

(11) Número de Publicação: **PT 2303872 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 413/10 (2014.01) **A61K 31/422** (2014.01)
A61P 25/00 (2014.01) **C07D 209/46** (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2009.06.08	(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB 151 85 SÖDERTÄLJE	SE
(30) Prioridade(s): 2008.06.06 US 59485 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2011.04.06	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.04.16 117/2014	JAMES FOLMER	US
	SCOTT THRONER	US
	JOSEPH CACCIOLA	US
	JAMES EMPFIELD	US
	ANGELA M HUNTER	US
	(74) Mandatário:	
	NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO	
	RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA	PT

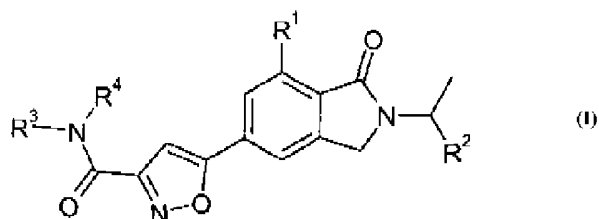
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ISOXAZOLE E SUA UTILIZAÇÃO COMO POTENCIADORES DO RECETOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO**

(57) Resumo:

COMPOSTOS DE ACORDO COM A FÓRMULA (I): EM QUE R1, R2, R3 E R4 SÃO TAL COMO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO, SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, MÉTODOS DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO-OS E MÉTODOS PARA UTILIZAÇÃO DOS MESMOS.

RESUMO

"DERIVADOS DE ISOXAZOLE E SUA UTILIZAÇÃO COMO POTENCIADORES DO RECETOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO"



Compostos de acordo com a Fórmula (I): em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são tal como definidos na descrição, sais farmacologicamente aceitáveis, métodos de produção, composições farmacêuticas contendo-os e métodos para utilização dos mesmos.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE ISOXAZOLE E SUA UTILIZAÇÃO COMO POTENCIADORES DO RECETOR DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a derivados de isoxazole que funcionam como potenciadores de recetores de glutamato, métodos para a sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e sua utilização em terapia.

ANTECEDENTES

Os recetores de glutamato metabotrópicos (mGluR) constituem uma família de recetores acoplados à proteína de ligação a GTP (proteína G) que são ativados por glutamato, e têm papéis importante na atividade sináptica no sistema nervoso central, incluindo a plasticidade neural, o desenvolvimento neural e a neurodegeneração.

A ativação de mGluR em neurónios intactos de mamífero desencadeia uma ou mais das seguintes respostas : ativação da fosfolipase C; aumentos na hidrólise de fosfoinosítideo (PI); libertação intracelular de cálcio; ativação da fosfolipase D; ativação ou inibição de adenilciclase; aumentos ou diminuições na formação de adenosina-monofosfato cíclico (cAMP); ativação da guanilil-ciclase; aumentos na formação de guanosina-monofosfato cíclico (cGMP); ativação da fosfolipase A₂; aumentos na libertação de ácido araquidónico; e aumentos ou diminuições na atividade de canais iónicos regulados por voltagem e ligandos (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, que são divididos em três grupos com base na semelhança da sequência primária, ligações de transdução de sinal, e perfil farmacológico. O Grupo-I inclui mGluR1 e mGluR5, que ativam a fosfolipase C e a geração de um sinal de cálcio intracelular. Os mGluR do Grupo-II (mGluR2 e mGluR3) e Grupo-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, e mGluR8) medeiam uma inibição da atividade da adenilil-ciclase e dos níveis de AMP cíclico. Para uma revisão, ver Pin et al., 1999, *Eur. J. Pharmacol.*, 375: 277-294.

A atividade de recetores da família mGluR está implicada em vários processos normais no SNC de mamífero, e é um alvo importante para compostos para o tratamento de uma variedade de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. A ativação de mGluR é necessária para indução de 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). Foi também demonstrado um papel para ativação de mGluR em nociceção e analgesia (Meller et al., 1993, *Neuroreport*, 4: 879; Bordi & Ugolini, 1999, *Brain Res.*, 871: 223). Além disso, foi sugerido que a ativação de mGluR tem um papel modulador numa variedade de outros processos normais incluindo transmissão sináptica, desenvolvimento neuronal, morte celular apoptótica, plasticidade sináptica, aprendizagem espacial, memória olfativa, controle central da atividade cardíaca, despertar, controlo motor e controlo do reflexo

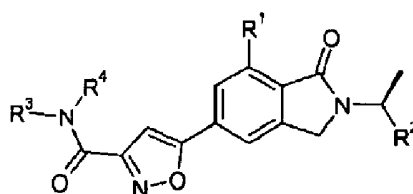
vestíbulo-ocular (Nakanishi, 1994, *Neuron*, 13: 1031; Pin *et al.*, 1995, *Neuropharmacology*, *supra*; Knopfel *et al.*, 1995, *J. Med. Chem.*, 38: 1417).

Avanços recentes na elucidação dos papéis neurofisiológicos de mGluR estabeleceram estes recetores como alvos de fármacos promissores na terapia de distúrbios neurológicos e psiquiátricos agudos e crónicos e distúrbios de dor crónica e aguda. Devido à significância fisiológica e patofisiológica dos mGluR, existe a necessidade de novos fármacos e compostos que possam modular a função de mGluR.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Identificámos uma classe de compostos que modulam a função de mGluR.

De acordo com um aspeto, é proporcionado um composto de Fórmula II:



II

em que

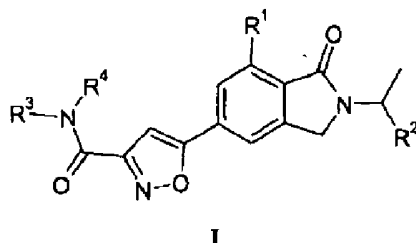
R¹ é selecionado a partir de metilo ou cloro;

R² é trifluorometilo ou ciclopropilo;

R³ e R⁴ em combinação com o azoto ao qual estão ligados formam uma porção cíclica selecionada a partir de morfolino, pirrolidinilo ou piperazinilo.

É descrito um composto de Fórmula I, ou um sal, hidrato, solvato, ou enantiómero deste farmacologicamente aceitável.

Assim, numa forma de realização, é descrita uma composição de matéria compreendendo um composto de acordo com a Fórmula I:



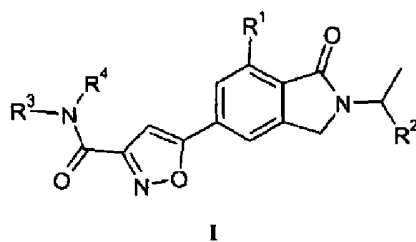
em que:

R^1 é selecionado a partir de alquilo C_{1-3} ou halogénio;

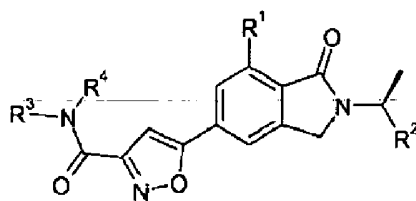
R^2 é selecionado a partir de alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} ou cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 e R^4 em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogénio, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , carbociclilo, heterociclilo ou heteroarilo C_{3-6} , ou R^3 e R^4 em combinação com o azoto ao qual estão ligados formam uma porção cíclica selecionada a partir de morfolino, pirrolidinilo ou piperazinilo.

São também descritos compostos em que R^2 é metilo, de Fórmula I:



ou compostos em que R^2 é trifluorometilo ou ciclopropilo de Fórmula II, substancialmente livres de outros enantiómeros:



II

em que:

R^1 é selecionado a partir de metilo ou cloro;

R^3 e R^4 em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogénio, metilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, piperidinilo ou pirazolilo, ou R^3 e R^4 em combinação com o azoto ao qual estão ligados formam uma porção cíclica selecionada a partir de morfolino, pirrolidinilo ou piperazinilo.

É também descrita uma forma de realização que proporciona compostos de acordo com a Fórmula I em que:

R^1 e R^2 são metilo;

R^3 e R^4 em combinação com o azoto ao qual estão ligados formam uma porção cíclica selecionada a partir de morfolino ou pirrolidinilo.

São também descritos compostos de acordo com a Fórmula II, substancialmente livres de outros enantiómeros, em que:

R^1 é cloro;

R^2 é trifluorometilo ou ciclopropilo;

R^3 e R^4 em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogénio, metilo ou isopropilo.

São também descritos compostos de acordo com a Fórmula II, substancialmente livres de outros enantiómeros em que:

R^1 é selecionado a partir de metilo ou cloro;

R^2 é selecionado a partir de trifluorometilo ou ciclopropilo;

R³ é hidrogénio ou metilo, e

R⁴ é selecionado a partir de hidrogénio, metilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

Em particular esta forma de realização proporciona os compostos descritos nos Exemplos aqui como se segue:

2-(((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-5-[3-(piperazina-1-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona;
7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-5-[3-[morfolina-4-carbonil]-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona, e
7-Cloro-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona.

São também descritos os compostos descritos nos Exemplos aqui como se segue:

5-((7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindolin-5-il)-N-metilisoxazole-3-carboxamida;
5-[7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindolin-5-il]-N,N-dimetilisoxazole-3-carboxamida;
Amida do ácido 5-((7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazole-3-carboxílico;
Amida do ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;
Dimetilamida do ácido 5-((2-isopropil-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazole-3-carboxílico;
Metilamida do ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;
Amida do ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;
Dimetilamida do ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;

7-Cloro-2-isopropil-5-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona;

(2-Hidroxi-etil)-metil-amida do ácido 5-[7-cloro-2-isopropil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;

Dimetilamida do ácido 5-[7-metil-1-oxo-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;

Isopropil-metil-amida do ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;

(2-Hidroxi-etil)-metil-amida do ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;

Ciclopentilamida do ácido 5-((7-cloro-2-isopropil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazole-3-carboxílico;

7-Cloro-2-isopropil-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona;

Dimetilamida do ácido 5-[7-cloro-1-oxo-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;

Isopropil-metil-amida do ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;

(2-Hidroxi-etil)-metil-amida do ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil)-etil]-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico;

São também proporcionados processos para produção de compostos de Fórmula II. São também descritos processos para produção de compostos de Fórmula I.

São ainda proporcionadas composições farmacêuticas compreendendo um composto de acordo com a Fórmula II juntamente com um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

São ainda descritas composições farmacêuticas compreendendo um composto de acordo com a Fórmula I juntamente com um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

É também descrito um método para o tratamento ou a prevenção de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos associados a disfunção de glutamato num animal a necessitar de tal tratamento. O método compreende um passo de administração ao animal de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma tal quantidade.

A invenção proporciona também a utilização de um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal ou solvato deste farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para o tratamento das condições aqui mencionadas. A invenção descreve também a utilização de um composto de acordo com Fórmula I, ou um sal ou solvato deste farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para o tratamento das condições aqui mencionadas.

Mais, a invenção proporciona um composto de Fórmula II, ou um sal ou solvato deste farmacêuticamente aceitável, para utilização em terapia. Mais, a invenção descreve um composto de Fórmula I, ou um sal ou solvato deste farmacêuticamente aceitável, para utilização em terapia.

Os compostos aqui descritos exibem atividade como moduladores de recetores de glutamato metabotrópicos e mais particularmente exibem atividade como potenciadores do recetor mGluR2. Está contemplado que os compostos serão úteis em terapia como produtos farmacêuticos, em particular para o tratamento de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos associados a disfunção de glutamato.

DEFINIÇÕES

A menos que descrito de outra forma nesta descrição, a nomenclatura utilizada nesta descrição segue geralmente os exemplos e as regras estabelecidos em "Nomenclature of Organic Chemistry", Secções A, B, C, D, E, F e H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que é aqui incorporado por referência para os seus nomes de estrutura química exemplares e regras sobre a designação de estruturas químicas. Opcionalmente, um nome de um composto pode ser gerado usando um programa de nomenclatura química: ACD/ChemSketch, Versão 5.09/Setembro de 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

O termo "alquilo C₁₋₃" tal como aqui utilizado significa um radical de hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclico possuindo um a três átomos de carbono, e inclui metilo, etilo, propilo, isopropilo, e ciclopropilo.

O termo "haloalcoxilo C₁₋₃" tal como aqui utilizado significa um radical alcoxilo de cadeia linear ou ramificada possuindo de um a três átomos de carbono e pelo menos um substituinte halo e inclui fluorometoxilo, trifluorometoxilo, fluoroetoxilo, trifluoropropiloxilo, fluoroisopropiloxilo e semelhantes.

O termo "halo" tal como aqui utilizado significa halogénio e inclui fluoro, cloro, bromo, iodo, em formas tanto radioativas como não radioativas.

O símbolo Δ quanto aqui utilizado significa aquecimento ou aplicação de calor.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" significa um sal de adição ácida ou um sal de adição básica que seja compatível com a administração a pacientes.

Um "sal de adição ácida farmacologicamente aceitável" é qualquer sal de adição ácida 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 ácidos de metal tais como mono-hidrogeno-ortofosfato de sódio e hidrogenossulfato de potássio. Ácidos orgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem os ácidos mono, di e tricarboxílicos. Ilustrativos de tais ácidos são, por exemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinâmico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenossulfónico e outros ácidos sulfónicos tais como o ácido metanossulfónico e o ácido 2-hidroxietanossulfónico. Quando quimicamente possível, podem ser formados sais de bi ou monoácidos e tais sais podem existir quer numa forma solvatada hidratada ou substancialmente anidra. Em geral, os sais de adição ácida destes compostos são mais solúveis em água e vários solventes orgânicos hidrófilos e demonstram geralmente pontos de fusão mais elevados em comparação com as suas

formas de base livre. Outros sais, p. ex., oxalatos, podem ser usados, por exemplo no isolamento de compostos de Fórmula I para utilização laboratorial ou para subsequente conversão num sal de adição ácida farmacologicamente aceitável.

"Solvato" significa um composto de Fórmula I ou o sal farmacologicamente aceitável de um composto de Fórmula I em que moléculas de um solvente adequado são incorporadas numa rede cristalina. Um solvente adequado é fisiologicamente tolerável na dosagem administrada como solvato. Exemplos de solventes adequados são etanol, água e semelhantes. Quando o solvente é água, 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 de um centro quiral que não sejam imagens no espelho um do outro (diastereómeros).

O termo "tratar" ou "tratamento" significa aliviar os sintomas, eliminar a causa dos sintomas, quer de forma temporária quer permanente, ou prevenir ou retardar o aparecimento de sintomas do chamado distúrbio ou doença.

O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" significa uma quantidade do composto que é eficaz no tratamento do chamado distúrbio ou condição.

O termo "transportador farmacologicamente aceitável" significa um solvente, dispersante, excipiente, adjuvante

ou outro material não tóxico que é misturado com o ingrediente ativo para permitir a formação de uma composição farmacêutica, i.e., uma forma de dosagem capaz de administração ao paciente. Um exemplo de um tal transportador é um óleo farmacêuticamente aceitável tipicamente utilizado para administração parentérica.

Um sal, hidrato, solvato, ou combinação destes farmacêuticamente aceitável de cada uma das formas de realização mencionadas é contemplado como estando dentro do âmbito da invenção.

As formas opticamente ativas dos compostos da invenção podem ser preparadas, por exemplo, através de separação cromatográfica quiral de um racemato, através de síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos ou através de síntese assimétrica.

Será também entendido pelos peritos na técnica que certos compostos da presente invenção podem existir numa forma solvatada, por exemplo hidratada, bem como uma não solvatada. Será ainda entendido que a presente invenção engloba todas essas formas solvatadas dos compostos de Fórmula II. São também descritas todas as formas solvatadas dos compostos de Fórmula I.

Dentro do âmbito da invenção estão também sais dos compostos de Fórmula II. Geralmente, sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são obtidos utilizando procedimentos padrão bem conhecidos na técnica. São também descritos sais dos compostos de Fórmula I.

Numa forma de realização da presente invenção, um composto de Fórmula II pode ser convertido num sal ou solvato deste farmacologicamente aceitável, tal como um cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato. Também descrito, os compostos de Fórmula I podem ser convertidos num sal ou solvato deste farmacologicamente aceitável, tal como um cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.

PROCESSOS PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS

Os compostos de acordo com a Fórmula I podem ser geralmente preparados pelos processos de síntese aqui ilustrados. A escolha de características e/ou substituintes estruturais particulares pode influenciar a seleção de um processo em relação a outro e pode influenciar as condições sob as quais o processo é realizado.

Dentro destas linhas orientadoras gerais, os processos aqui descritos podem ser utilizados para preparar os compostos exemplares da presente invenção. Salvo indicação em contrário, as variáveis nos esquemas e processos descritos têm as mesmas definições que são dadas aqui para as Fórmulas I e II. Também para evitar dúvidas, em geral quando a Fórmula I é referida deverá ser entendida como englobando compostos de Fórmula II.

Um vulgar perito na técnica apreciará assim que outros compostos de acordo com a Fórmula I podem ser produzidos através de variações e adições adaptando um ou mais dos processos aqui descritos.

A invenção é ainda ilustrada por meio dos exemplos aqui, os quais descrevem várias formas de realização da invenção. O esquema de síntese e os procedimentos de síntese proporcionados para os Exemplos 1 e 2 são proporcionados a título de ilustração e não são para ser interpretados como limitando a invenção. Será claro para os peritos na técnica que outros compostos além dos ilustrados podem ser facilmente preparados através de processos análogos aos descritos.

MÉTODOS GERAIS

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

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registados em espectrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 ou Varian +400 operando a 300, 400 e 500 MHz para RMN ^1H , respetivamente, utilizando TMS ou o sinal do solvente residual como referência, em clorofórmio deuterado como solvente a menos que indicado em contrário. Todos os deslocamentos químicos relatados estão em ppm na escala delta, e a fina divisão dos sinais tal como aparecem nos registos (s: singlete, br s: singlete largo, d: duplete, t: triplete, q: quarteto, m: multiplete).

As separações de cromatografia líquida analítica em linha, seguidas de deteção dos espectros de massa, foram registadas num Waters LCMS consistindo num Alliance 2795 (LC) e um espectrómetro de massa de quadripolo único ZQ. O espectrómetro de massa foi equipado com uma fonte iónica de electropulverização operada num modo de ião positivo e/ou negativo. A tensão de pulverização iónica foi ± 3 kV e o

espectrómetro de massa foi varrido a partir de m/z 100-700 a um tempo de varrimento de 0,8 s. À coluna, X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 × 50 mm, 3,5 mm, foi aplicado um gradiente linear de 5% a 100% de acetonitrilo em acetato de amónio 10 mM (aq.), ou em ácido fórmico a de 0,05 a 0,1% (aq.).

A purificação dos produtos foi feita usando Silicycle SilicaFlash Catridges (cat #FLH-R10030B) num sistema de cromatografia ultrarrápida automática ISCO, ou através de cromatografia ultrarrápida em colunas de vidro cheias de sílica.

O aquecimento por microondas foi realizado numa cavidade de microondas de modo único Emrys Optimizer produzindo irradiação contínua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suécia).

Condições de HPLC LC-MS:

Método A: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH-C18, 1,7 μ m, 2,1 mm DI × 50 mm. Fluxo: 1,0 mL/min. Gradiente: 95% A a 95% B ao longo de 0,9 minutos mantido 0,3 minutos caindo para 95% A ao longo de 0,1 minuto seguindo um gradiente linear padrão. Onde A = acetonitrilo a 2% em água com ácido fórmico a 0,1% e B = água a 2% em acetonitrilo com ácido fórmico a 0,05%. UV-DAD 210-400 nm.

Método B: Coluna: Agilent Zorbax SB-C8, 5 μ m, 2,1 mm DI × 50 mm. Fluxo: 1,4 mL/min, Gradiente: 95% A a 90% B ao longo de 3 minutos mantido 1 minuto caindo até 95% A ao longo de 1 minuto e mantido 1 minuto seguindo um gradiente linear padrão. Onde A = acetonitrilo em água a 2% com ácido

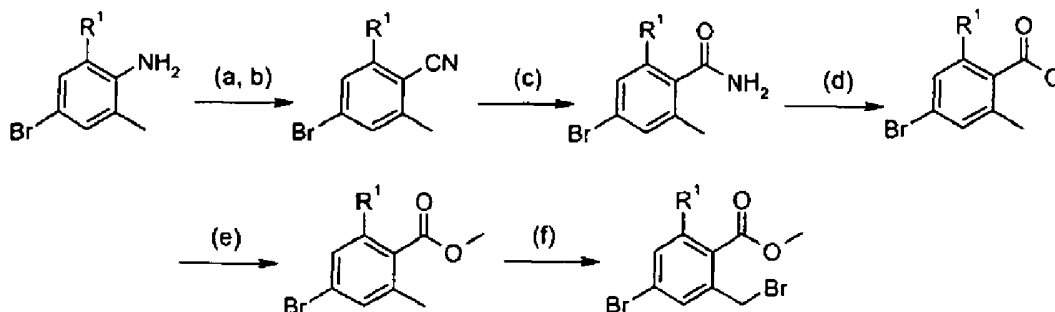
fórmico a 0,1% e B = água a 2% em acetonitrilo com ácido fórmico a 0,05%. UV-DAD 210-400 nm.

Os instrumentos, os métodos e as condições aqui descritos são proporcionados a título de ilustração e não são para ser interpretados como limitando a invenção. Os peritos na técnica apreciarão que outros instrumentos e métodos podem ser utilizados para fazer as medições ou alcançar as separações descritas.

Processos de Síntese:

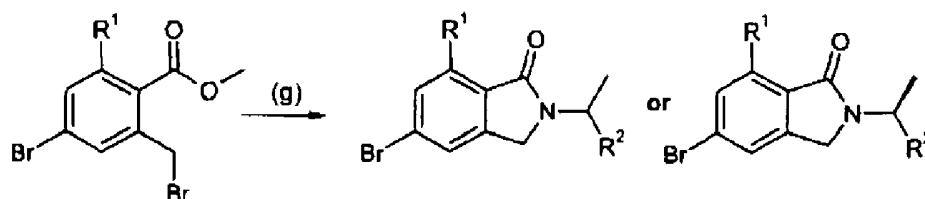
O Esquema 1 ilustra uma síntese representativa de um éster metílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico substituído na posição 6 a partir de precursores comercialmente disponíveis, em que os respectivos passos reacionais compreendem como se segue: (a) NaNO_2 , HCl aq.; (b) NaCN , CuCN e HCl ; (c) NaOH ; (d) ácido nitrosossulfúrico; (e) MCl e K_2CO_3 , e (f) NBS e $(\text{PhCO}_2)_2$. Resumidamente, uma 4-bromo-anilina pode ser diazotada sob condições reacionais de Sandmeyer, seguido de conversão no nitrilo utilizando cianeto de sódio e cianeto de cobre. O nitrilo pode então ser hidrolisado numa amida através de hidrólise básica. A amida pode então ser hidrolisada com ácido nitrosossulfúrico para proporcionar um ácido benzoico, o qual pode ser convertido num éster metílico sob condições padrão. O grupo metilo benzílico pode ser monobromado com N-bromossuccinimida usando peróxido de benzoílo como iniciador radical, para render um éster metílico de ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico substituído na posição 6 desejado.

Esquema 1:



Um éster metílico do ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico substituído na posição 6 pode ser ciclizado numa isoindolona com uma amina, ou uma amina quiral se for desejado um composto quiral, (g) $\text{CH}_3\text{CHR}^2\text{NH}_2$, K_2CO_3 , $\text{B}(\text{OH})_3$, tal como mostrado no Esquema 2.

Esquema 2:

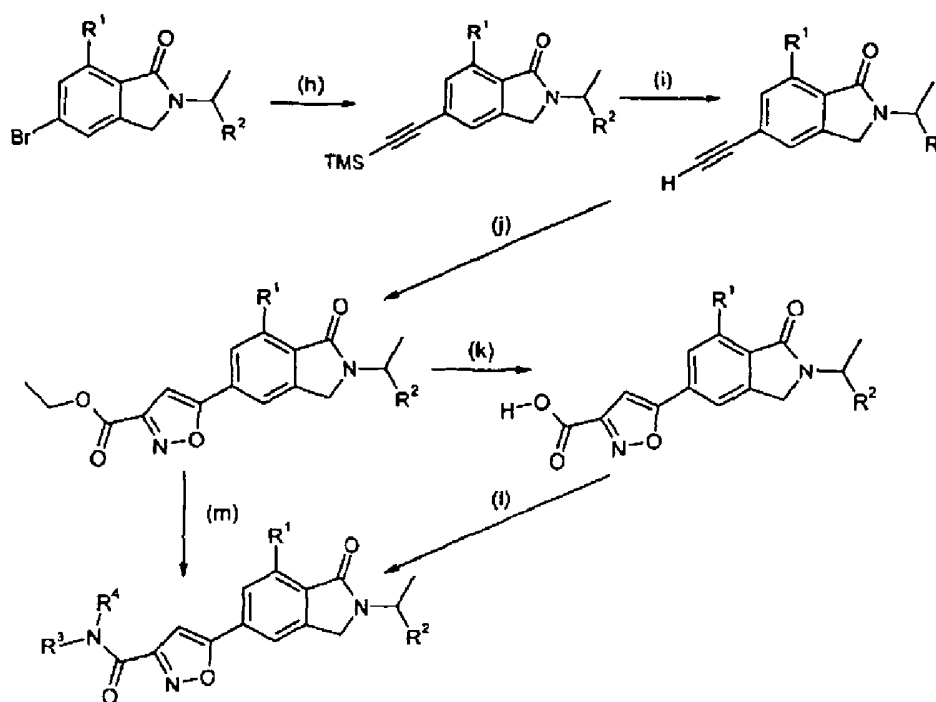


Um composto de Fórmula I (ou Fórmula II) pode ser preparado a partir de uma isoindolona através de uma série de passos reacionais tal como mostrado no Esquema 3, como se segue:

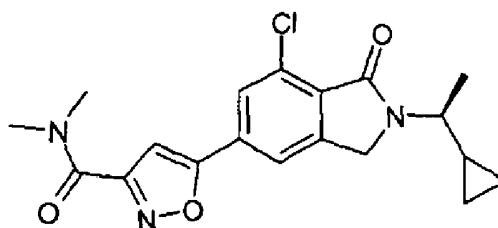
- (h) $\text{Pd}(\text{BnCN})_2\text{Cl}_2$, $\text{TMS}-\equiv$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, PPh_3 em diisopropilamina sob aquecimento suave durante 2 h;
- (i) KOH , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 1 h à TA;
- (j) 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo, KHCO_3 , $\text{EA}/\text{H}_2\text{O}$ 16 h à TA e
- (k) NaOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1 h à TA, seguido por (1) IBCF , NMM , $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$ em THF a -20°C . Resumidamente, pode-se fazer reagir uma 4-bromo-isoindolona sob condições de Sonagashira com um acetileno protegido. A desproteção do

acetileno com uma base, seguida de reação com 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo gerará um éster de isoxazole. Finalmente, a hidrólise do éster com o ácido e a amidação utilizando isobutilcloroformato, N-metil-morfolina e uma amina apropriada, gerará uma amida desejada. Alternativamente, pode ser gerada uma amida através de um éster de isoxazole diretamente através do passo (m) através de reação com uma amina, R^3R^4NH em etanol, e aquecendo.

Esquema 3:

**Exemplos:**

Exemplo 1: 5-(7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropiletíl)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindolin-5-il)-N,N-dimetilisoxazole-3-carboxamida.



Uma solução de 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxoisindolin-5-il)isoxazole-3-carboxilato de etilo (29,59 g, 78,94 mmol) em etanol (500 mL) foi tratada com uma solução a 33% de dimetilamina etanólica (352 mL, 1973,6 mmol). A solução verde clara resultante foi suavemente aquecida durante aproximadamente 3 horas, com aquecimento suficiente para manter uma solução límpida (aproximadamente 50°C). A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e os voláteis removidos sob pressão reduzida. O material foi purificado através de cromatografia ultrarrápida em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo em cloreto de metileno para dar o composto desejado. O produto isolado foi então sujeito a um passo adicional de purificação através de cristalização em etanol. O 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxoisindolin-5-il)-N,N-dimetilisoxazole-3-carboxamida (34,88 g, 93,30 mmol) foi tomado em cerca de 350 mL de etanol e aqueceu-se a 70-80°C até todo o produto se dissolver. A solução foi rapidamente filtrada através de uma frita de vidro média, aquecida novamente até 70-80°C e filtrada através de um papel de filtro (Whatman #1). O filtrado foi aquecido outra vez até 70-80°C para assegurar uma solução límpida e deixou-se arrefecer lentamente até à temperatura ambiente (o volume final de solvente foi de 450 mL). Após assentar de um dia para o outro, formaram-se cristais finos do produto do título. A mistura foi arrefecida num frigorífico durante mais 2 horas. Os cristais foram isolados através de

filtração, lavados com etanol frio e secos sob alto vácuo à temperatura ambiente para dar pequenos cristais brancos semelhantes a agulhas (27,21 g, 78%). Pf 143,5°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,21-0,32 (m, 1 H) 0,35-0,50 (m, 2 H) 0,53-0,67 (m, 1 H) 1,16 (dd, 1 H) 1,30 (d, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,59 (dd, 1 H) 4,62 (s, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H). MS ESI, m/z = 374 (M+H). Método de HPLC B: 0,70 min.

Os compostos intermediários foram preparados como se segue:

a) 5-(7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxoisindolin-5-il)isoxazole-3-carboxilato de etilo.

7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-5-etinilisindolin-1-ona (28,66 g, 110,35 mmol) e hidrogenocarbonato de potássio (110,0 g, 1103,45 mmol) foram dissolvidos numa solução consistindo em 1200 mL de acetato de etilo e 400 mL de água. A esta solução foi adicionado 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (66,9 g, 441,38 mmol). O 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo foi adicionado à temperatura ambiente como uma solução em 160 mL de acetato de etilo através de uma bomba de seringa a um caudal de 5 mL/h. Após a adição do 2-cloro-2(hidroxiimino)acetato de etilo, a reação foi deixada continuar agitando à temperatura ambiente durante mais 12 horas. A camada de acetato de etilo foi extraída num funil de separação, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material foi purificado através de cromatografia ultrarrápida em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 25% de acetato de etilo em hexano para dar o composto do título como um sólido branco (17,05 g, 41,2%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,36-0,53 (m, 3 H)

0,63-0,73 (m, 1 H) 0,98-1,12 (m, 1 H) 1,38 (d, 3 H) 1,47 (t, 3 H) 3,80 (dq, 1 H) 4,43-4,65 (m, 4 H) 7,05 (s, 1 H) 7,83 (s, 2 H). MS ESI, m/z = 375 (M+H). Método de HPLC B: 0,82 min.

b) 7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-5-etinilisoinindolin-1-ona.

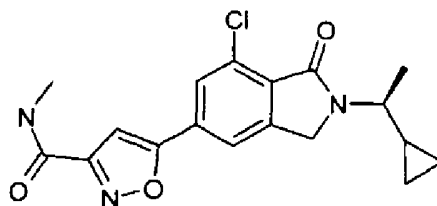
7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-5-(2-(trimetilsilil)etinil)isoinindolin-1-ona (40,88 g, 123,17 mmol) foi dissolvido em 250 mL de etanol e agitou-se à temperatura ambiente. À mistura reacional foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (0,10 g, 1,85 mmol) em 20 mL de água. A reação tornou-se imediatamente negra e deixou-se a continuar agitando durante 90 minutos à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto foi purificado através de cromatografia ultrarrápida em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo em hexano. Isto proporcionou o produto desejado como um sólido acastanhado claro (20,75 g, 69,7%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,34-0,50 (m, 3 H) 0,58-0,69 (m, 1 H) 0,93-1,07 (m, 1 H) 1,34 (d, 3 H) 3,22 (s, 1 H) 3,76 (dq, 1 H) 4,31-4,54 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H). MS ESI m/z = 260 (M+H). Método de HPLC B: 0,80 min.

c) 7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-5-(2-(trimetilsilil)etinil)isoinindolin-1-ona.

5-Bromo-7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)isoinindolin-1-ona (5,0 g, 15,89 mmol) foi colocado num balão de três tubuladuras, equipado com um termopar interno e dissolveu-se em 150 mL de diisopropilamina desgaseificada. A esta

solução adicionou-se acetato de cobre (II) (0,14 g, 0,79 mmol), trifenilfosfina (0,417 g, 1,59 mmol) e bis(benzonitrilo)dicloropaládio (II) (0,30 g, 0,79 mmol). Finalmente, etiniltrimetilsilano (4,84 mL, 34,96 mmol) foi adicionado às gotas durante um período de 20 min. Após a adição do silano estar completa, a mistura reacional foi aquecida e manteve-se a 65°C até o material de partida ser consumido (tal como monitorizado através de LC/MS). A reação foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O material foi então filtrado através de uma fritta de vidro e os restantes sólidos na fritta foram enxaguados com éter dietílico. Os voláteis foram novamente removidos sob pressão reduzida e o resíduo concentrado foi purificado através de cromatografia ultrarrápida em sílica-gel eluindo com 0 a 40% de acetato de etilo em hexano. Isto proporcionou o composto do título como um sólido acastanhado (4,90 g, 93%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,18-0,22 (m, 9 H) 0,29-0,43 (m, 3 H) 0,53-0,62 (m, 1 H) 0,88-1,01 (m, 1 H) 1,27 (d, 3 H) 3,69 (dq, 1 H) 4,33 (q, 2 H) 7,35 (d, 1 H) 7,42 (s, 1 H). MS ESI, m/z = 332 (M+H). Método de HPLC A: 1,05 min.

Exemplo 2: 5-(7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindolin-5-il)-N-metilisoxazole-3-carboxamida.



5-(7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxoisoindolin-5-il)isoxazole-3-carboxilato de etilo (4,00 g, 10,67 mmol) foi colocado num vaso de pressão de 200 mL seguido da adição de etanol (20 mL) e uma solução a 33% de metilamina etanólica (57,2 mL, 320,16 mmol). A solução foi aquecida e mantida a 55°C durante 10 minutos e depois arrefecida até à temperatura ambiente. Formou-se um precipitado, que foi recolhido por filtração e seco de um dia para o outro num forno sob vácuo a 40°C. O etanol residual foi removido a partir do produto isolado através de dissolução dos sólidos numa quantidade mínima de cloreto de metileno, seguido de remoção dos voláteis sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (3,46 g, 90%), Pf 212,3°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,28-0,46 (m, 3 H) 0,54-0,64 (m, 1 H) 0,90-1,02 (m, 1 H) 1,30 (d, 3 H) 2,98 (d, 3 H) 3,64-3,80 (m, 1 H) 4,35-4,57 (m, 2 H) 6,76 (d, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H). MS APCI, m/z = 360 (M+H). Método de HPLC B: 2,19 min.

Os compostos dos Exemplos 3 a 21 ilustrados na Tabela 1 foram sintetizados de acordo com os processos aqui descritos através da utilização de intermediários adequados.

Exemplo 3 - Amida do ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 4 - Amida do ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico

Exemplo 5 - Dimetilamida do ácido S-(2-isopropil-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 6 - Metilamida do ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-
etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-
isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 7 - Amida do ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-
etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-
carboxílico.

Exemplo 8 - Dimetilamida do ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-
etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-
isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 9 - 7-Cloro-2-isopropil-5-[3-(pirrolidina-1-
carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona.

Exemplo 10 - (2-Hidroxi-etil)-metil-amida do ácido 5-(7-
cloro-2-isopropil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il)-
isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 11 - Dimetilamida do ácido 5-[7-metil-1-oxo-2-((S)-
2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-
il]-isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 12 - Isopropil-metil-amida do ácido 5-[2-((S)-1-
ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-
il]-isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 13 - (2-Hidroxi-etil)-metil-amida do ácido 5-[2-
((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-
isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 14 - Ciclopentilamida do ácido 5-(7-cloro-2-
isopropil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazole-3-
carboxílico.

Exemplo 15 - 7-Cloro-2-isopropil-5-[3-(morfolina-4-
carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona.

Exemplo 16 - 2-((S)-1-Ciclopropil-etil)-7-metil-5-[3-
(piperazina-1-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-
isoindol-1-ona.

Exemplo 17 - Dimetilamida do ácido 5-[7-cloro-1-oxo-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico.

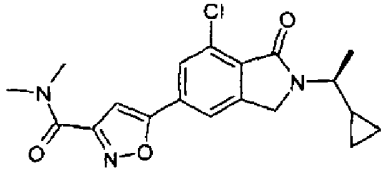
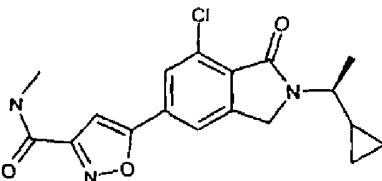
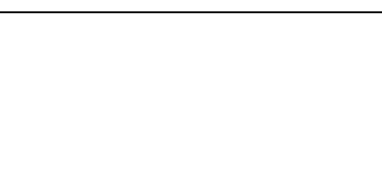
Exemplo 18 - Isopropil-metil-amida do ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico.

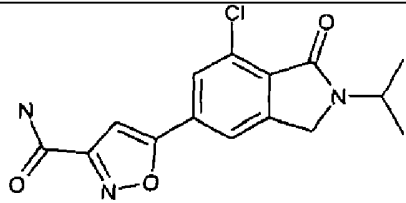
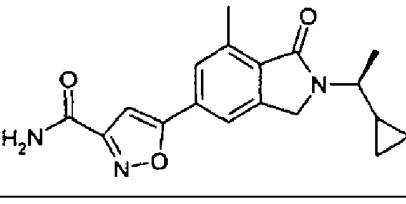
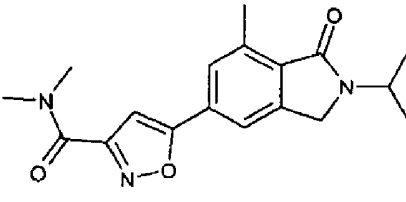
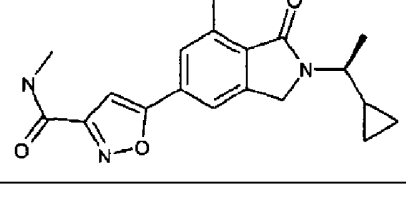
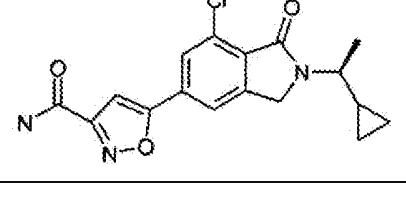
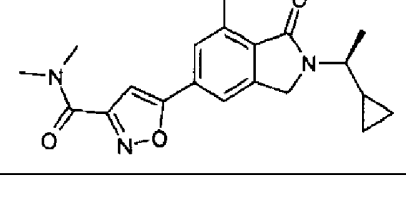
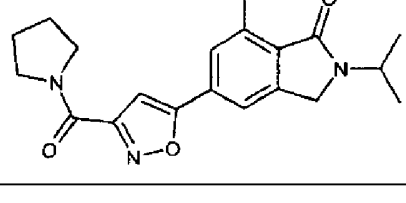
Exemplo 19 - (2-Hidroxi-etil)-metil-amida do ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazole-3-carboxílico.

Exemplo 20 - 7-Cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona

Exemplo 21 - 7-Cloro-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona.

Tabela 1:

Exemplo No.	Estrutura	PM	M+H	RT (HPLC)
1		373,8	374,2	0,70
2		359,8	360,1	2,19
3		319,7	320,0	1,91

				
4		325,4	326,1	2,21
5		327,4	328,4	2,19
6		339,4	340,1	2,30
7		345,8	346,0	2,10
8		353,4	354,4	2,29
9		373,8	374,0	2,32

10		377,8	378,0	1,87
11		381,4	382,0	2,40
12		381,5	328,3	2,58
13		383,4	384,2	2,12
14		387,9	388,1	2,50
15		389,8	390,0	2,12
16		394,5	395,2	1,77
17		401,8	402,0	2,36

18		401,9	402,3	2,53
19		403,9	384,2	2,05
20		415,9	416,1	2,31
21		443,8	444,0	2,36
<p>PM é o peso molecular calculado M+H é a massa medida RT é o tempo de retenção em HPLC em minutos. O Método A foi utilizado para o Exemplo 1 e o Método B para os Exemplos 2 a 21 inclusive.</p>				

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Os compostos descritos aqui podem ser geralmente formulados numa composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal ou solvato deste farmacêuticamente aceitável, em associação com um transportador ou excipiente

farmaceuticamente aceitável. Os transportadores farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações de forma sólida incluem, mas não estão limitadas a, pós, comprimidos, grânulos dispersáveis, cápsulas, hóstias e supositórios.

Um transportador sólido pode ser uma ou mais substâncias, que podem também atuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglomerantes ou agentes de desintegração de comprimidos. Um transportador sólido pode ser também um material de encapsulamento.

Em pós, o transportador é um sólido finamente dividido, que está numa mistura com o componente ativo do composto finamente dividido. Em comprimidos, o componente ativo é misturado com o transportador possuindo as propriedades de ligação necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados.

Para preparação de composições de supositórios, uma cera de baixo ponto de fusão tal como uma mistura de glicéridos de ácidos gordos e manteiga de cacau é primeiro fundida e o ingrediente ativo é disperso nesta através de, por exemplo, agitação. A mistura homogênea fundida é então vertida em moldes de tamanho conveniente e deixada arrefecer e solidificar.

Veículos adequados incluem, mas não se limitam 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 pretende também incluir a formulação do componente ativo com material de encapsulamento como transportador proporcionando uma cápsula na qual o componente ativo (com ou sem outros transportadores) é rodeado por um transportador que está assim em associação com ele. De forma semelhante, estão incluídas hóstias.

Os comprimidos, os pós, as hóstias e as cápsulas podem ser feitos como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral.

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

As soluções aquosas para administração oral podem ser preparadas através de dissolução do componente ativo em água e adição de corantes, agentes aromatizantes, estabilizantes, e agentes espessantes adequados como desejado. As suspensões aquosas para utilização oral podem ser feitas através de dispersão do componente ativo finamente dividido em água juntamente com um material viscoso, tal como gomas naturais e sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e outros agentes de suspensão conhecidos na técnica da formulação farmacêutica. Composições exemplares destinadas a utilização oral podem conter um ou mais agentes corantes, adoçantes, aromatizantes e/ou conservantes.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica incluirá entre cerca de 0,05% p (porcento em peso) a cerca de 99% p, mais particularmente, de cerca de 0,10% p a 50% p, do composto da invenção, sendo 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 perito na técnica utilizando critérios conhecidos, incluindo a idade, o peso e a resposta do paciente individual, e interpretada dentro do contexto da doença que está a ser tratada ou a ser evitada.

UTILIZAÇÕES MÉDICAS

Os compostos aqui descritos exibem atividade como moduladores de recetores metabotrópicos de glutamato e mais particularmente exibem atividade como potenciadores do recetor mGluR2. Está contemplado que os compostos serão úteis em terapia como produtos farmacêuticos, em particular para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados a disfunção do glutamato num animal e particularmente num humano.

Mais especificamente, os distúrbios neurológicos ou psiquiátricos incluem, mas não estão limitados a, distúrbios tais como défice cerebral subsequente a cirurgia de *bypass* e enxerto cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, traumatismo da medula espinal, traumatismo na cabeça, hipóxia perinatal, paragem cardíaca, lesão neuronal por hipoglicemia, demência (incluindo demência induzida por SIDA), doença de Alzheimer, Coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, lesão ocular,

retinopatia, distúrbios cognitivos, doença de Parkinson idiopática e induzida por fármacos, espasmos musculares e distúrbios associados a espasticidade muscular incluindo tremores, epilepsia, convulsões, défices cerebrais secundários a estado epilético prolongado, enxaqueca (incluindo dor de cabeça da enxaqueca), incontinência urinária, tolerância a substâncias, abstinência de substâncias (incluindo substâncias tais como opiatos, nicotina, produtos de tabaco, álcool, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.), psicose, esquizofrenia, ansiedade (incluindo distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de pânico, fobia social, distúrbio obsessivo-compulsivo e distúrbio de estresse pós-traumático (PTSD)), distúrbios de humor (incluindo depressão, mania, distúrbios bipolares), distúrbios do ritmo circadiano (incluindo jet lag e trabalho por turnos), neuralgia do trigêmeo, perda auditiva, zumbido, degeneração macular do olho, vômitos, edema cerebral, dor (incluindo estados agudos e crónicos de dor, dor grave, dor intratável, dor neuropática, dor inflamatória, e dor pós-traumática), discinesia tardia, distúrbios do sono (incluindo narcolepsia), distúrbio de défice de atenção/hiperatividade e distúrbio de conduta.

É descrita a utilização de qualquer um dos compostos de acordo com a Fórmula I, ou um sal ou solvato deste farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das condições discutidas acima.

Além disso, a invenção descreve um método para o tratamento de um sujeito sofrendo de qualquer uma das condições discutidas acima, através do qual uma quantidade eficaz de

um composto de acordo com a Fórmula I ou um sal ou solvato deste farmacologicamente aceitável, é administrado a um paciente a necessitar de tal tratamento. A invenção proporciona também um composto de Fórmula I ou um sal ou solvato deste farmacologicamente aceitável, tal como aqui definido anteriormente para utilização em terapia.

No contexto da presente descrição, o termo "terapia" inclui também "profilaxia" a menos que existam indicações específicas em contrário. Os termos "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser interpretados em conformidade. O termo "terapia" no contexto da presente invenção engloba ainda a administração de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, para mitigar um estado de doença preexistente, agudo ou crônico, ou para mitigar uma condição recorrente. Esta definição engloba também terapias profiláticas para a prevenção de condições recorrentes e terapia continuada para distúrbios crônicos.

Em utilização para terapia de um animal de sangue quente tal como um humano, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de uma composição farmacêutica convencional através de qualquer via, incluindo oralmente, intramuscularmente, subcutaneamente, topicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoracicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente e através de injeção nas articulações. Em formas de realização preferidas da invenção, a via de administração é oral, intravenosa ou intramuscular.

A dosagem dependerá da via de administração, da gravidade da doença, da idade e do peso do paciente e de outros

fatores normalmente considerados pelo médico assistente, que determina o regime individual e nível de dosagem para um determinado paciente.

Tal como mencionado acima, os compostos aqui descritos podem ser proporcionados ou distribuídos numa forma adequada para utilização oral, por exemplo, num comprimido, pastilha, cápsula dura e mole, solução aquosa, solução oleosa, emulsão, e suspensão. Alternativamente, os compostos podem ser formulados numa administração tópica, por exemplo, como um creme, pomada, gel, pulverização, ou solução aquosa, solução oleosa, emulsão ou suspensão. Os compostos aqui descritos podem também ser proporcionados numa forma que for adequada para administração nasal, por exemplo, como pulverização nasal, gotas nasais, ou pó seco. Os compostos podem ser administrados na vagina ou no reto, na forma de um supositório. Os compostos aqui descritos podem também ser administrados parentericamente, por exemplo, através de injeção ou infusão intravenosa, intravesicular, subcutânea, ou intramuscular. Os compostos podem ser administrados através de insuflação (por exemplo como um pó finamente dividido). Os compostos podem também ser administrados por via transdérmica ou sublingual.

Além da sua utilização em medicina terapêutica, os compostos de Fórmula I, ou sais destes, são úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos efeitos de inibidores de atividade 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 ratinhos.

Um composto de Fórmula 1 ou um sal, solvato ou éster hidrolisável *in vivo* deste farmacologicamente aceitável, ou uma composição ou formulação farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I podem ser administrados concorrentemente, simultaneamente, sequencialmente ou separadamente com outro composto ou compostos farmacologicamente ativos selecionados a partir do seguinte:

(i) antidepressivos tais como amitriptilina, amoxapina, bupropiona, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina e equivalentes e isómero ou isômeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(ii) antipsicóticos atípicos incluindo, por exemplo, quetiapina e isómero ou isômeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(iii) antipsicóticos incluindo, por exemplo, amissulprida, aripiprazole, asenapina, benxisoxidil, bifopruxox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalprocx, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindole, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valpróico, zopiclona, zotepina, ziprasidona e equivalentes e isómero ou isômeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(iv) ansiolíticos incluindo, por exemplo alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos, tais como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(v) anticonvulsivos incluindo por exemplo carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(vi) terapias de Alzheimer incluindo, por exemplo, donepezil, memantina, tacrina e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(vii) terapias de Parkinson incluindo, por exemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inibidores de MAOB tais como selegina e rasagilina, inibidores de comP tais como Tasmar, inibidores de A-2, inibidores de reincorporação da dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas da Nicotina, agonistas da Dopamina e inibidores da óxido nítrico-sintase neuronal e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(viii) terapias de enxaqueca, incluindo, por exemplo, almotriptano, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptano, frovatriptano, lisuride, naratriptano, pergolide, pramipexole, rizatriptano, ropinirole, sumatriptano, zolmitriptano,

zomitriptano, e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(ix) terapias de acidente vascular cerebral incluindo por exemplo abciximab, ativase, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplase, repinotano, traxoprodil e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(x) terapias de incontinência urinária incluindo, por exemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotano, solifenacina, tolterodina e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(xi) terapias de dor neuropática incluindo, por exemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(xii) terapias de dor nocicetiva, tais como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos;

(xiii) terapias de insônia incluindo, por exemplo, alobarbital, alonimid, amobarbital, benzoetamina, butabarbital, capuride, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem, e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos, ou

(xiv) estabilizadores do humor incluindo, por exemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, lítio,

olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valpróico, verapamil, e equivalentes e isómero ou isómeros e metabolito ou metabolitos destes farmacologicamente ativos.

Tais produtos de combinação empregam o composto desta invenção dentro do intervalo de dosagem aqui descrito e o outro composto ou compostos farmacologicamente ativos dentro de intervalos de dosagem aprovados e/ou a dosagem descrita na publicação de referência.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

As propriedades farmacológicas dos compostos da invenção podem ser analisadas utilizando ensaios padrão para a atividade funcional. Exemplos de ensaios de recetores de glutamato são bem conhecidos na técnica tal como descrito, por exemplo, em 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. A metodologia descrita nestas publicações é aqui incorporada por referência. Convenientemente, os compostos da invenção podem ser estudados por meio de um ensaio que mede a mobilização do cálcio intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ em células expressando mGluR2.

A atividade de hERG foi avaliada utilizando os processos descritos por Bridgland-Taylor, M.H., *et al.*, *J. Pharm. Tox. Methods* 54 (2006) 189-199.

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

Um ensaio de ligação de [³⁵S]-GTPγS foi utilizado para ensaiar funcionalmente a ativação do recetor mGluR2. A atividade ativadora alostérica de compostos no recetor mGluR2 humano foi medida usando um ensaio de ligação de [³⁵S]-GTPγS com membranas preparadas a partir de células CHO que expressam estávelmente o mGluR2 humano. O ensaio baseia-se no princípio de que os agonistas se ligam a recetores acoplados a proteína G para estimular a permuta GDP-GTP na proteína G. Uma vez que [³⁵S]-GTPγS é um análogo de GTP não hidrolisável, pode ser utilizado para proporcionar um índice de permuta GDP-GTP e, assim, da ativação do recetor. O ensaio de ligação a GTPγS proporciona portanto uma medida quantitativa de ativação do recetor.

Membranas foram preparadas a partir de células CHO transfectadas de forma estável com mGluR2 humano. As membranas (30 μg de proteína) foram incubadas com o composto de teste (3 nM a 300 μM) durante 15 minutos à temperatura ambiente antes da adição de glutamato 1 μM, e incubou-se durante 30 min a 30°C em 500 μL de tampão de ensaio (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM), contendo GDP 30 μM e [³⁵S]-GTPγS 0,1 nM (1250 Ci/mmol). As reações foram realizadas em triplicado em placas de 96 poços de 2 mL de polipropileno. As reações foram terminadas através de filtração em vácuo usando um coletor de 96 poços Packard e microplacas de filtro GF/B Unifilter-96. As placas de filtro foram lavadas 4 × 1,5 mL com tampão de lavagem gelado (tampão fosfato de sódio 10 mM, pH 7,4). As placas de filtro foram secas e foram adicionados a cada poço 35 μL de fluido de cintilação (Microscint 20). A quantidade de radioatividade ligada foi determinada através de contagem das placas num Packard TopCount. Os dados foram analisados

utilizando GraphPad Prism, e os valores EC_{50} e E_{max} (relativamente ao efeito máximo do glutamato) foram calculados utilizando regressão não linear.

Tal como ilustrado na Tabela 2, abaixo, geralmente os compostos aqui descritos têm solubilidade favorável, baixa capacidade para ativar o canal iónico hERG e foram fortemente ativos nos ensaios aqui descritos para atividade moduladora de mGluR2, possuindo valores de EC_{50} tal como mostrado.

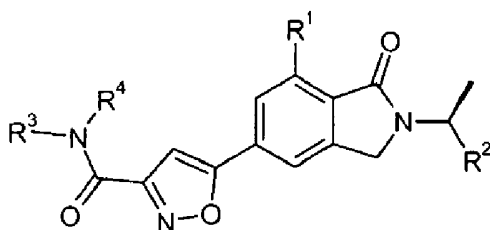
Tabela 2:

Exemplo No.	EC ₅₀ de HuGTPγS (nM)	Efeito Mediano Máximo de HuGTPγS (%)	Solubilidade (μM)	IC50 Média de hERG (M)
1	64	127	33,4	>3,30E-05
2	600	114	6,82	2,10E-05
3	214	117	21,4	>3,30E-05
4	150	130	9,53	>3,30E-05
5	425	67	19,2	>3,30E-05
6	510	110	17,5	2,30E-05
7	230	139	16,6	>3,30E-05
8	115	123	31,1	>3,30E-05
9	37	101	3,57	>3,30E-05
10	618	103	54,1	>3,30E-05
11	66	114	4,35	>3,30E-05
12	36	100	11,2	>3,30E-05
13	479	78	153	>3,30E-05
14	60	97	3,53	1,90E-05
15	530	100	66,3	>3,30E-05
16	664	79	435	>3,30E-05
17	84	139	15,5	>3,30E-05
18	56	109	4,65	>3,30E-05
19	443	141	273	>3,30E-05
20	85	122	5,74	>3,30E-05
21	514	106	9,32	>3,30E-05

Lisboa, 05 de Junho de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula II:



II

em que

R¹ é selecionado a partir de metilo ou cloro;

R² é trifluorometilo ou ciclopropilo;

R³ e R⁴ em combinação com o azoto ao qual se ligam formam uma porção cíclica selecionada a partir de morfolino, pirrolidinilo ou piperazinilo.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1, selecionado a partir de:

2-(((S)-1-Ciclopropil-etil)-7-metil-5-[3-(piperazina-1-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona;

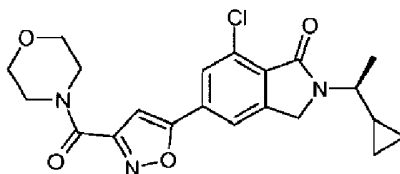
7-Cloro-2-(((S)-1-ciclopropil-etil)-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona,

ou

7-Cloro-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2-(((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona

3. Composto de acordo com a Reivindicação 1 ou Reivindicação 2 na forma de um sal farmacologicamente aceitável.

4. Composto de acordo com Reivindicação 1 possuindo a seguinte estrutura:



que é 7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-di-hidro-isoindol-1-ona.

5. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1, 2 ou 3 e pelo menos um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitável.
6. Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1, 2, 3 ou 4 para utilização como medicamento.
7. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1, 2, 3 ou 4 no fabrico de um medicamento para a terapia de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos associados a disfunção de glutamato.
8. Utilização da Reivindicação 7, em que o distúrbio é esquizofrenia.
9. Composto tal como reivindicado na Reivindicação 1, 2, 3 ou 4 para o tratamento de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos associados a disfunção de glutamato.

10. Tratamento da Reivindicação 9, em que o distúrbio neurológico e psiquiátrico é esquizofrenia.

Lisboa, 05 de Junho de 2014