, foi adicionado K₂CO₃ (200-300 mmol) e uma amina adequada (QH, 150-200 mmol). A mistura foi aquecida para proporcionar uma isoindolona desejada que foi purificada por cromatografia em coluna de sílica (1-5% de NH₃ a 2 M em MeOH/CH₂Cl₂).

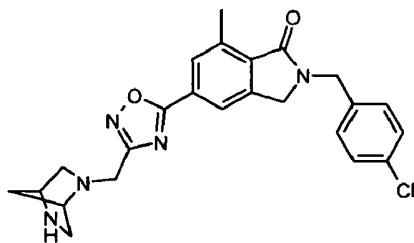
Exemplo 1: 7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibenzil)-2,3-di-hidroisoindol-1-ona



A uma solução de 5-(3-clorometil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-metil-2-(4-trifluorometoxibenzil)-2,3-di-hidroisoindol-1-oná (3,25 g, 7,43 mmol) em MeCN (50 mL), foi adicionado éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (2,77 g, 14,9 mmol) e K₂CO₃ (2,57 g, 18,6 mmol). A mistura foi aquecida a 40 °C durante 24 h, depois arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com água. A mistura foi extraída com EtOAc e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado com hexanos e filtrado. A cromatografia em coluna de sílica (40-80% de EtOAc/hexanos) seguida de trituração com 1% de MeOH/Et₂O proporcionou o intermediário protegido com Boc (4,78 g) como um sólido incolor.

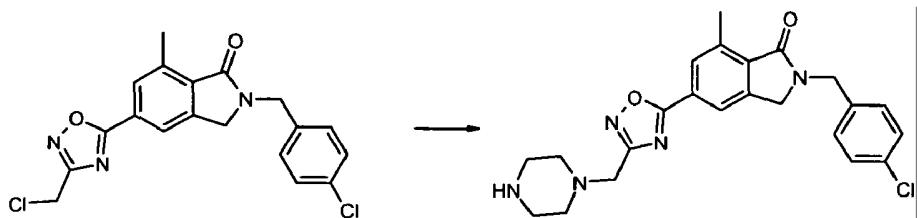
O intermediário protegido com Boc foi dissolvido em CH₂Cl₂ (15 mL) e foi adicionado TFA/CH₂Cl₂ 1:1 (40 mL). Após 45 min a mistura reaccional foi concentrada e basificada com NaHCO₃ aquoso a pH ~9-10. O produto foi extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna de sílica (1-5% de NH₃ a 2 M em MeOH/CH₂Cl₂) proporcionou 7-metil-5-(5-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxibenzil)-2,3-di-hidroisoindol-1-oná (3,79 g) como uma espuma incolor. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,94-3,05 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,61 (br s, 4H).

Exemplo 2: 2-(4-Cloro-benzil)-5-[3-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-di-hidro-isoindol-1-oná



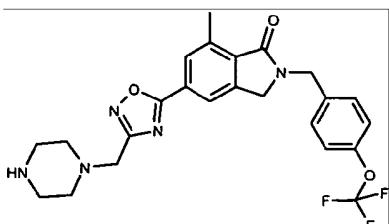
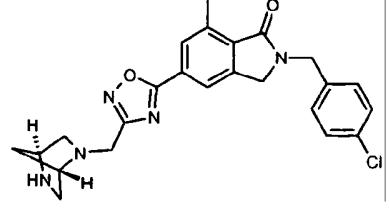
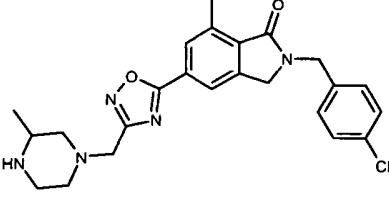
A uma solução de 2-(4-cloro-benzil)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (40 mg, 0,103 mmol) em MeCN (4 mL), foi adicionado K_2CO_3 (0,309 mmol) e éster terc-butílico de ácido (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (31 mg, 0,154 mmol). A mistura foi aquecida, a 60 °C, durante a noite. A reacção foi arrefecida e diluída com água, depois extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna de sílica (1% de NH_3 a 2 M em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionou 2-(4-clorobenzil)-5-[3-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-di-hidroisoindol-1-ona como um sólido castanho (27 mg). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,94 (dd, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,63 (d, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,66 (d, 1H).

Exemplo 4: 2-(4-Cloro-benzil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona



A uma solução de 2-(4-cloro-benzil)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona (40 mg, 0,103 mmol) em MeCN (4 mL), foi adicionado K₂CO₃ (3,0 eq.) e éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (29 mg, 0,154 mmol). A mistura foi aquecida a 70 °C durante 1 semana. A reacção foi arrefecida e diluída com água, depois extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna de sílica (10-50% de EtOAc/hexanos) proporcionou o intermediário protegido com Boc como um óleo. Este resíduo foi dissolvido em TFA/CH₂Cl₂ 1:1 durante 30 min, em seguida, a mistura reaccional foi concentrada e basificada com NaHCO₃ aquoso a pH ~9-10. O produto foi extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e extraído com HCl a 1 M. As fases aquosas foram basificadas com NaOH a 6 M e extraídas com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para proporcionar 2-(4-clorobenzil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidroisoindol-1-ona como um óleo incolor (29 mg). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,97 (br s, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,62 (br s, 4H).

Os compostos apresentados na tabela a seguir ilustram a invenção:

Ex. Nº	Estrutura	Nome	RMN de ^1H
1		7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluoromethoxybenzyl)-2,3-di-hidro-isoindol-1-on	δ 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,94-3,05 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,61 (br s, 4H).
2		2-(4-Chlorobenzyl)-5-[3-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-methyl-2,3-di-hidro-isoindol-1-on	δ 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,94 (dd, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,18 (d, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,64 (d, 1H), 1,64-1,92 (m, 6H).
3		2-(4-Chlorobenzyl)-7-methyl-5-[3-(3-methyl-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-on	δ 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,84-3,01 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,25 (ddd, 1H), 1,89 (t, 1H), 1,26 (dd, 1H), 1,04 (d, 3H).

(continuação)

Ex. Nº	Estrutura	Nome	RMN de ^1H
4		2-(4-Chloro-benzil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona	δ 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,97 (br s, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,62 (br s, 4H).
5		2-(4-Chloro-benzil)-7-metil-5-[3-(2-methylpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona	δ 8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,98 (d, 2H), 2,85-2,96 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,51-2,64 (m, 3H), 1,22 (d, 3H).
6		2-(4-Chloro-benzil)-7-metil-5-[3-(2-methylpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona	δ 8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,98 (d, 2H), 2,85-2,96 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,51-2,64 (m, 3H), 1,22 (d, 3H).

Composições Farmacêuticas

Os compostos aqui descritos podem ser geralmente formulados numa composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável,

em associação com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações de forma sólida incluem, mas não estão limitados a, pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, pastilhas e supositórios.

Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também podem actuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes ou agentes de desintegração. Um veículo sólido pode também ser um material encapsulante.

Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está numa mistura com o componente activo do composto finamente dividido. Em comprimidos, o componente activo está misturado com o veículo tendo as propriedades ligantes necessárias em proporções adequadas e compactados na forma e tamanho desejados.

Para preparar composições de supositório, uma cera de baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicéridos de ácido gordo e manteiga de cacau, é primeiramente fundida e o ingrediente activo é aí disperso, por exemplo, por agitação. A mistura homogénea fundida é então vertida em moldes de tamanho conveniente e deixada arrefecer e solidificar.

Os veículos adequados incluem, mas não estão limitados a, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau, e semelhantes.

O termo composição também pretende incluir a formulação do componente activo com material encapsulante como um veículo, proporcionando uma cápsula em que o componente activo (com ou sem outros veículos) está rodeado por um veículo que está assim em associação com ele. Do mesmo modo, estão incluídas pastilhas.

Os comprimidos, pós, pastilhas e cápsulas podem ser preparados como formas de dosagem sólida adequadas para administração oral.

As composições de forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Por exemplo, água esterilizada ou soluções de propilenoglicol em água dos compostos activos podem ser preparações líquidas adequadas para administração parentérica. As composições líquidas também podem estar formuladas em solução, em solução aquosa de polietilenoglicol.

As soluções aquosas para administração oral podem ser preparadas por dissolução do componente activo em água e adição de corantes, agentes aromatizantes, estabilizantes e agentes espessantes adequados, como desejado. As suspensões aquosas para utilização oral podem ser preparadas por dispersão do componente activo finamente dividido em água em conjunto com um material viscoso, tal como gomas sintéticas naturais, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e outros agentes de suspensão conhecidos na arte de formulação farmacêutica. Exemplos de composições destinadas à utilização oral podem conter um ou mais agentes corantes, edulcorantes, aromatizantes e/ou conservantes.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá incluir desde cerca de 0,05% em p (percentagem

em peso) até cerca de 99% em p, mais particularmente, desde cerca de 0,10% em p até 50% em p, do composto da invenção, estando todas as percentagens em peso baseadas no peso total da composição.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz para a prática da presente invenção pode ser determinada por um especialista na técnica utilizando critérios conhecidos, incluindo a idade, peso e resposta do doente individual, e interpretados dentro do contexto da doença que está a ser tratada ou que está a ser evitada.

Utilização Médica

Os compostos aqui descritos exibem actividade como moduladores de receptores de glutamato metabotrópicos e, mais particularmente, exibem actividade como potenciadores do receptor mGluR2. Está contemplado que os compostos sejam úteis na terapia como fármacos, em particular, para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados a disfunção de glutamato num animal e, em particular, num humano.

Mais especificamente, os distúrbios neurológicos e psiquiátricos incluem, mas não estão limitados a distúrbios tais como défice cerebral subsequente a cirurgia de bypass e enxerto cardíaco, enfarte, isquemia cerebral, traumatismo da medula espinal, traumatismo craniano, hipoxia perinatal, paragem cardíaca, dano neuronal hipoglicémico, demência (incluindo demência induzida por SIDA), doença de Alzheimer, Coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, lesão ocular, retinopatia, perturbações cognitivas, doença de Parkinson

idiopática e induzida por fármacos, espasmos musculares e distúrbios associados a espasticidade muscular incluindo tremores, epilepsia, convulsões, défices cerebrais resultantes de estado epiléptico prolongado, enxaqueca (incluindo cefaleia de enxaqueca), incontinência urinária, tolerância a substâncias, abstinência de substância (incluindo substâncias, tais como opiáceos, nicotina, produtos de tabaco, álcool, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc), psicose, esquizofrenia, ansiedade (incluindo distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio de pânico, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo e distúrbio de stress pós-traumático (PTSD)), distúrbios de humor (incluindo depressão, mania, distúrbios bipolares), distúrbios do ritmo circadiano (incluindo jet lag e trabalho por turnos), nevralgia do trigêmeo, perda de audição, zumbido, degeneração macular do olho, vômitos, edema cerebral, dor (incluindo estados de dor aguda e crônica, dor intensa, dor intratável, dor neuropática, dor inflamatória e dor pós-traumática), discinesia tardia, distúrbios do sono (incluindo narcolepsia), distúrbio de défice de atenção/hiperactividade e distúrbio de conduta.

A invenção proporciona, assim, a utilização de quaisquer dos compostos de acordo com a Fórmula I, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das condições discutidas acima.

Também é descrito um método para o tratamento de um individuo que sofre de qualquer uma das condições discutidas acima, pelo qual uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a Fórmula I, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, é administrado a um doente necessitado do referido

tratamento. A invenção também proporciona um composto de Fórmula I, ou seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente para utilização em terapia.

No contexto da presente descrição, o termo "terapia" também inclui "profilaxia" a não ser que existam indicações específicas em contrário. O termo "terapêutico" e "terapeuticamente" deve ser interpretado em conformidade. O termo "terapia", no contexto da presente invenção, inclui ainda a administração de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção para atenuar um estado de doença pré-existente, agudo ou crónico, ou para atenuar uma condição recorrente. Esta definição também inclui terapias profilácticas para prevenção de condições recorrentes e terapia continuada para doenças crónicas.

Na utilização para terapia num animal de sangue quente, tal como um humano, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de uma composição farmacêutica convencional por qualquer via, incluindo por via oral, intramuscular, subcutânea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular e por injecção nas articulações. Em formas de realização preferidas da invenção, a via de administração é a oral, intravenosa ou intramuscular.

A dosagem irá depender da via de administração, da gravidade da doença, idade e peso do doente e outros factores normalmente considerados pelo médico assistente, que determina o regime individual e nível de dosagem para um determinado doente.

Como mencionado acima, os compostos aqui descritos podem ser proporcionados ou administrados numa forma adequada para utilização oral, por exemplo, num comprimido, pastilha, cápsula dura e macia, solução aquosa, solução oleosa, emulsão e suspensão. Em alternativa, os compostos podem ser formulados numa administração tópica, por exemplo, como um creme, unguento, gel, pulverização ou solução aquosa, solução oleosa, emulsão ou suspensão. Os compostos aqui descritos também podem ser proporcionados numa forma que é adequada para administração nasal, por exemplo, como um pulverizador nasal, gotas nasais ou pó seco. Os compostos podem ser administrados à vagina ou recto na forma de um supositório. Os compostos aqui descritos também podem ser administrados parentericamente, por exemplo, por injecção intravenosa, intravesicular, subcutânea ou intramuscular, ou por infusão. Os compostos podem ser administrados por insuflação (por exemplo, como um pó finamente dividido). Os compostos também podem ser administrados por via transdérmica ou sublingual.

Além da sua utilização em medicina terapêutica, os compostos de Fórmula I, ou seus sais, são úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de ensaio *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos de inibidores de actividade relacionada com mGluR em animais de laboratório, como parte da pesquisa de novos agentes terapêuticos. Tais animais incluem, por exemplo, gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e murganhos.

Métodos gerais

Os materiais de partida estão comercialmente disponíveis ou anteriormente descritos na literatura.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registados em espetrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 ou Varian +400 operando a 300, 400 e 400 MHz para RMN de ^1H , respectivamente, utilizando TMS ou o sinal do solvente residual como referência, em clorofórmio deuterado como solvente, a não ser que de outro modo indicado. Todos os desvios químicos apresentados são em ppm na escala delta, e o desdobramento fino dos sinais como surgem nos registos (s: singuleto, br s: singuleto largo, d: dupleto, t: triplete, q: quarteto, m: multipletos).

As separações de cromatografia líquida em linha analíticas seguidas por detecções por espectros de massa foram registadas num Waters LCMS que consiste num Alliance 2795 (LC) e de um espetrómetro de massa quadrupolo único ZQ. O espetrómetro de massa foi equipado com uma fonte iónica de electropulverização operado num modo de ião positivo e/ou negativo. A voltagem de pulverização iónica foi de ± 3 kV e o espetrómetro de massa foi varrido de m/z 100–700 com um tempo de varrimento de 0,8 s. Para a coluna, X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 x 50 mm, 3,5 mm, foi aplicado um gradiente linear desde 5% até 100% de acetonitrilo em acetato de amónio a 10 mM (aq.) ou em 0,1% de TFA (aq.).

A cromatografia preparativa de fase reversa foi realizada numa HPLC autopreparativa Gilson com um detector de arranjo de diodos utilizando como coluna uma XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 7 mm.

A purificação por um Chromatotron foi realizada em placas de vidro revestidas de sílica gel/gesso rotativas (Merck, 60 PF-254 com sulfato de cálcio), com camada de revestimento de 1, 2 ou 4 mm utilizando um Chromatotron TC Research 7924T.

A purificação de produtos também foi realizada utilizando Colunas de Extracção Chem Elut (Varian, Nº de cat. 1219-8002), Colunas SPE Mega BE-SI (Bond Elut Silica) (Varian, Nº de cat. 12256018; 12256026; 12256034) ou por cromatografia flash em colunas de vidro preenchidas com sílica.

O aquecimento por microondas foi realizado numa cavidade de microondas Smith Synthesizer em Modo simples produzindo irradiação contínua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suécia).

As propriedades farmacológicas dos compostos da invenção podem ser analisadas utilizando ensaios padrão para a actividade funcional. Os exemplos de ensaios de receptor de glutamato são bem conhecidos na técnica, tal como descrito em, por exemplo, Aramori *et al.*, 1992, *Neuron*, 8:757; Tanabe *et al.*, 1992, *Neuron*, 8:169; Miller *et al.*, 1995, *J. Neuroscience*, 15:6103; Balazs, *et al.*, 1997, *J. Neurochemistry*, 1997, 69:151. Convenientemente, os compostos da invenção podem ser estudados através de um ensaio que mede a mobilização de cálcio intracelular, $[Ca^{2+}]$, em células que expressam mGluR2.

A actividade hERG foi avaliada utilizando o processo descrito por Bridgland-Taylor, M.H., *et al.*, *J. Pharm. Tox. Methods* 54 (2006) 189-199.

A solubilidade foi determinada em tampão fosfato a pH 7,4, após o equilíbrio durante 24 h a 25 °C e para a quantificação foram utilizados HPLC-UV e LC-MSMS.

Um ensaio de ligação de [³⁵S]-GTP γ S foi utilizado para avaliar funcionalmente a activação do receptor mGluR2. A actividade de activador alostérico de compostos no receptor mGluR2 humano foi medida utilizando um ensaio de ligação de [³⁵S]-GTP γ S com membranas preparadas a partir de células CHO que expressam, de um modo estável, o mGluR2 humano. O ensaio é baseado no princípio de que os agonistas se ligam aos receptores acoplados à proteína G para estimular a troca GDP-GTP na proteína G. Uma vez que [³⁵S]-GTP γ S é um análogo de GTP não hidrolisável, pode ser utilizado para proporcionar um índice de troca GDP-GTP e, assim, da activação do receptor. O ensaio de ligação GTP γ S proporciona, assim, uma medida quantitativa da activação do receptor.

As membranas foram preparadas a partir de células CHO transfectadas de forma estável com mGluR2 humano. As membranas (30 µg de proteína) foram incubadas com composto de ensaio (3 nM a 300 µM) durante 15 minutos à temperatura ambiente antes da adição de glutamato a 1 µM, e incubadas durante 30 min a 30 °C em 500 µL de tampão de ensaio (HEPES a 20 mM, NaCl a 100 mM, MgCl₂ a 10 mM), contendo GDP a 30 µM e [³⁵S]-GTP γ S a 0,1 nM (1250 Ci/mmol). As reacções foram realizadas em triplicado em 2 mL de polipropileno em placas de 96 poços. As reacções foram paradas por filtração em vácuo utilizando um colector Packard de 96 poços e Unifilter-96, microplacas de filtro GF/B. As placas de filtro foram lavadas 4 x com 1,5 mL de tampão de lavagem arrefecido com gelo (tampão de fosfato de sódio a 10 mM, pH 7,4). As placas de filtro foram secas e foi adicionado a cada

poço 35 µL de líquido de cintilação (Microscint 20). A quantidade de radioactividade ligada foi determinada por contagem das placas no Packard TopCount. Os dados foram analisados utilizando GraphPad Prism e os valores de CE_{50} e E_{max} (em relação ao efeito de glutamato máximo) foram calculados utilizando regressão não linear.

Como ilustrado na Tabela a seguir, em geral, os compostos aqui descritos têm uma solubilidade favorável, baixa capacidade para activar o canal iónico hERG e foram altamente activos em ensaios aqui descritos para a actividade moduladora de mGluR2, tendo valores de CE_{50} como apresentados.

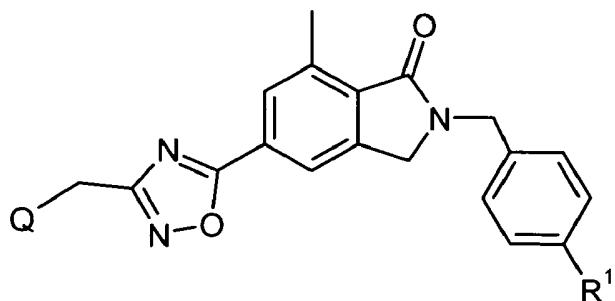
Tabela

Exemplo Nº	GTPgS CE_{50} µM	Solubilidade aquosa µM	hERG µM
1	0,231	44,9	11,0
2	0,206	336,5	33,0
3	0,154	396,1	12,0
4	0,378	> 500	25,0
5	0,352	383,9	12,6
6	0,317	> 500	18,7

Lisboa, 9 de Novembro de 2012

REIVINDICAÇÕES

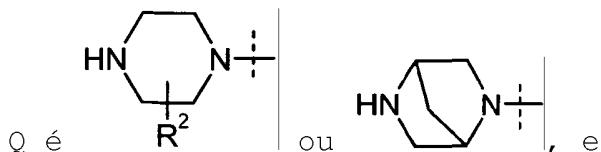
1. Composto de acordo com a Fórmula I:



Fórmula I

em que

R¹ é halo ou haloalcoxiloC₁₋₃;



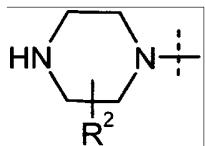
R² é hidrogénio ou alquiloC₁₋₃;

ou um sal, isómero óptico farmaceuticamente aceitável, ou uma combinação do referido composto ou sal.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é cloro, ou um sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitável do referido composto ou sal.

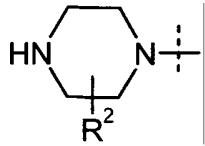
3. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é trifluorometoxilo, ou um sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitável do referido composto ou sal.

4. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que Q é



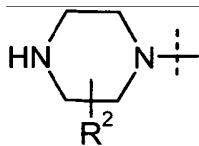
; ou um sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitável do referido composto ou sal.

5. Composto de acordo com a Reivindicação 4, em que Q é



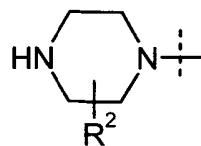
e R² é H; ou um sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitável do referido composto ou sal.

6. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é



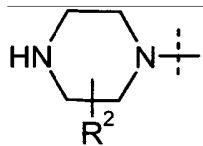
cloro e Q é ; ou um sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitável do referido composto ou sal.

7. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é



trofluorometoxilo e Q é ; ou um sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitável do referido composto ou sal.

8. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é cloro



ou trifluorometoxilo, Q é em que R² é H, ou um sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitável do referido composto ou sal.

9. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é cloro



ou trifluorometoxilo e Q é ; ou um sal ou um isómero óptico farmaceuticamente aceitável do referido composto ou sal.

10. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é seleccionado de:

7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibenzil)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona;

2-(4-cloro-benzil)-5-[3-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona;

2-(4-cloro-benzil)-7-metil-5-[3-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona;

2-(4-cloro-benzil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona;

2-(4-cloro-benzil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona, ou

2-(4-cloro-benzil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona.

11. Composição farmacêutica compreendendo um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.
12. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 para utilização no tratamento de um indivíduo que sofre de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos associados a disfunção de glutamato.
13. Composto para utilização da reivindicação 12, em que o distúrbio neurológico ou psiquiátrico associado a disfunção de glutamato é seleccionado de doença de Alzheimer, défices cerebrais resultantes de estado epiléptico prolongado, tolerância a drogas, abstinência de drogas, psicose, esquizofrenia, ansiedade, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio de pânico, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo e distúrbio de stress pós-traumático (PTSD), distúrbios de humor, depressão, mania ou distúrbios bipolares.
14. Utilização de um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, no fabrico de um medicamento para a terapia de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos associados com disfunção de glutamato.

15. Utilização da reivindicação 14, em que os distúrbios neurológicos e psiquiátricos são seleccionados de doença de Alzheimer, défices cerebrais resultantes de estado epiléptico prolongado, tolerância a drogas, abstinência de drogas, psicose, esquizofrenia, ansiedade, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio de pânico, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo e distúrbio de stress pós-traumático (PTSD), distúrbios de humor, depressão, mania ou distúrbios bipolares.

Lisboa, 9 de Novembro de 2012