

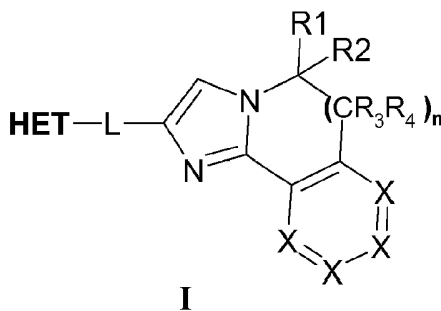
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.11.18	(73) Titular(es): H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridade(s): 2010.11.19 DK 201001045 2010.11.19 US 415356 P	OTTILIAVEJ 9 2500 VALBY	DK
(43) Data de publicação do pedido: 2013.09.25	(72) Inventor(es): JAN KEHLER	DK
	JOHN PAUL KILBURN	DK
(45) Data e BPI da concessão: 2015.07.08 200/2015	MAURO MARIGO	DK
	MORTEN LANGGARD	DK
	JACOB NIELSEN	DK
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE IMIDAZOLE COMO INIBIDORES DA ENZIMA PDE10A**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO DIZ RESPEITO A COMPOSTOS (I) QUE SÃO INIBIDORES DA ENZIMA PDE10A. A INVENÇÃO PROPORCIONA UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO E UM VETOR FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL. A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA I. A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA AINDA UM MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO QUE SOFRE DE UMA DESORDEM NEURODEGENERATIVA COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO AO INDIVÍDUO DE UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA I. A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA UM MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO QUE SOFRE DE UMA ADIÇÃO DE DROGA COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO AO INDIVÍDUO DE UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA I. A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA AINDA UM MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM INDIVÍDUO QUE SOFRE DE UMA DESORDEM PSIQUIÁTRICA COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO AO INDIVÍDUO DE UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA I.

RESUMO**"DERIVADOS DE IMIDAZOLE COMO INIBIDORES DA ENZIMA PDE10A"**

Esta invenção diz respeito a compostos (I) que são inibidores da enzima PDE10A. A invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção e um vetor farmacêuticamente aceitável. A presente invenção também proporciona processos para a preparação dos compostos de fórmula **I**. A presente invenção proporciona ainda um método de tratamento de um indivíduo que sofre de uma desordem neurodegenerativa compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula **I**. A presente invenção também proporciona um método de tratamento de um indivíduo que sofre de uma adição de droga compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula **I**. A presente invenção proporciona ainda um método de tratamento de um indivíduo que sofre de uma desordem psiquiátrica compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula **I**.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE IMIDAZOLE COMO INIBIDORES DA ENZIMA PDE10A"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos que são inibidores da enzima PDE10A e como tal são úteis para tratar doenças neurodegenerativas e perturbações psiquiátricas. Especialmente, a invenção proporciona compostos que são altamente seletivos para a enzima PDE10A sobre outros subtipos de PDE. A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas que compreendem compostos da invenção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os nucleótidos cíclicos adenosina-monofosfato cíclico (cAMP) e guanosina-monofosfato cíclico (cGMP) funcionam como segundos mensageiros intracelulares que regulam uma vasta gama de processos nos neurónios. cAMP e cGMP intracelulares são gerados por adenil e guanil-ciclases, e são degradados por fosfodiesterases de nucleótidos cíclicos (PDEs) por meio de hidrólise dos nucleótidos cíclicos nos seus respetivos monofosfatos de nucleótidos.

A fosfodiesterase 10A (PDE10A) é uma fosfodiesterase de dupla especificidade que pode converter não só cAMP

em AMP mas também cGMP em GMP (S. Soderling *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **96** (1999) 7071-7076). A PDE10A é expressa principalmente nos neurónios no corpo estriado, n. accumbens e tubérculo olfativo (J. Kotera *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **261** (1999) 551-557, e T. F. Seeger *et al.*, *Brain Research*, **985** (2003) 113-126).

Estudos indicam que no interior do cérebro a expressão de PDE10 é expressa em níveis elevados pelos neurónios espinhosos médios (NEM) do núcleo caudado, núcleo accumbens e os neurónios correspondentes do tubérculo olfativo. Os NEM expressam duas classes funcionais de neurónios: a classe D₁ expressando recetores de dopamina D₁ e a classe D₂ expressando recetores de dopamina D₂. A classe D₁ de neurónios é parte da via de saída do estriado "direta", a qual funciona largamente para facilitar as respostas comportamentais. A classe D₂ de neurónios é parte da via de saída do estriado «indireta», a qual funciona para suprimir as respostas comportamentais que competem com aquelas que são facilitadas pela via "direta".

O antagonismo do recetor D₂ de dopamina está bem estabelecido no tratamento da esquizofrenia. Desde a década de 1950, o antagonismo do recetor de dopamina D₂ tem sido o esteio no tratamento da psicose e todos os fármacos anti-psicóticos eficazes antagonizam recetores D₂. Os efeitos de D₂ provavelmente serão mediados principalmente através de neurónios no corpo estriado, núcleo accumbens e tubérculo olfativo, uma vez que estas áreas recebem as projeções

dopaminérgicas mais densas e têm a expressão mais forte de recetores D₂ (C. Konradi e S. Heckers, *Society of Biological Psychiatry*, **50** (2001) 729-742).

Porque a PDE10A, neste contexto, tem o perfil de expressão desejado com expressão elevada e relativamente específica em neurónios no corpo estriado, núcleo accumbens e tubérculo olfativo, a inibição de PDE10A tem provavelmente efeitos semelhantes ao antagonismo do recetor D₂ e, por conseguinte, têm efeitos antipsicóticos.

Ainda que a inibição da PDE10A seja esperada imitar em parte o antagonismo do recetor D₂, pode ser esperado que tenha um perfil diferente. O recetor D₂ tem componentes de sinalização além de cAMP (K. A. Neve *et al.*, *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **24** (2004) 165-205), pelo que a interferência com cAMP através da inibição da PDE10A pode reduzir o risco dos efeitos secundários extrapiramidais que são vistos com antagonismo forte de D₂. Inversamente, a inibição de PDE10A pode ter alguns efeitos não observados com o antagonismo do recetor D₂. A PDE10A também é expressa em recetores D₁ que expressam neurónios do estriado (T. F. Seeger *et al.*, *Brain Research*, **985** (2003) 113-126).

Além disso, uma vez que o agonismo do recetor D₁ leva à estimulação de adenilato-ciclase e consequente aumento nos níveis de cAMP, a inibição da PDE10A vai ter provavelmente efeitos que imitam o agonismo do recetor D₁.

Finalmente, a inibição da PDE10A não só irá aumentar cAMP nas células, mas também pode ser esperado que aumente os níveis de cGMP, uma vez que PDE10A é uma fosfodiesterase de dupla especificidade. cGMP ativa um certo número de proteínas alvos em células como cAMP e também interage com as vias de sinalização do cAMP.

Em conclusão, a inibição de PDE10A é provável que imite o antagonismo do recetor D₂ em parte e por conseguinte tem efeito antipsicótico, mas o perfil pode diferir do observado com antagonistas do recetor D₂ clássicos.

A papaverina inibidora de PDE10A mostra ser ativa em vários modelos antipsicóticos. A papaverina potenciou o efeito cataléptico do antagonista do recetor D₂ haloperidol em ratos, mas não causou catalepsia por si própria (WO 03/093499). A papaverina reduziu a hiperatividade em ratos induzida por PCP, enquanto a redução da hiperatividade induzida por anfetamina tenha sido insignificante (WO 03/-093499). Estes modelos sugerem que a inibição de PDE10A tem o potencial antipsicótico clássico que seria esperado a partir das considerações teóricas delineadas acima. WO 03/-093499 divulga ainda a utilização de inibidores seletivos de PDE10 para o tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas associadas. Além disso, a inibição de PDE10A inverte os défices induzidos por PCP subcrónicos em «attentional set-shifting» em ratos (Rodefer et al., *Eur. J. Neurosci.*, **4** (2005) 1070-1076). Este modelo sugere que a

inibição de PDE10A pode aliviar défices cognitivos associados com a esquizofrenia.

A distribuição nos tecidos de PDE10A indica que os inibidores de PDE10A podem ser usados para aumentar os níveis de cAMP e/ou cGMP no interior das células que expressam a enzima PDE10A, especialmente os neurónios que compreendem os gânglios da base, e os inibidores de PDE10A da presente invenção seriam por conseguinte úteis no tratamento de uma variedade de condições neuropsiquiátricas associadas envolvendo os gânglios basais, tais como perturbações neurológicas e psiquiátricas, esquizofrenia, perturbação bipolar, psicose e perturbação obsessiva-compulsiva, e pode ter a vantagem de não possuir efeitos secundários indesejados, os quais estão associados com as terapias correntes no mercado.

Além disso, publicações recentes (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17** (2007) 2869-2873) sugerem que os inibidores de PDE10A podem ser úteis para o tratamento da obesidade e da diabetes não insulínica.

Além disso, publicações recentes sugerem que os inibidores de PDE10A podem ser úteis para o tratamento da doença de Huntington (Giampa *et al.*, *PLoS One*, **5**(10) (2010), Giampa *et al.*, *Neurobiology of Disease*, **34**(3) (2009) 450-456, Hebb *et al.*, *Current Opinion in Pharmacology*, **7**(1) (2007) 86-92).

No que diz respeito aos inibidores de PDE10A, a EP 1250923 revela a utilização de inibidores seletivos de PDE10 em geral, e da papaverina em particular, para o tratamento de certas perturbações neurológicas e psiquiátricas.

Pirrolodi-hidroisoquinolinas e suas variantes são reveladas como inibidores da PDE10 em WO 05/03129 e WO 05/02579. Quinazolinas substituídas por piperidinilo e isoquinolinas que servem como inibidores de PDE10 são reveladas em WO 05/82883. WO 06/11040 revela compostos de quinazolina e isoquinolina substituídas que servem como inibidores da PDE10. US 20050182079 revela derivados tetra-hidroisoquinolinilo de quinazolina e isoquinolina substituídos que servem como inibidores da fosfodiesterase (PDE) eficazes. Em particular, US 20050182079 relaciona-se com os referidos compostos, os quais são inibidores seletivos de PDE10. Analogamente, US 20060019975 revela derivados piperidina de quinazolina e isoquinolina que servem como inibidores da fosfodiesterase (PDE) eficazes. US 20060019975 também diz respeito a compostos que são inibidores seletivos de PDE10. WO 06/028957 descreve derivados de cinolina como inibidores de PDE10 para o tratamento de síndromes psiquiátricas e neurológicas. WO 09/152825 revela derivados de fenilimidazole como compostos que servem como inibidores de PDE10. WO 2011/072694 revela compostos compreendendo um grupo imidazole com dois grupos heteroaromáticos ligados a ele como inibidores de PDE10. WO 2010/145668 revela o com-

posto 5,8-dimetil-2-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina como um inibidor da PDE10. WO 2011/072695 revela compostos compreendendo fenil-imidazol ligado a um grupo heteroaromático através de etinilo.

Contudo, estas revelações não pertencem aos compostos da invenção, os quais não são estruturalmente relacionados com qualquer um dos inibidores conhecidos de PDE10 (J. Kehler *et al.*, *Expert Opin. Ther. Patents*, **17** (2007) 147-158), e que foram agora descobertos pelos inventores como sendo inibidores da enzima PDE10A altamente ativos e seletivos.

A presente invenção proporciona compostos que são inibidores da enzima PDE10A e são por conseguinte úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas e/ou psiquiátricas, que não são eficazes em todos os pacientes. Assim, continua a existir uma necessidade de métodos alternativos de tratamento.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

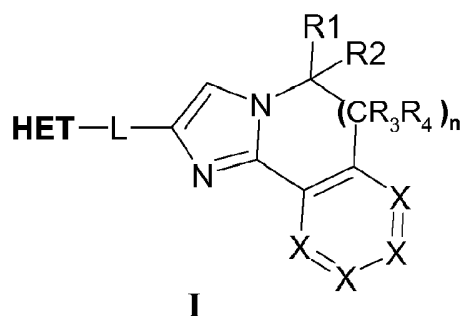
O objetivo da presente invenção consiste em proporcionar compostos que sejam inibidores seletivos da enzima PDE10A.

Um outro objetivo da invenção é o de proporcionar um tratamento eficaz, em particular um tratamento a longo prazo, de um paciente humano, sem causar os efeitos secun-

dários tipicamente associados com terapias atuais para doenças neurológicas e psiquiátricas.

Outros objetivos da invenção tornar-se-ão evidentes após a leitura da presente especificação.

De acordo com isto, num aspeto, a presente invenção refere-se a compostos de fórmula I



em que

n é 0 ou 1

X é CH,

R1 e R2 são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H; alquilo C₁-C₆ tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, isobutilo; (alquil C₁-C₆)cicloalquilo C₃-C₈ tal como ciclopropilmetilo; hidroxialquilo C₁-C₆ tal como hidroxietilo; alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi e etoxi; CH₂CN; CH₂C(O)NH₂; arilalquilo C₁-C₆ tal como benzilo e 4-clorobenzilo; e (alquil C₁-C₆)-heterocicloalquilo tal como tetra-hidropiran-4-il-metilo e 2-morfolin-4-il-etilo; halogéneo tal como F; e hidroxí;

R3 e R4 são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, OH, F, CH₃ e OCH₃.

Além disso, L é um ligante selecionado a partir

do grupo constituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{S}-\text{CH}_2-$; e



HET é um grupo heteroaromático selecionado de entre o grupo constituído por [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina e [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, HET pode ser substituído com até três substituintes R5, R6 e R7 selecionados individualmente a partir do grupo constituído por H, CH_3 e OCH_3 .

Numa forma de realização preferida da invenção, R1 e R2 são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, OH, F, CH_3 e OCH_3 .

Numa outra forma de realização preferida da invenção, R5, R6 e R7 são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, CH_3 e OCH_3 .

Numa outra forma de realização preferida, R1 e R2 são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, OH, F, CH_3 e OCH_3 , enquanto ao mesmo tempo R5, R6 e R7 são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, CH_3 e OCH_3 .

Além disso, a invenção diz respeito a tautómeros e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis de um composto de fórmula **I** ou **II**, e suas formas polimórficas.

Numa forma de realização particular, a invenção diz respeito a um composto de fórmula **I** na forma de um único tautômero ou um polimorfo.

Em formas de realização separadas da invenção, o composto de fórmula **I** é selecionado de entre os compostos específicos revelados nos exemplos deste pedido.

A invenção proporciona ainda um composto de fórmula **I**, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para utilização como um medicamento.

Num outro aspeto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula **I** e um agente de suporte, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

A invenção proporciona ainda a utilização de um composto de fórmula **I**, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma desordem neurodegenerativa ou psiquiátrica.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definição de Substituintes

Conforme usados no contexto da presente invenção, os termos "halo" e "halogéneo" são usados indiferentemente e referem-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

R1-R7 é a notação abreviada para o grupo constituído por R1, R2, R3, R4, R5, R6 e R7. Os subconjuntos de R1-R7 são definidos de forma semelhante, por exemplo R5-R7 significa o grupo constituído por R5, R6, e R7.

A numeração dos substituintes R1-R7 pode também ser especificado por um índice, ou seja R₁-R₇. De modo semelhante o número de átomos de átomos (por exemplo átomos de carbono) pode ser indicado por C₁-C₆ ou por C₁-C₆, isto é, um a seis átomos de carbono.

O termo "alquilo C₁-C₆" refere-se a um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada possuindo de um a seis átomos de carbono, inclusive. Exemplos de tais grupos incluem, mas sem constituir limitação, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, e *n*-hexilo. A expressão "hidroxialquilo C₁-C₆" refere-se a um grupo alquilo C₁-C₆ conforme definido acima, que está substituído com um grupo hidroxil. O termo "haloalquilo C₁-C₆" refere-se a um grupo alquilo C₁-C₆ conforme definido acima que está substituído com até três átomos de halogéneo, tal como trifluorometilo.

A expressão "alcoxi C₁-C₆" refere-se a um grupo alcoxi saturado de cadeia linear ou ramificada possuindo desde um até seis átomos de carbono, inclusive, com a valência aberta no oxigénio. Exemplos de tais grupos incluem, mas sem constituir limitação, metoxi, etoxi, *n*-butoxi, 2-metil-pentoxi e *n*-hexiloxi.

O termo "cicloalquilo C₃-C₈" inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclo-octilo. A expressão "alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈" refere-se a um cicloalquilo C₃-C₈ conforme acima definido que está substituído com um alquilo C₁-C₆ de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de tais grupos incluem, mas sem constituir limitação, ciclopropilmetilo.

O termo "heterocicloalquilo" refere-se a um anel de quatro a oito membros contendo átomos de carbono e até três átomos de N, O ou S. A valência aberta está ou no heteroátomo ou no átomo de carbono. Exemplos de tais grupos incluem, mas sem constituir limitação, azetidinilo, oxetanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo e [1,4]diazepanilo. O termo "hidroxi-heterocicloalquilo" refere-se a um heterocicloalquilo, conforme definido acima, que está substituído com um grupo hidroxil. O termo "(alquil C₁-C₆)-heterocicloalquilo" refere-se a um heterocicloalquilo, conforme definido acima, que está substituído com um grupo alquilo C₁-C₆. Exemplos de tais grupos incluem, mas sem constituir limitação, tetra-hidropiran-4-il-metilo e 2-morfolin-4-il-etil.

O termo "arilo" refere-se a um anel fenilo, facultativamente substituído com halogênio, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ ou haloalquilo C₁-C₆ conforme definido acima. Exemplos de tais grupos incluem, mas sem constituir limitação, fenilo e 4-clorofenilo.

O termo "arilalquilo C₁-C₆" refere-se a um grupo arilo conforme acima definido que está substituído com um alquilo C₁-C₆ de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de tais grupos incluem, mas sem constituir limitação, benzilo e 4-clorobenzilo.

Numa outra forma de realização da invenção, L é -CH₂CH₂-. Numa forma de realização adicional, L é -CH₂-S-. Numa ainda outra forma de realização, L é -CH=CH-. Numa ainda outra forma de realização L é -S-CH₂-.

Numa forma de realização adicional da invenção, R₁ e R₂ são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, OH, F, CH₃ e OCH₃; e R₅, R₆ e R₇ são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, CH₃ e OCH₃.

Numa forma de realização específica, **HET** é 5,8--dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina; L é -CH₂CH₂-; R₁ e R₂ são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, OH, F, CH₃, OCH₃, em particular R₁ e R₂ são H; n=0 e R₃ e R₄ estão portanto ausentes; e R₅, R₆ e R₇ são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, CH₃ e OCH₃, em particular, R₅ é CH₃, R₆ é H e R₇ é CH₃.

Em formas de realização separadas da invenção, o composto de fórmula **I** é selecionado entre os seguintes com-

postos específicos, na forma da base livre, um ou mais seus tautómeros ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

Numa forma de realização específica de qualquer das formas de realização anteriormente mencionadas, um ou mais dos átomos de hidrogénio do composto estão substituídos por deutério.

A Tabela 1 lista compostos da invenção e os correspondentes valores CI_{50} determinados conforme descrito na secção "Ensaio de inibição de PDE10A". Cada um dos compostos constitui uma forma de realização individual da presente invenção:

TABELA 1**Compostos da invenção e valores CI_{50}**

Composto	PDE10 CI_{50} (nM)
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	0,4
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	0,69
2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	6,1
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	4,4

(continuação)

Composto	PDE10 CI50 (nM)
{2-[2-(5H-Imidazo[2,1-a]isoindol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il}-metanol	6,9
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	0,18
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,6-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina	0,81
2-[2-(5,8-Dimetil-7-oxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	2,4
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	3,1
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	0,29
2-{2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-il}-propan-2-ol	21
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	1,2
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-9-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	0,79
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-8-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	6,9
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	0,44
2-[2-(5,8-Bis(trideuterometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,5-dideutero-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	0,4

(continuação)

Composto	PDE10 CI50 (nM)
-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-9-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	0,44
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[1',2':1,2]pirrole[3,4-b]piridina	46
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[1',2':1,5]pirrole[3,4-b]piridina	3,8
2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-sulfanilmetil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	5300
2-[(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-sulfanilmetil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	260
2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-sulfanilmetil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole	n.d.

Numa forma de realização particular da presente invenção, os compostos da presente invenção têm um valor CI_{50} inferior a 20 nM, tal como no intervalo de 0,1-20 nM, particularmente no intervalo de 0,1-10 nM, tal como no intervalo de 0,1-5 nM ou no intervalo de 0,1-1 nM.

Sais farmacologicamente aceitáveis

A presente invenção também compreende os sais dos compostos, tipicamente, sais farmacologicamente aceitáveis. Tais sais incluem sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido incluem sais de ácidos inorgânicos bem como de ácidos orgânicos.

Exemplos representativos de ácidos inorgânicos adequados incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfâmico, nítrico e semelhantes. Exemplos representativos de ácidos orgânicos adequados incluem os ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiônico, benzoico, cinâmico, cítrico, fumárico, glicólico, itacônico, lático, metanossulfônico, maleico, málico, malônico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanossulfônico, etanossulfônico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilenossalicílico, etanodissulfônico, glucônico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutâmico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, teofilinoacético, bem como as 8-haloteofilinas, por exemplo 8-bromoteofilina e semelhantes. Outros exemplos de sais de adição de ácido inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitáveis incluem os sais farmacêuticamente aceitáveis listados em S. M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **66** (1977) 2.

Além disso, os compostos desta invenção podem existir em formas não solvatadas bem como em formas solvatadas com solventes farmacêuticamente aceitáveis tais como água, etanol e semelhantes. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os fins da presente invenção.

Composições farmacêuticas

A presente invenção proporciona ainda uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula **I** e um agente de

suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável. A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um dos compostos específicos revelados na Secção Experimental presente e um agente de suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da invenção podem ser administrados isoladamente ou em combinação com agentes de suporte, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, quer em doses únicas quer em doses múltiplas. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser formulados com agentes de suporte ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis bem como quaisquer outros adjuvantes e excipientes conhecidos de acordo com técnicas convencionais tal como descrito em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19^a Edição, Gennaro (Ed.), Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

As composições farmacêuticas podem ser especificamente formuladas para administração por qualquer via adequada, tal como as vias oral, retal, nasal, pulmonar, tópica (incluindo bucal e sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal e parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmicas). Será apreciado que a via de administração dependerá do estado geral e da idade do indivíduo a ser tratado, da natureza da condição a ser tratada e do ingrediente ativo.

As composições farmacêuticas para administração oral incluem formas de dosagem sólidas tais como cápsulas, comprimidos, drageias, pílulas, pastilhas, pós e grânulos. Onde apropriado, as composições podem ser preparadas com revestimentos tais como revestimentos entéricos ou elas podem ser formuladas de maneira a proporcionar a libertação controlada do ingrediente ativo tal como libertação sustentada ou prolongada, de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires.

As composições farmacêuticas para administração parentérica incluem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões injetáveis aquosas e não aquosas estéreis, assim como pós estéreis para serem reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis antes da utilização. Outras formas de administração adequadas incluem, mas sem constituir limitação, supositórios, sprays, pomadas, cremes, géis, inalantes, emplastos dérmicos e implantes.

As dosagens orais típicas encontram-se no intervalo desde cerca de 0,001 até cerca de 100 mg/kg de massa corporal por dia. As dosagens orais típicas também variam desde cerca de 0,01 até cerca de 50 mg/kg de massa corporal por dia. As dosagens orais mais típicos variam desde cerca de 0,05 até cerca de 10 mg/kg de massa corporal por dia. As dosagens orais são habitualmente administradas numa ou mais

dosagens, tipicamente uma a três dosagens por dia. A dosagem exata irá depender da frequência e modo de administração, do sexo, idade, peso e estado geral do indivíduo tratado, da natureza e gravidade da condição a ser tratada e de quaisquer doenças concomitantes a serem tratadas e de outros fatores evidentes para os peritos na técnica.

As formulações também podem ser apresentadas numa forma unitária de dosagem através de métodos conhecidos dos peritos na técnica. Para fins ilustrativos, uma forma de dosagem unitária típica para administração por via oral pode conter desde cerca de 0,01 até cerca de 1000 mg, desde cerca de 0,05 até cerca de 500 mg, ou desde cerca de 0,5 mg até cerca de 200 mg.

Para as vias parentéricas tais como intravenosa, intratecal, intramuscular e semelhantes, as doses típicas são da ordem de metade da dose empregue para administração oral.

A presente invenção também fornece um processo para a preparação de uma composição farmacêutica compreendendo a mistura de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula **I** e de pelo menos um agente de suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa forma de realização da presente invenção, o composto utilizado no processo acima mencionado é um dos compostos específicos revelados na Secção Experimental aqui presente.

Os compostos desta invenção são geralmente utilizados na forma de substância livre ou na forma de um seu sal farmacêuticamente aceitável. Um exemplo é um sal de adição de ácido de um composto possuindo a utilidade de uma base livre. Quando um composto de fórmula **I** contém uma base livre tais sais são preparados de uma maneira convencional por tratamento de uma solução ou suspensão de uma base livre de fórmula **I** com um equivalente molar de um ácido farmacêuticamente aceitável. Exemplos representativos de ácidos orgânicos e inorgânicos adequados são descritos acima.

Para administração parentérica, podem ser empregues soluções dos compostos de fórmula **I** em solução aquosa estéril, propilenoglicol aquoso, vitamina E aquosa ou óleo de sésamo ou de amendoim. Tais soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas se necessário e o diluente líquido tornado primeiro isotônico com soro fisiológico ou glucose suficiente. As soluções aquosas são particularmente adequadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Os compostos de fórmula **I** podem ser prontamente incorporados em meios aquosos estéreis conhecidos utilizando técnicas convencionais conhecidas dos peritos na técnica.

Os agentes de suporte farmacêuticos adequados incluem diluentes ou agentes de enchimento sólidos inertes, soluções aquosas estéreis e vários solventes orgânicos. Exemplos de agentes de suporte sólidos incluem lactose, terra alba, sacarose, ciclodextrina, talco, gelatina, ágar,

pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico e éteres de alquilo inferior de celulose. Exemplos de agentes de suporte líquidos incluem, mas sem constituir limitação, xarope, óleo de amendoim, azeite, fosfolípidos, ácidos gordos, aminas de ácidos gordos, polioxietileno e água. De modo semelhante, o agente de suporte ou diluente pode incluir qualquer material de libertação sustentada conhecido na técnica, tal como monostearato de glicerilo ou distearato de glicerilo, sozinho ou misturado com uma cera. As composições farmacêuticas formadas por combinação dos compostos de fórmula **I** e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável são em seguida prontamente administradas numa variedade de formas de dosagem adequadas para as vias de administração reveladas. As formulações podem convenientemente ser apresentadas em forma de dosagem unitária por métodos conhecidos na técnica de farmácia.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas na forma de unidades discretas tais como cápsulas ou comprimidos, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, e facultativamente um excipiente adequado. Além disso, as formulações oralmente disponíveis podem estar sob a forma de um pó ou grânulos, uma solução ou suspensão num líquido aquoso ou não-aquoso, ou numa emulsão líquida de água em óleo ou água em óleo.

Se um agente de suporte sólido é usado para administração oral, a preparação pode ser transformada em com-

primidos, colocada numa cápsula de gelatina dura na forma de pó ou pélete ou pode estar na forma de um trocisco ou pastilha. A quantidade de agente de suporte sólido variará largamente mas variará desde cerca de 25 mg até cerca de 1 g por unidade de dosagem. Se um agente de suporte líquido é utilizado, a preparação pode estar na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole ou líquido injetável estéril tal como uma suspensão ou solução líquida aquosa ou não-aquosa.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por métodos convencionais na técnica. Por exemplo, os comprimidos podem ser preparados misturando o ingrediente ativo com adjuvantes e/ou diluentes vulgares e subsequentemente comprimindo a mistura numa máquina para fazer comprimidos convencional. Exemplos de adjuvantes ou diluentes compreendem: amido de milho, amido de batata, talco, estearato de magnésio, gelatina, lactose, gomas e semelhantes. Quaisquer outros adjuvantes ou aditivos normalmente utilizados para fins tais como corantes, aromatizantes, conservantes, etc., podem ser utilizados desde que sejam compatíveis com os ingredientes ativos.

Tratamento de Desordens

Conforme acima mencionado, os compostos de fórmula **I** são inibidores da enzima PDE10A e como tal são úteis para o tratamento de desordens neurológicas e psiquiátricas associadas.

A invenção proporciona assim um composto de fórmula **I** ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, bem como uma composição farmacêutica contendo um tal composto, para uso no tratamento de uma desordem neurodegenerativa, desordem psiquiátrica ou dependência de drogas em humanos.

Numa forma de realização da presente invenção, a doença ou condição neurodegenerativa envolve a neurodegeneração de neurónios espinhosos médios do estriado num ser humano. Numa forma de realização específica da presente invenção, a doença ou condição neurodegenerativa é a doença de Huntington. Numa outra forma de realização, a doença é a discinesia associada com terapia com agonista da dopamina.

Numa forma de realização, a perturbação psiquiátrica é selecionada a partir do grupo constituído por esquizofrenia, por exemplo do tipo paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado ou residual; perturbação esquizofreniforme; perturbação esquizoafetiva, por exemplo do tipo delirante ou do tipo depressivo; perturbação delirante; perturbação psicótica induzida por substância, por exemplo psicose induzida pelo álcool, anfetaminas, canábis, cocaína, alucinogénios, inalantes, opioides ou fenciclidina; perturbação de personalidade do tipo paranoide; e perturbação de personalidade do tipo esquizoide.

O termo "dependência de drogas" ou "dependência

de substâncias", tal como aqui utilizado, significa um desejo anormal por um fármaco ou droga e é geralmente caracterizado por distúrbios motivacionais tal como uma compulsão para consumir a droga desejada e episódios de desejo intenso de substância.

A dependência de drogas é largamente considerada um estado patológico. A perturbação de dependência envolve a progressão do uso agudo de drogas para o desenvolvimento do comportamento de procura de droga, vulnerabilidade à recaída e capacidade diminuída e mais lenta de responder aos estímulos naturalmente gratificantes. Por exemplo, o *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Quarta Edição (DSM-IV) (DSM-IV: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais) categorizou três fases de dependência: preocupação/antecipação, embriaguez/intoxicação e abstinência/efeito negativo. Estas fases são caracterizadas, respetivamente, em todos os lugares por ânsias constantes e preocupação com a obtenção da substância; uso de mais substância do que o necessário para experimentar os efeitos intoxicantes; e experimentação de tolerância, sintomas de abstinência e diminuição da motivação para as atividades normais da vida.

Outras doenças que podem ser tratadas de acordo com a presente invenção são perturbações obsessivo-compulsivas, diabetes *mellitus* não insulínica dependente (DMNID ou NIDDM) e síndrome de Tourette e outras perturbações de tiques, bem como a Perturbação por Défice de Atenção com Hiperatividade (PDAH).

Os compostos de fórmula **I** ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser utilizados em combinação com um ou mais outros fármacos (incluindo agente antipsicótico típico e atípico) no tratamento de doenças ou condições para as quais os compostos da presente invenção têm utilidade, em que a combinação dos fármacos em conjunto é mais segura ou mais eficaz do que qualquer um dos fármacos isolados. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais outros fármacos que tratam, previnem, controlam, melhoram ou reduzem o risco de efeitos secundários ou toxicidade dos compostos da presente invenção. As combinações, usos e métodos de tratamento da invenção podem também proporcionar vantagens no tratamento de pacientes que não respondem adequadamente ou que são resistentes a outros tratamentos conhecidos.

Tais outros fármacos podem ser administrados por uma via e numa quantidade comumente usadas por conseguinte, contemporaneamente ou sequencialmente com os compostos da presente invenção. De acordo com isto, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que contêm um ou mais outros ingredientes ativos, para além dos compostos da presente invenção. As combinações podem ser administradas como parte de um produto de combinação de forma de dosagem unitária, ou como um kit ou protocolo de tratamento em que um ou mais fármacos adicionais são administrados em formas de dosagem separadas como parte de um regime de tratamento.

O termo "agente neurolético" conforme aqui usado refere-se a fármacos, os quais têm o efeito sobre a cognição e comportamento de fármacos agentes antipsicóticos que reduzem a confusão, delírios, alucinações, e agitação psicomotora em pacientes com psicoses. Também conhecidos como tranquilizantes principais e fármacos antipsicóticos, os agentes neuroléticos incluem, mas sem constituir limitação: fármacos antipsicóticos típicos, incluindo fenotiazinas, ainda divididas em alifáticas, piperidinas e piperazinas, tioxantenos (por exemplo, cisordinol), butirofenonas (por exemplo, haloperidol) , dibenzoxazepinas (por exemplo, loxapina), di-hidroindolonas (por exemplo, molindona), difenilbutilpiperidinas (por exemplo, pimozida), e fármacos antipsicóticos atípicos, incluindo benzisoxazoles (por exemplo, risperidona), sertindole, olanzapina, quetiapina, osanetant e ziprasidona.

Agentes neurolépticos particularmente preferidos para utilização na presente invenção são sertindole, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona e osanetant.

Tal como é aqui usado, e a menos que indicado de outro modo, uma "desordem ou condição neurodegenerativa" refere-se a uma desordem ou condição que é causada pela disfunção e/ou morte de neurónios no sistema nervoso central. O tratamento destas desordens e condições pode ser facilitado através da administração de um agente que previne a disfunção ou morte de neurónios em risco nestas perturbações ou condições e/ou melhora a função de neuró-

nios danificados ou saudáveis de uma forma tal a compensar a perda de função causada pela disfunção ou morte dos neurónios em risco. O termo "agente neurotrófico", conforme aqui utilizado, refere-se a uma substância ou agente que tem todas ou algumas destas propriedades.

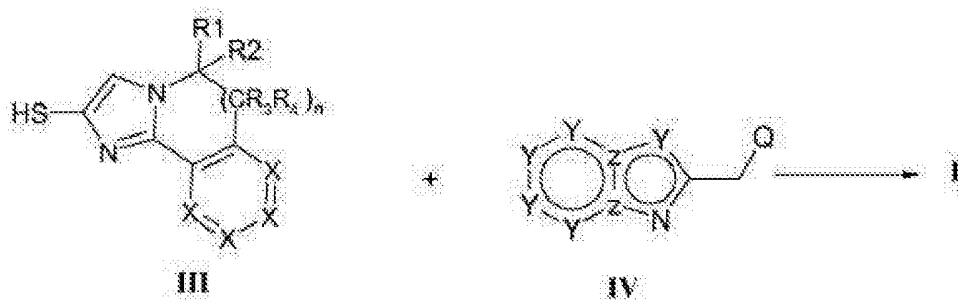
Títulos e subtítulos são aqui usados apenas por conveniência, e não devem ser interpretados de qualquer maneira como limitantes da invenção.

SECÇÃO EXPERIMENTAL

Preparação dos compostos da invenção

Os compostos de fórmula geral **I** da invenção podem ser preparados conforme descrito nos seguintes esquemas de reação.

Os compostos de fórmula **I**, em que L é $-\text{CH}_2-\text{S}-$, podem ser preparados pelo acoplamento de um nucleófilo de fórmula **III** com um eletrófilo de fórmula **IV**, onde Q é um grupo de saída, por exemplo Cl, Br, I, metanossulfonilo, 4-toluenossulfonilo, conforme mostrado no Esquema 1.



Esquema 1

Esta reação é tipicamente levada a cabo num solvente tal como 1-propanol, tolueno, DMF ou acetonitrilo, facultativamente na presença de uma base de carbonato tal como carbonato de potássio ou uma base de amina terciária tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina (DIPEA), a uma temperatura variando desde cerca de 0 °C até cerca de 200 °C, facultativamente sob pressão num recipiente fechado. Outros solventes adequados incluem benzeno, clorofórmio, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol e xileno. Alternativamente, misturas de solventes tais como tolueno/-2-propanol podem ser usadas.

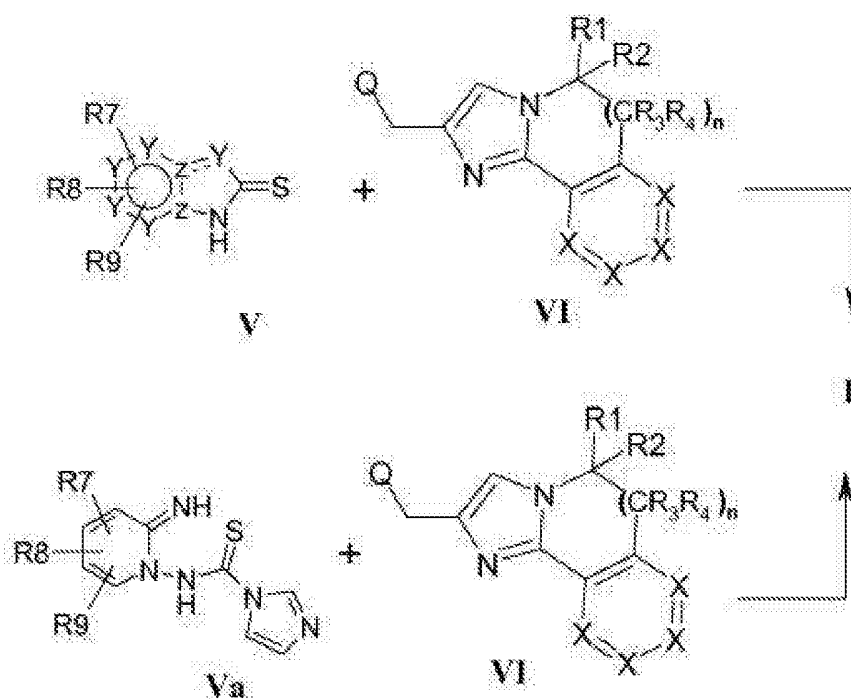
Os compostos de tiol de fórmula **III** podem ser feitos por métodos semelhantes aos descritos na literatura, por exemplo em *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **14**(5) (1977) 889-92, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, **5** (1979) 1132-6, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, **20** (1997) 2983-2988, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **7** (2009) 128-134.

Alguns eletrófilos de fórmula **IV** estão comercialmente disponíveis, e muitos outros são conhecidos na técnica: ver por exemplo JP 59176277 e US 2010016303. O eletrófilo **IV**, em que Q é um grupo separável, por exemplo Cl, Br, I, metanossulfonilo, 4-toluenossulfonilo, podem também ser preparados por conversão do álcool primário cor-

respondente ao referido grupo separável por métodos conhecidos dos químicos especialistas na técnica. Os referidos métodos podem, por exemplo, ser selecionados a partir da reação de compostos do álcool primário correspondente com cloreto de tionilo, tricloreto de fósforo, tribrometo de fósforo, cloreto de metanossulfonilo ou cloreto de 4-toluenossulfonilo, facultativamente na presença de um solvente adequado, tal como diclorometano ou 1,2-dicloroetano e, facultativamente, na presença de uma base, tal como trietilamina, di-isopropiletilamina ou piridina. Alternativamente, os eletrófilos de fórmula **IV** podem ser preparados por reação de aminas heteroaromáticas comercialmente disponíveis com 1,3-di-haloacetonas de, por exemplo, 1,3-dicloroacetona, num solvente adequado, tal como 1,2-dimetoxietano ou etanol, a uma temperatura adequada, tal como a temperatura ambiente ou de refluxo. Alguns eletrófilos de fórmula **IV** estão comercialmente disponíveis, e muitos outros são conhecidos na técnica: ver, por exemplo T. Tsuchiya, H. Sashida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1980) 1109-1110; T. Tsuchiya, H. Sashida, A. Konoshita, *Chem. Pharm. Bull.*, **31** (1983) 4568-4572.

Os compostos de fórmula **I** em que L é $-S-CH_2-$, podem ser preparados pelo acoplamento de um nucleófilo de fórmula **V** ou **Va** com um eletrófilo de fórmula **VI**, onde **Q** é um grupo separável, por exemplo Cl, Br, I, metanossulfonilo, 4-toluenossulfonilo, conforme mostrado no Esquema 2. Na reação entre **V** e **Va** com **VI**, a alquilação do átomo de enxo-

fre de **V** ou **Va** com **VI** e o fecho do anel para formar o anel de triazole ambos tomam lugar sob as mesmas condições de reação num procedimento de um só recipiente.



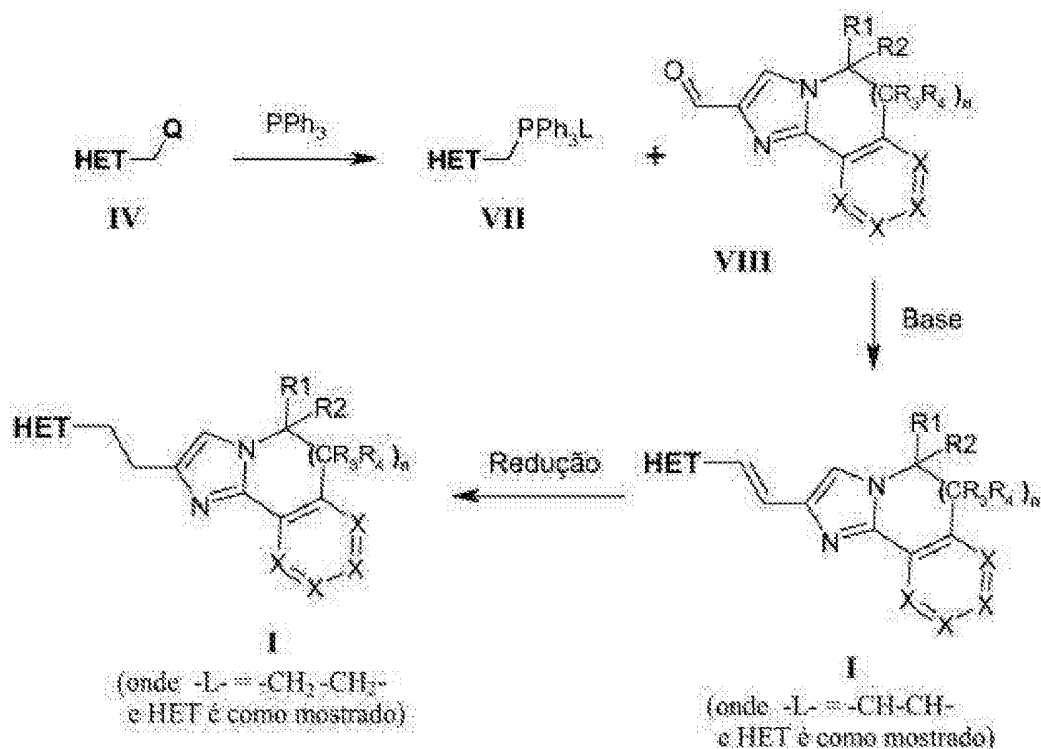
Esquema 2

Esta reação é tipicamente realizada num solvente tal como 1-propanol, tolueno, DMF ou acetonitrilo, facultativamente na presença de uma base de carbonato tal como carbonato de potássio ou uma base de amina terciária tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina (DIPEA), a uma temperatura no intervalo entre cerca de 0 °C até cerca de 200 °C, facultativamente sob pressão num recipiente fechado. Outros solventes apropriados incluem benzeno, clorofórmio, dioxano, acetato de etilo, 2-propanol e xileno. Alternativamente, pode ser usadas misturas de solventes tais como tolueno/2-propanol.

Os compostos de fórmula **V** ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados conforme descrito na literatura: ver, por exemplo, Brown *et al.*, *Aust. J. Chem.*, **31** (1978) 397-404; Yutilov *et al.*, *Khim. Geter. Soedin.*, (1988) 799-804; Wilde *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5** (1995) 167-172; Kidwai *et al.*, *J. Korean Chem. Soc.*, **49** (2005) 288-291. Os compostos de fórmula **Va** podem ser preparados conforme descrito em WO 96/01826 a partir das 1,2-diaminopiridinas correspondentes por reação com tiocarbonil-di-imidazole num solvente adequado, tal como clorofórmio, a uma temperatura adequada, tal como temperatura ambiente ou +40 °C. As 1,2-diaminopiridinas necessárias estão prontamente disponíveis a partir das 2-aminopiridinas comercialmente disponíveis correspondentes, por reação com um reagente de *N*-aminação adequado, tal como *O*-(mesitilsulfonil)-hidroxilamina, num solvente adequado, tal como clorofórmio, a uma temperatura adequada, tal como 0 °C ou à temperatura ambiente, ver WO 96/01826.

Os compostos de fórmula **VI** podem ser preparados conforme descrito em por exemplo A. Venkatesan *et al.*, *Chem. Med. Chem.*, **3** (2008) 1658-1661.

Os compostos de fórmula **I** em que L é -CH=CH- ou -CH₂CH₂- podem ser preparados pela sequência de reação mostrada no Esquema 3.



Esquema 3

Especificamente, os compostos de fórmula **I** em que L é $-CH_2CH_2-$ podem ser preparados por redução de um alceno de fórmula **I** em que L é $-CH=CH-$, por hidrogenação usando um catalisador de metal de transição, tal como paládio metálico, juntamente com uma fonte de hidrogénio, tal como gás hidrogénio, hidrogenocarbonato de amónio, ou ciclo-hexadieno. Os referidos alcenos de fórmula **I** em que L é $-CH=CH-$ podem ser preparados pela reação de Wittig entre um sal de fosfónio de fórmula **VII** e um aldeído de fórmula **VIII** num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, na presença de uma base adequada, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. O sal de fosfónio de fórmula **VII** está prontamente disponível por reação de compostos de fórmula **IV** (ver Esquema 1 acima) com trifenilfosfina por meio de

métodos conhecidos dos químicos peritos na técnica. Os aldeídos de fórmula **VIII** estão disponíveis por métodos descritos na literatura, ver por exemplo A. Venkatesan *et al.*, *Chem. Med. Chem.*, **3** (2008) 1658-1661.

Métodos Gerais

Os dados analíticos de LC-MS foram obtidos usando o método seguinte:

Foi utilizado um instrumento PE Sciex API 150EX equipado com fotoionização à pressão atmosférica e um sistema de CL Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Coluna: coluna Waters Symmetry C18 de 4,6x30 mm com tamanho de partícula de 3,5 µm; Temperatura da coluna: 60 °C; Sistema de solvente: A = água/ácido trifluoroacético (99,95:0,05) e B = metanol-/ácido trifluoroacético (99,965:0,035); Método: Eluição de gradiente linear com A:B = 83:17 a 0:100 em 2,4 minutos e com uma velocidade de fluxo de 3,0 mL/min.

A purificação por LC preparativa-MS foi realizada num instrumento PE Sciex API 150EX com ionização química a pressão atmosférica. Coluna: YMC ODS-A de 50x20 mm com tamanho de partícula 5 µm; Método: Eluição de gradiente linear com A:B = 80:20 até 0:100 em 7 minutos e com uma velocidade de fluxo de 22,7 mL/min. A recolha de frações foi realizada por deteção por MS de divisão de fluxo.

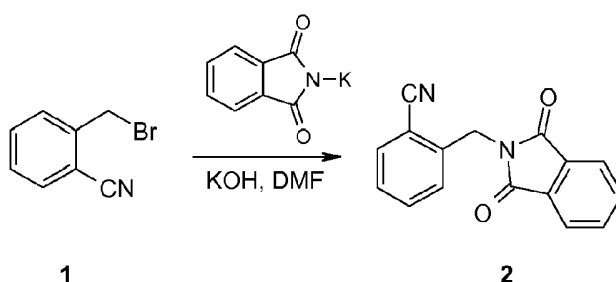
Os espectros de RMN-¹H foram registados em

500,13 MHz num instrumento Bruker Avance AV500 ou em 600,16 MHz num instrumento Bruker Avance Ultrashield plus. Foi utilizado TMS como padrão de referência interno. Os valores dos desvios químicos são expressos em ppm. As seguintes abreviaturas são utilizadas para a multiplicidade dos sinais de RMN: s = singleto, d = dupletto, t = tripleto, q = quarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = dupletto de dupletos, dt = dupletto de tripletos, dq = dupletto de quartetos, td = tripleto de dupletos, tt = tripleto de tripletos, m = multipletto, br s = singleto largo e br = sinal largo.

As abreviaturas estão em conformidade com o Guia de Estilo ACS: "The ACS Styleguide - A manual for authors and editors", Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620

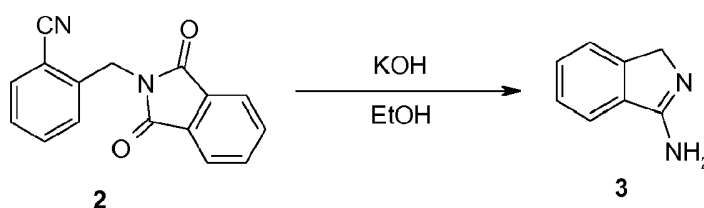
PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS

5H-Imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

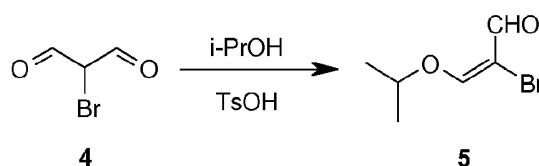


Uma solução do composto **1** (19 g, 0,097 mol e sal de potássio da ftalimida (18 g, 0,097 mol em DMF (100 mL) foi aquecida a 100 °C durante 1 hora. A mistura foi vertida em água (500 mL) e os sólidos foram filtrados e lavados com

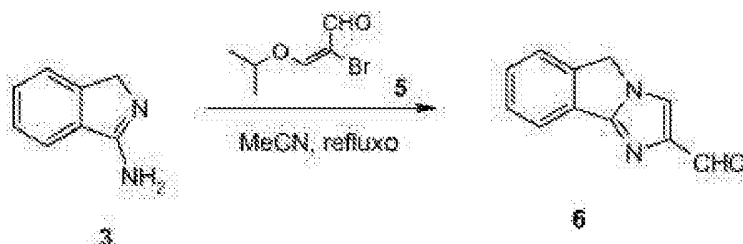
água. Os sólidos foram secos sob vácuo para se obter o composto **2** (21 g, rendimento: 65%) na forma de um sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89-7,87 (m, 2H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,09 (s, 2H).



Uma mistura de composto **2** (21 g, 0,080 mol e KOH (13 g, 0,230 mol em EtOH (150 mL) foi aquecida a 80 °C durante 0,5 horas. A mistura espessa foi arrefecida e filtrada. O filtrado foi diluído com água (1 L) e extraído com EtOAc (200 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas para darem o composto **3** em bruto (8,05 g, 63%) na forma de um sólido castanho.



Uma mistura do composto **4** (3,9 g, 26,9 mmol), *i*-PrOH (7,8 mL), $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (73 mg, 0,38 mmol) e hexano (49 mL) foi destilada (pressão atmosférica, temperatura de reação 67 °C) para remover o solvente e os restantes 27 mL de solução foram ainda destilados em vácuo (~8,5 kPa, temperatura da reação 25 °C) para se obter o produto **5** em bruto (5,0 g) na forma de um líquido castanho, o qual era instável e foi utilizado no passo seguinte diretamente.



Uma solução de composto **3** em bruto (8,05 g, 0,061 mol) e composto **5** em bruto (11,8 g, 0,061) foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas, em seguida carbonato de potássio (16,8 g, 122 mmol) foi adicionado à mistura e esta foi aquecida com refluxo durante 2 horas. A solução da reação foi concentrada, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (*n*-heptano/EtOAc, 1:1 até EtOAc 100%) para dar **6** (2,00 g, rendimento: 6,95%) na forma de um sólido amarelo. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,89 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 4,93 (s, 2H).

Os seguintes intermediários foram preparados de um modo semelhante:

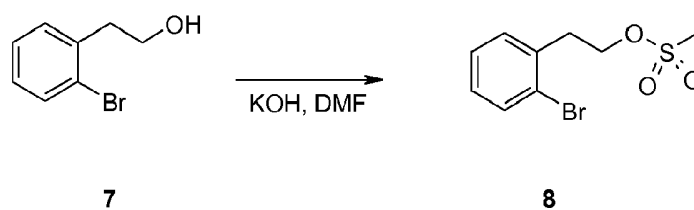
7-Fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído,
 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 9,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 5,03 (s, 2H). LC-MS (MH^+): m/z = 203,0, t_R (minutos) = 0,53.

8-Fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído,
 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 9,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H),

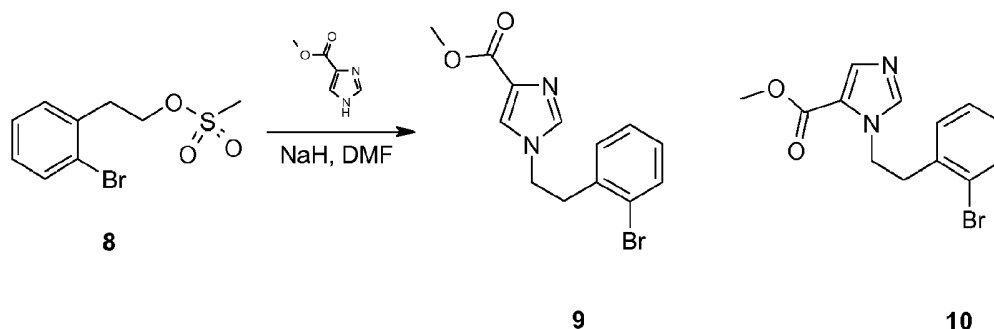
7,16 (td, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H). LC-MS (MH^+): $m/z = 203,1$, t_R (minutos) = 0,64.

7-Metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído,
 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 9,91 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). LC-MS (MH^+): $m/z = 215,0$, t_R (minutos) = 0,47.

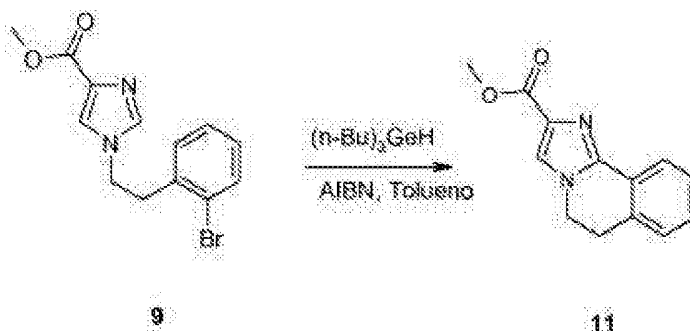
5,6-Di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina-2-carbaldeído



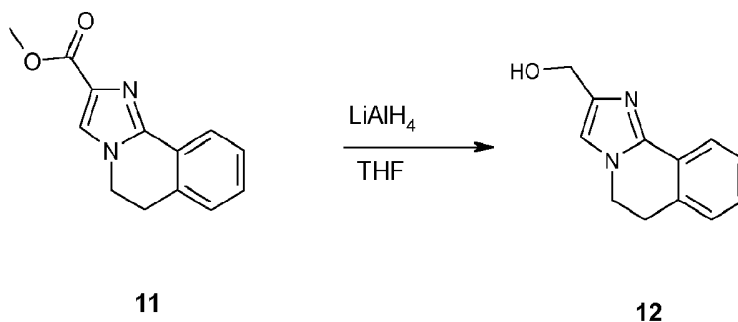
Uma solução do composto **7** (4,92 g, 0,037 mol em tolueno (100 mL) foi tratada com trietilamina (10,2 mL, 0,073 mol e a solução foi arrefecida a 0 °C. Cloreto de metanossulfonilo (2,87 mL, 0,037 mol foi adicionado, após agitação a esta temperatura durante 10 minutos a solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. A mistura foi vertida em água (250 mL) e extraída com DCM (250 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$ e concentradas para darem o composto **8** em bruto (7,05 g) na forma de um líquido castanho. 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H).



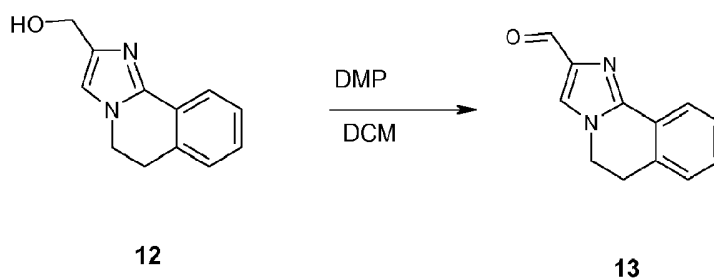
4-Imidazolocarboxilato de metilo (1,09 g, 8,62 mmol) foi lentamente adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 0,52 g, 13 mmol) em DMF (40 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C e agitada a esta temperatura durante 1 hora. Uma solução do composto **8** (3,61 g, 12,90 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionada gota a gota à mistura de reação a esta temperatura e a mistura de reação foi agitada durante mais 12 horas a 80 °C. A mistura arrefecida foi filtrada, os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (*n*-heptano 100% a EtOAc 100%) para se obter o composto **10** (0,91 g, 34%) na forma de um semissólido amarelo primeiro LC-MS (MH⁺): *m/z* = 311,3, *t_R* (min) = 1,15, em seguida composto **9** (1,38 g, rendimento: 51%) na forma de um sólido amarelo LC-MS (MH⁺): *m/z* = 311,3, *t_R* (minutos) = 1,16.



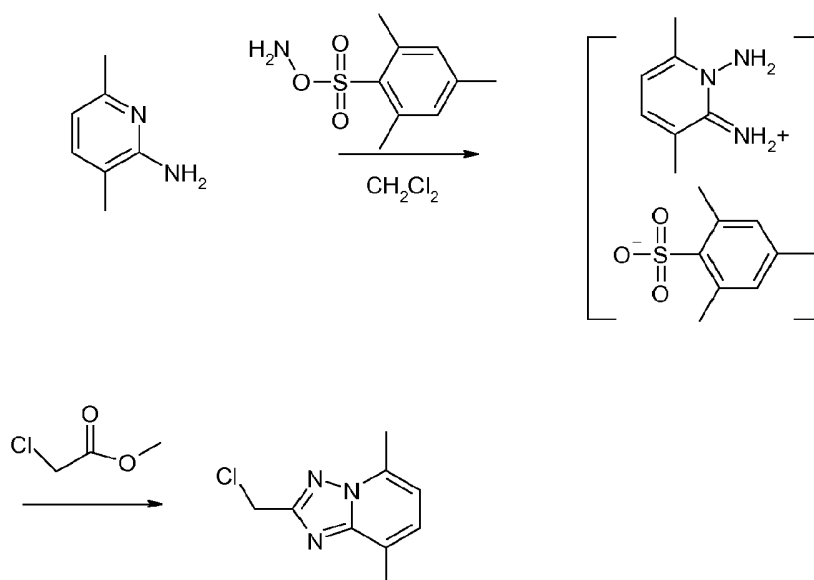
A uma solução de éster metílico do ácido 1-[2-(2-bromofenil)etil]-1H-imidazole-4-carboxílico (1,38 g, 4,46 mmol) em tolueno (20 mL) desgaseificada com árgon e aquecida a 100 °C foi adicionada uma solução de hidreto de tributilgermânio em tolueno (10 mL) desgaseificada com árgon. 2,2'-Azo-bis-isobutironitrilo (0,88 g, 5,36 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 110 °C durante 16 h. Mais 2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,88 g, 5,36 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 110 °C durante 4 h. A reação foi extinta vertendo-a em solução 1 M de HCl (100 mL), as duas fases foram separadas e a fase aquosa tratada extraída com *n*-heptano (2 x 100 mL). A fase aquosa foi basificada com solução de bicarbonato de sódio saturado e extraída com DCM (3 x 100 mL). Os materiais orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados e os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (*n*-heptano 100% a EtOAc 100%) para se produzir o composto **11** (124 mg, 13%) LC-MS (MH⁺): *m/z* = 229,2, *t_R* (minutos) = 0,86.



A uma solução de éster metílico do ácido 5,6-di-hidroimidazo[2,1-a]isoquinolina-2-carboxílico (210 mg, 0,92 mmol) em THF (9,6 mL) sob uma atmosfera de azoto foi adicionada uma solução 1 M de LiAlH_4 em THF (1,1 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Foi adicionada água (0,5 mL) seguida por EtOAc (50 mL) e a solução foi seca com MgSO_4 , filtrada e os voláteis foram removidos em vácuo para se obter o composto **12** (177 mg, 96%). LC-MS (MH^+): m/z = 201,2, t_R (minutos) = 0,29.



A uma solução de (5,6-di-hidroimidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)-metanol (177 mg, 0,88 mmol) em DCM (10 mL) sob uma atmosfera de árgon foi adicionado periodinano de Dess-Martin (41 mg, 0,97 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 50 mL), água salgada (50 mL) e em seguida seca com Na_2SO_4 , filtrada e os voláteis foram removidos em vácuo para se obter o composto **13** em bruto (165 mg, 94%). LC-MS (MH^+): m/z = 199,0, t_R (minutos) = 0,55.

2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

A uma solução de 3,6-dimetil-2-piridinamina (2,00 g, 16,4 mmol) em 50 mL de DCM foi adicionada gota a gota uma solução de hidroxilamina-2,4,6-trimetil-benzenossulfonato (4,22 g, 19,6 mmol) em 50 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C, e a mistura foi agitada e deixada aquecer até à temperatura ambiente. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em 80 mL de MeOH, em seguida tratado com DBU (3,43 mL, 22,9 mmol) e a solução foi agitada durante 5 minutos. Depois de éster metílico do ácido cloroacético (1,44 mL, 16,4 mmol) ter sido adicionado, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. Depois de ser concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi diluído com água (100 mL) e extraído com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL), água salgada (50 mL), secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia

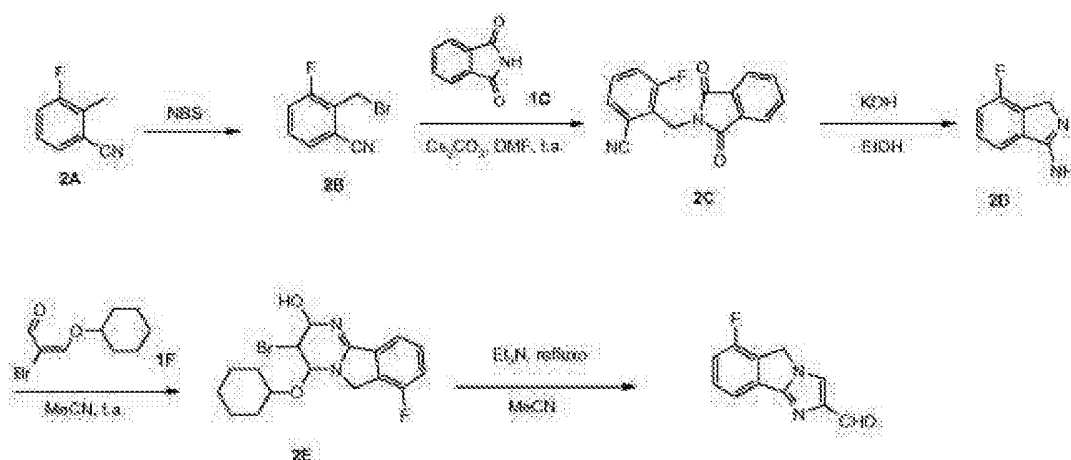
em coluna sobre gel de sílica (éter de petróleo/EtOAc = 2/1) para dar origem a 2,65 g de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina com 82% de rendimento. LC-MS (MH^+): m/z = 195,9, t_R (minutos) = 1,14

Os seguintes intermediários foram preparados de modo análogo:

2-Clorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina a partir de 2-amino-6-metilpirazina. Rendimento de 28%; LC-MS: m/z = 181,8 (MH^+), t_R = 0,64 min.

2-Clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina a partir de 2-amino-3,6-dimetilpirazina. 60% de rendimento; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,74 (s, 3H); LC-MS: m/z = 196,9 (MH^+), t_R = 0,64 min.

6-Fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído



Uma solução do composto **2A** (50 g, 0,37 mol em

CCl_4 (500 mL) foi adicionada a NBS (72,5 g, 0,408 mol) e AIBN (1,2 g, 0,037 mol), a solução da reação foi submetida a refluxo durante a noite, a TLC indicou que a reação estava completa, a solução reacional foi filtrada e concentrada em vácuo para dar o produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia flash sobre sílica eluindo com éter de petróleo/EtOAc (500:1) para dar o composto **2B** desejado (30 g, rendimento: 40%) na forma de um sólido branco.

A uma solução do composto **2B** (60 g, 0,28 mol) e composto **1C** (78 g, 0,44 mol) em DMF (500 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (150 g, 0,46 mol). A mistura foi agitada à t.a. (12 °C) durante 2 horas. TLC indicou que todo o material de partida **2B** foi completamente consumido. A mistura foi vertida em água (2 L), o produto precipitado foi filtrado, lavado com água (500 mL) e metanol (500 mL) para dar o produto **2C** (85 g, rendimento: 92%) na forma de um sólido branco.

Uma mistura de composto **2C** (130 g, 0,466 mol) e KOH (80 g, 1,43 mol) em EtOH (1,8 L) foi aquecida a 90 °C durante 0,5 horas. A TLC mostrou que a reação estava completa. A mistura foi arrefecida e filtrada, o filtrado amarelado foi concentrado em vácuo para dar um sólido castanho, o qual foi diluído com EtOAc (1 L) e água (300 mL), a camada aquosa foi extraída por EtOAc (300 mLx5), a camada orgânica combinada foi lavada com água salgada (300 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, concentrada em vácuo para dar o produto **2D** (65 g, em bruto) na forma de um sólido castanho, o qual é suficientemente puro para a reação do passo

seguinte. Uma mistura do composto **2D** (25 g, em bruto) e composto **1F** (43 g, 0,185 mol) em CH₃CN seco (500 mL) foi agitada à t.a. (27 °C) durante a noite. A mistura resultante foi filtrada e lavada com MeCN e seca em vácuo para produzir o composto **2E** (37 g, rendimento: 85%). Uma solução do composto **2E** (23 g, 60 mmol) e Et₃N (7,27 g, 72 mmol) em CH₃CN seco (400 mL) foi agitada em refluxo de 90 °C-100 °C durante 18 horas. A solução da reação foi concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com solução a 20% de hidrogenocarbonato de potássio aquoso. Após filtração através de uma almofada de Celite, a camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluída com PE:EtOAc = 5:1) para dar 6-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído (1,1 g, rendimento: 10%) na forma de um sólido amarelado. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,9 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,04 (s, 2H).

Os intermediários seguintes foram preparados duma maneira semelhante:

5H-Imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

7-Fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

8-Fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

9-Fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

6-Metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

7-Metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

8-Metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

9-Metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído

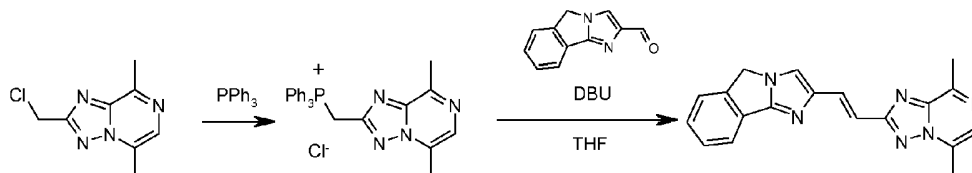
5H-Imidazo[1',2':1,5]pirrolo[3,4-b]piridina-2-carbaldeído (ou seja, 6-aza-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído)

8H-3,6,8a-Triaza-ciclopenta[a]indeno-2-carbaldeído (isto é, 7-aza-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído)

8H-3,5,8a-Triaza-ciclopenta[a]indeno-2-carbaldeído (isto é, 8-aza-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído)

5H-Imidazo[1',2':1,2]pirrole[3,4-b]piridina-2-carbaldeído (isto é, 9-aza-5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído)

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Uma solução de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirazina (1,351 g, 6,87 mmol) e trifenilfosfina (1,80 g, 6,87 mmol) em acetonitrilo (150 mL) foi aquecida em refluxo durante 12 h. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi suspenso em éter, filtrado e seco para produzir cloreto de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-metil)-trifenil-fosfônio na forma de um sólido esbranquiçado (2,412 g, 74,9%). LC-MS: m/z = 423,2 ($[M-Cl]^+$), t_R = 0,86 minutos, método A.

Uma solução de 5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído (150 mg, 0,81 mmol) em THF seco (5,3 mL) foi adicionada a cloreto de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-metil)-trifenil-fosfônio (374 mg, 0,81 mmol) sob árgon e foi adicionado 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (120 µL, 0,81 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas depois do que foi evaporada sobre gel de sílica (2 g). A cromatografia sobre gel de sílica (gradiente de eluição; A:B 100:0 a 0:100, em que A é acetato de etilo e B é MeOH 10% em acetato de etilo) proporcionou o composto mencionado em título na forma de uma mistura dos isômeros *cis* e *trans* (139 mg, 52%). LC-MS: m/z = 329,3 (MH^+), t_R = 0,96 minutos.

Os intermediários seguintes foram preparados de um modo semelhante:

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-9-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-6-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-7-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-8-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-9-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

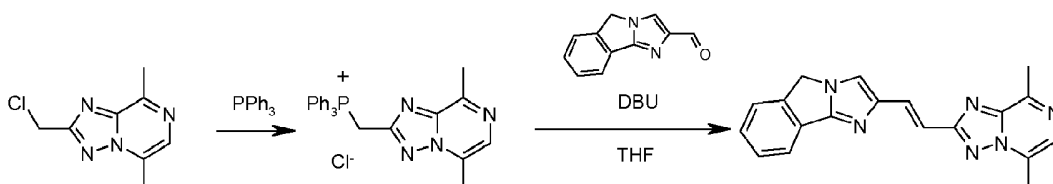
2-[(E)-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5H-imidazo[1',2':1,2]pirrolo[3,4-b]piridina

2-[(E)-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5H-imidazo[1',2':1,5]pirrolo[3,4-b]piridina

A invenção aqui divulgado é ainda ilustrada pelos exemplos seguintes.

EXEMPLO 1

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

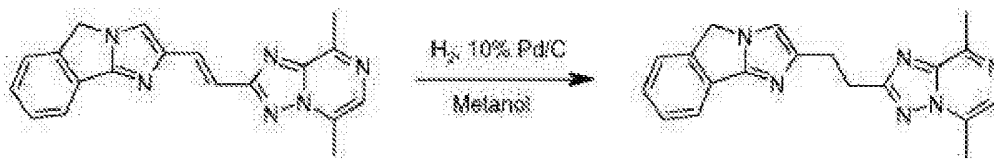


Uma solução de 2-clorometil-5,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirazina (1,351 g, 6,87 mmol) e trifenilfosfina (1,80 g, 6,87 mmol) em acetonitrilo (150 mL) foi aquecida em refluxo durante 12 h. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi suspenso em éter, filtrado e seco para produzir cloreto de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-metil)-trifenil-fosfônio na forma de um sólido esbranquiçado (2,412 g, 74,9%). LC-MS: m/z = 423,2 ($[M-Cl]^+$), t_R = 0,86 minutos, método A.

Uma solução de 5H-imidazo[2,1-a]isoindole-2-carbaldeído (150 mg, 0,81 mmol) em THF seco (5,3 mL) foi adicionada a cloreto de (5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il-metil)-trifenil-fosfônio (374 mg, 0,81 mmol) sob árgon e foi adicionado 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (120 µL, 0,81 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas depois do que foi evaporada sobre gel de sílica (2 g). A cromatografia sobre gel de sílica (gradiente de eluição; A:B 100:0 até 0:100, em que A é acetato de etilo e B é MeOH 10% em acetato de etilo) proporcionou o composto mencionado em título na forma duma mistura dos isômeros *cis* e *trans* (139 mg, 52%). LC-MS: m/z = 329,3 (MH^+), t_R = 0,96 minutos.

EXEMPLO 2

Síntese de 2-[-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

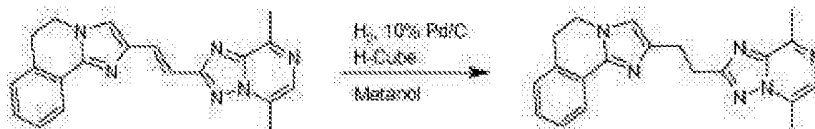


A uma solução de 2-[-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole (139 mg, 0,423 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado paládio 10% sobre carbono (27 mg). Uma corrente de gás hidrogénio foi borbulhada e a reação foi mantida sob uma atmosfera de hidrogénio durante a noite com agitação. Depois de

filtração, os extratos orgânicos foram evaporados sobre gel de sílica (2 g). A cromatografia (gradiente de eluição; A:B 100:0 até 0:100, em que A é acetato de etilo e B é MeOH 10% em acetato de etilo) proporcionou o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (50,6 mg, 36%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7,86-7,82 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,44 (dd, $J = 8,9, 6,6$ Hz, 2H), 3,33 (dd, $J = 8,9, 6,6$ Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). LC-MS: $m/z = 331,0$ (MH^+), $t_R = 0,74$ minutos.

EXEMPLO 3

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,6-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina



Uma solução de 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,6-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina (210 mg, 0,61 mmol) em metanol:DCM (2:1, v/v, 30 mL) foi passada através de um reator de hidrogenação de fluxo contínuo H-Cube® (ThalesNano) a uma velocidade de fluxo de 1 mL/min através de um pequeno cartucho de Pd 10%/C (THS01111) com uma temperatura interna de 25 °C e 1 bar de pressão de hidrogénio. A evaporação dos produtos voláteis produziu o composto mencionado em título (75 mg, 19%). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): (δ 8,02 (dd, $J = 7,7, 1,0$

Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,33 (ddd, $J = 7,7, 1,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,4, 0,7$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,10 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,41 (dd, $J = 9,6, 6,5$ Hz, 2H), 3,28 (dd, $J = 9,6, 6,5$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). LC-MS: $m/z = 345,1$ (MH⁺), $t_R = 0,83$ minutos.

Os compostos seguintes foram preparados de modo análogo:

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, ¹H-NMR (600 MHz, DMSO): δ 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 3,09 (dd, $J = 9,7, 6,3$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: $m/z = 330,2$ (MH⁺), $t_R = 0,91$ minutos.

2-[2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, ¹H-NMR (600 MHz, DMSO): 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,20 (dd, $J = 9,5, 6,4$ Hz, 2H), 3,09 (dd, $J = 9,5, 6,4$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H). LC-MS: $m/z = 315,7$ (MH⁺), $t_R = 0,78$ minutos.

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,3, 5,0$ Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,81 (s,

2H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: m/z = 349,1 (MH^+), t_R = 0,80 minutos.

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-8-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,41 (dd, J = 9,0, 6,5 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 9,0, 6,5 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: m/z = 349,1 (MH^+), t_R = 0,80 minutos.

2-[-2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 3,29 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: m/z = 361,2 (MH^+), t_R = 0,87 minutos.

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, LC-MS: m/z = 361,2 (MH^+). t_R = 0,87 min; método = 131.

2-{2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-il}-propan-2-ol, LC-MS: m/z = 389,2 (MH^+). t_R = 0,88 min; método = 131.

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, LC-MS: m/z = 349,1 (MH^+). t_R = 0,78 min; método = 131.

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-9-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, LC-MS: m/z = 349,1 (MH^+). t_R = 0,74 min; método = 131.

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-8-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, LC-MS: m/z = 361,2 (MH^+). t_R = 0,85 min; método = 131.

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-6-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, LC-MS: m/z = 361,2 (MH^+). t_R = 0,87 min; método = 131.

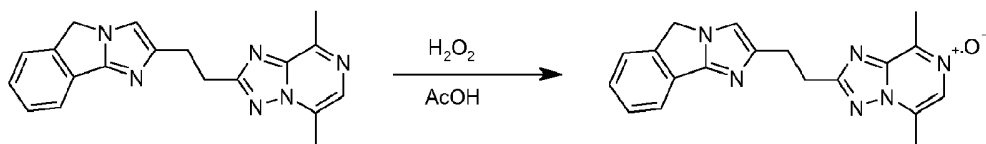
2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-9-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, LC-MS: m/z = 361,2 (MH^+). t_R = 0,85 min; método = 131.

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[1',2':1,2]pirrolo[3,4-b]piridina, LC-MS: m/z = 332,1 (MH^+). t_R = 0,62 min; método = 131.

2-[2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[1',2':1,5]pirrolo[3,4-b]piridina, LC-MS: m/z = 332,2 (MH^+). t_R = 0,48 min; método = 131.

EXEMPLO 4

Síntese de 2-[-2-(5,8-Dimetil-7-oxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole

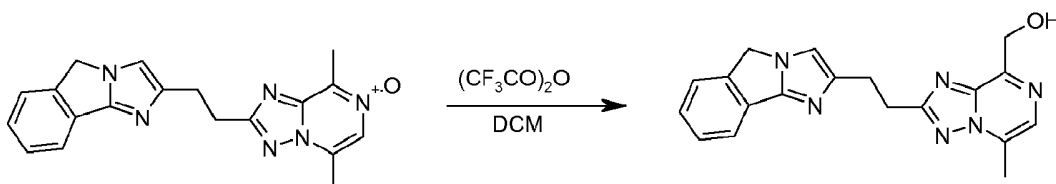


Uma solução de 2-[-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole (500 mg, 1,51 mmol) em AcOH (5 mL) foi tratada com peróxido de hidrogénio aquoso 35% (1,3 mL, 15,1 mmol) e a solução

foi agitada a 40 °C durante 12 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o óleo bruto foi dissolvido em água (10 mL) e basificado até pH 10 com solução 2 N de NaOH. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e secos a 40 °C para se obter o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (101 mg, 20%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,38 (dd, *J* = 8,8, 6,1 Hz, 2H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: *m/z* = 346,9 (MH⁺), *t_R* = 0,53 minutos.

EXEMPLO 5

Síntese de {2-[2-(5H-Imidazo[2,1-a]isoindol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-metanol

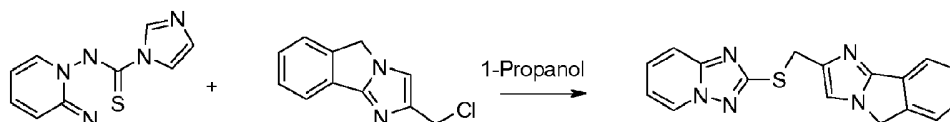


Uma solução de 2-[2-(5,8-dimetil-7-oxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole (91 mg, 0,26 mmol) em DCM (5 mL) foi tratada com anidrido trifluoroacético (93 mL, 0,66 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi dissolvido em DCM (10 mL) e solução saturada de carbonato de sódio (10 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada vigorosamente durante 3 h. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída

com DCM (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e água salgada, e secos sobre MgSO₄. Após evaporação dos voláteis o resíduo foi purificado por LC prep-MS para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (27 mg, 20%). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8,22-8,15 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 3H), 7,21 (s, 1H) 5,14 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,47 (bs, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (s, 1H). LC-MS: m/z = 346,9 (MH⁺), t_R = 0,61 minutos.

EXEMPLO 6

2-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-il-sulfanilmetil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



Uma adaptação do método descrito em WO 96/01826 foi usada. (2-Imino-2H-piridin-1-il)-amida do ácido imidazole-1-carbotioico (200 mg, 1,37 mmol) e 2-clorometil-5H-imidazo[2,1-a]isoindole (300 mg, 1,46 mmol) foram dissolvidos em 1-propanol (25 mL) e a mistura foi aquecida com refluxo durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em diclorometano. A solução foi lavada com água e a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica para se obter o composto mencionado em título (273 mg, 62%) na forma de um sólido amarelo. LC-MS: m/z = 321,1 (MH⁺), t_R = 1,40 min, método B.

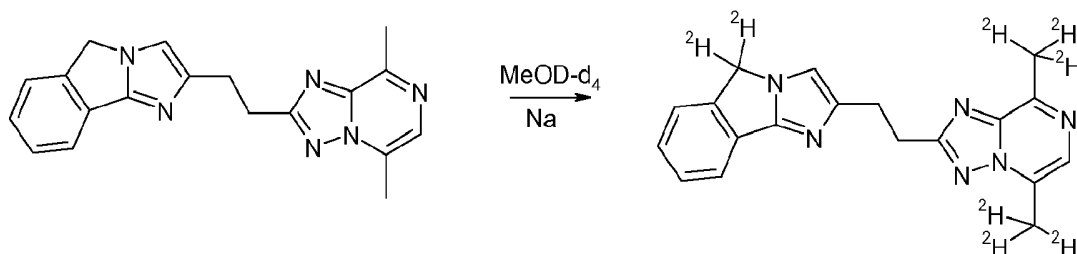
Os compostos seguintes da invenção foram preparados de modo análogo:

2-[(5,7-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfanilmetil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole; LC-MS: m/z =349,1 (MH^+), t_R = 1,59 min, método B.

2-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-sulfanilmetil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindole.

EXEMPLO 7

Síntese de 2-[-2-(5,8-Bis(trideuterometil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil)-5,5-dideutero-5H-imidazo[2,1-a]isoindole



A uma solução de sódio (30 mg, 1,3 mmol) dissolvido em deutero-metanol (MeOD- d_4 , 4 mL) foi adicionado 2-[-2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole (25 mg, 0,076 mmol) e a solução foi agitada à t.a. durante 48 h. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi dissolvido em DCM (10 mL), lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio, água salgada e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e os voláteis foram removidos em

vácuo para se obter o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (14 mg, 53%). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): δ 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,26 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,13 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H). LC-MS: $m/z = 338,4$ (MH^+), $t_R = 0,71$ minutos.

TESTE FARMACOLÓGICO

Enzima PDE10A

A enzima PDE10A ativa é preparada por numerosos caminhos para utilização em ensaios de PDE (K. Loughney *et al.*, *Gene*, **234** (1999) 109-117; K. Fujishige *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, **266** (1999) 1118-1127; e S. Soderling *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **96** (1999) 7071-7076). PDE10A pode ser expressa como proteínas de comprimento completo ou como proteínas truncadas, contanto que elas expressem o domínio catalítico. PDE10A pode ser preparada em diferentes tipos de células, por exemplo células de insetos ou *E. coli*. Um exemplo de um método para obter PDE10A cataliticamente ativa é como segue: O domínio catalítico de PDE10A humana (aminoácidos 440-779 da sequência com o número de acesso NP 006652) é amplificado a partir de RNA total de cérebro humano total, por RT-PCR standard e é clonado nos sítios BamH1 e Xho1 do vetor pET28a (Novagen). A expressão em *E. coli* é realizada de acordo com protocolos padrão. Resumidamente, os plasmídeos de expressão são transformados na estirpe de *E. coli* BL21 (DE3), e 50 mL de culturas inocula-

das com as células deixadas crescer até um OD600 de 0,4-0,6 antes da expressão da proteína ser induzida com IPTG 0,5 M. Após a indução, as células são incubadas durante a noite a temperatura ambiente, após o que as células são recolhidas por centrifugação. As células que expressam PDE10A são ressuspensas em 12 mL (Tris 50 mM-HCl pH 8,0, MgCl₂ 1 mM e inibidores de protease). As células são submetidas a lise por sonicação, e depois de todas as células serem lisadas, TritonX100 é adicionado de acordo com protocolos Novagen. PDE10A é parcialmente purificada em Sepharose Q e as frações mais ativas foram combinadas.

Ensaio de inibição da PDE10A

Um ensaio da PDE10A pode, por exemplo, ser realizado como segue: O ensaio é realizado em amostras de 60 µL contendo uma quantidade fixa de enzima PDE relevante (suficiente para converter 20-25% do substrato de nucleótido cíclico), um tampão (HEPES 50 mM 7,6; MgCl₂ 10 mM; Tween 20 0,02%), BSA 0,1 mg/mL, 225 pCi de substrato de nucleótido cíclico marcado com ³H, cAMP marcado com trítio até uma concentração final de 5 nM e variando as quantidades de inibidores. As reações são iniciadas pela adição de substrato de nucleótido cíclico, e reações são deixadas prosseguir durante uma hora à temperatura ambiente antes de serem terminadas por meio de mistura com 15 µL de pérolas de SPA de silicato de ítrio 8 mg/mL (Amersham). As pérolas são deixadas a assentar durante uma hora no escuro antes das placas serem contadas num contador Wallac 1450 Microbeta. O

sinal medido pode ser convertido a atividade relativa a um controlo não inibido (100%) e os valores CI_{50} podem ser calculados utilizando a extensão XLFit para EXCEL.

No contexto da presente invenção, o ensaio foi realizado em 60 μ L de tampão de ensaio (HEPES 50 mM pH 7,6; $MgCl_2$ 10 mM; Tween 20 0,02%) contendo PDE10A suficiente para converter 20-25% de 3H -cAMP 10 nM e quantidades variadas de inibidores. Após uma incubação de 1 hora, as reações foram terminadas por adição de 15 μ L de pérolas de SPA de silicato de ítrio 8 mg/mL (Amersham). As pérolas foram deixadas a assentar durante uma hora no escuro antes das placas serem contadas num contador Wallac 1450 Microbeta. Os valores CI_{50} foram calculados por regressão não linear utilizando XLfit (IDBS).

Os resultados das experiências mostraram que os compostos testados da invenção inibem a enzima PDE10A com valores CI_{50} abaixo de 10 nm.

Hiperatividade induzida por fenciclidina (PCP)

São usados ratinhos machos (NMRI, Charles River) pesando 20-25 g. São usadas oito ratinhos em cada grupo recebendo o composto de teste (5 mg/kg) mais PCP (2,3 mg/kg), incluindo os grupos de controlo em paralelo recebendo o veículo do composto de teste mais PCP ou injeções de veículo apenas. O volume de injeção é de 10 mL/kg. O experimento é feito em condições de luz normais numa sala sem perturba-

ções. A substância de teste é injetada *per os* 60 min antes da injeção de PCP, que é administrada por via subcutânea.

Imediatamente após a injeção de PCP os ratinhos são colocados individualmente em gaiolas de teste de especialmente concebidas (20 cm x 32 cm). A atividade é medida por 5x8 fontes de luz infravermelha e fotocélulas espaçadas de 4 cm. Os feixes de luz atravessam a gaiola 1,8 cm acima do fundo da gaiola. O registo de uma contagem de motilidade exige a interrupção de feixes de luz adjacentes, evitando por conseguinte as contagens induzidas por movimentos estacionários dos ratinhos.

A motilidade é registada em intervalos de 5 min durante um período de 1 hora. O efeito do fármaco é calculado sobre o total de contagens durante o período de teste comportamental de 1 hora da seguinte forma:

A motilidade média induzida por tratamento com veículo na ausência de PCP é usado como linha de base. O efeito de 100 por cento do PCP é portanto calculado como sendo as contagens totais de motilidade menos a linha de base. A resposta nos grupos que receberam composto de teste é por conseguinte determinada pelo total de contagens de motilidade menos a linha de base, expresso em percentagem do resultado semelhante registado no grupo de controlo de PCP paralelo. As respostas em percentagem são convertidas a inibição em percentagem.

Os resultados das experiências mostraram que o composto testado 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole é um composto ativo *in vivo* que inibe a hiperatividade induzida por PCP:

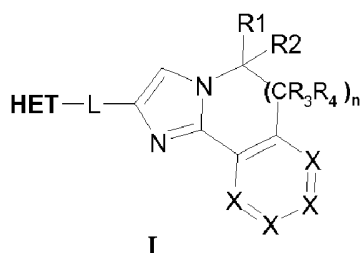
$DE_{50} = 0,2 \text{ mg/kg};$

A inibição é de 100% a 5 mg/kg.

Lisboa, 7 de setembro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto tendo a estrutura I



em que

n é 0 ou 1;

X é CH;

R1 e R2 são cada um independentemente selecionado a partir do grupo constituído por H; alquilo C₁-C₆; (alquil C₁-C₆)cicloalquilo C₃-C₈; hidroxialquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; CH₂CN; CH₂C(O)NH₂; arilalquilo C₁-C₆; e (alquil C₁-C₆)-heterocicloalquilo; halogéneo; e hidroxí;

R3 e R4 são cada um independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, OH, F, CH₃ e OCH₃;

L é um ligante selecionado a partir do grupo constituído por -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-S- e -S-CH₂-; e

HET é um grupo heteroaromático selecionado a partir do grupo constituído por [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina e [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,

HET pode ser substituído com até três substituintes R5, R6 e R7 individualmente selecionados a partir do grupo constituído por H, CH₃ e OCH₃,

e tautómeros e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, e suas formas polimórficas.

2. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que $n = 0$.

3. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que

- a) alquilo C_1-C_6 é selecionado a partir do grupo constituído por metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, isobutilo;
- b) (alquil C_1-C_6)cicloalquilo C_3-C_8 é ciclopropilmetilo;
- c) hidroxialquilo C_1-C_6 é hidroxietilo;
- d) alcoxi C_1-C_6 é selecionado a partir do grupo constituído por metoxi e etoxi;
- e) arilalquilo C_1-C_6 é selecionado a partir do grupo constituído por benzilo e 4-clorobenzilo;
- f) (alquil C_1-C_6)-heterocicloalquilo é selecionado a partir do grupo constituído por tetra-hidropiran-4-il-metilo e 2-morfolin-4-il-etilo;
- g) halogéneo é F.

4. O composto de acordo com a Reivindicação 3, no qual **HET** é selecionado a partir do grupo constituído por 5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, 5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, 5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina e (5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-metanol.

5. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que R1 e R2 são independentemente selecionados a partir do grupo constituído por H, OH, F, CH₃ OCH₃.

6. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que um ou mais dos átomos de hidrogénio do composto são substituídos por deutério.

7. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é selecionado a partir do grupo constituído por 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, 2-[2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-etil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-vinil]-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, {2-[2-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-il)-etil]-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il}-metanol, e 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-7-fluoro-5H-imidazo[2,1-a]isoindole, 2-[2-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-etil]-5,6-di-hidro-imidazo[2,1-a]isoquinolina, e seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

8. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 como um medicamento.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para utilização no tratamento de uma

desordem neurodegenerativa ou psiquiátrica, sozinho ou em combinação com um ou mais agentes neurolépticos.

10. O composto de acordo com a reivindicação 9, para utilização no tratamento de uma desordem neurodegenerativa ou psiquiátrica, em combinação com um ou mais agentes neurolépticos, em que o agente neuroléptico é selecionado a partir do grupo constituído por sertindole, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona e osanetant.

11. O composto de acordo com a reivindicação 9, para utilização no tratamento de uma desordem neurodegenerativa ou psiquiátrica, em combinação com um ou mais agentes neurolépticos, em que a doença neurodegenerativa é a doença de Huntington, e a perturbação psiquiátrica é selecionada a partir do grupo constituído por esquizofrenia, perturbação esquizofreniforme, perturbação esquizoafetiva, perturbação delirante, perturbação bipolar e perturbação ciclotímica.

12. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e um ou mais agentes de suporte, diluentes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 7 de setembro de 2015

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * WO 03093499 A
- * WO 2005120514 A
- * WO 2005012485 A
- * EP 1250923 A
- * WO 0503129 A
- * WO 0502579 A
- * WO 0582883 A
- * WO 0611040 A
- * US 20050182079 A
- * US 20060019975 A
- * WO 06028957 A
- * WO 09152825 A
- * WO 2011072694 A
- * WO 2010145668 A
- * WO 2011072695 A
- * JP 59176277 B
- * US 2010016303 A
- * WO 9601826 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * SODERLING, S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, vol. 96, 7071-7076
- * KOTERA, J. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1999, vol. 261, 551-557
- * SEEGER, T.F. et al. *Brain Research*, 2003, vol. 985, 113-126
- * KONRADI, C.; HECKERS, S. *Society of Biological Psychiatry*, 2001, vol. 50, 729-742
- * NEVE, K. A. et al. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 2004, vol. 24, 165-205
- * SEEGER, T. F. et al. *Brain Research*, 2003, vol. 985, 113-126
- * RODEFER et al. *Eur. J. Neurosci.*, 2005, vol. 4, 1070-1076
- * CANTIN et al. *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, vol. 17, 2669-2673
- * GIAMPA et al. *PLoS One*, 2010, vol. 5, 10
- * GIAMPA et al. *Neurobiology of Disease*, 2009, vol. 34 (3), 450-456
- * HEBB et al. *Current Opinion in Pharmacology*, 2007, vol. 7 (1), 86-92
- * KEHLER, J. et al. *Expert Opin. Ther. Patents*, 2007, vol. 17, 147-158
- * BERGE, S.M. et al. *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 2
- * *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Co., 1995
- * *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- * *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1977, vol. 14 (5), 869-92
- * *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, 1979, vol. 5, 1132-6
- * *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, 1977, vol. 20, 2983-2988
- * *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2009, vol. 7, 128-134
- * TSUCHIYA, T.; SASHIDA, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 1109-1110
- * TSUCHIYA, T.; SASHIDA, H.; KONOSHITA, A. *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, vol. 31, 4568-4572
- * BROWN et al. *Aust. J. Chem.*, 1978, vol. 31, 397-404
- * YUTILOV et al. *Khim. Geter. Soedin.*, 1988, 799-804
- * WILDE et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, vol. 5, 167-172
- * KIDWAI et al. *J. Korean Chem. Soc.*, 2005, vol. 49, 286-291
- * VENKATESAN, A. et al. *ChemMedChem*, 2008, vol. 3, 1658-1661
- * *The ACS Styleguide - A manual for authors and editors*, ACS Style Guide, 1997
- * LOUGHNEY, K. et al. *Gene*, 1999, vol. 234, 109-117
- * FUJISHIGE, K. et al. *Eur J Biochem.*, 1999, vol. 266, 1118-1127