(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 393 425**

(51) Int. CI.:

C07D 487/08 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08779348 .5**
(96) Fecha de presentación: **05.06.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2167502**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

(54) Título: **Derivados de oxadiazol y su uso como potenciadores de los receptores metabotrópicos de glutamato - 842**

(30) Prioridad:

07.06.2007 US 942553 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

21.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

21.12.2012

(73) Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es:

CLAYTON, JOSHUA;
EGLE, IAN;
EMPFIELD, JAMES;
FOLMER, JAMES;
ISAAC, METHVIN;
MA, FUPENG y
SLASSI, ABDELMALIK

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxadiazol y su uso como potenciadores de los receptores metabotrópicos de glutamato - 842

FUNDAMENTOS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que funcionan como potenciadores de los receptores de glutamato, los métodos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) constituyen una familia de receptores acoplados a la proteína de unión a GTP (proteína G) que son activados por el glutamato, y desarrollan funciones importantes en la actividad sináptica en el sistema nervioso central, incluidos la plasticidad neural, el desarrollo neural y la neurodegeneración.

La activación de los mGluR en neuronas de mamíferos intactas provoca una o más de las siguientes respuestas: activación de la fosfolipasa C; incrementos en la hidrólisis de fosfoinosítidos (PI); liberación del calcio intracelular; activación de la fosfolipasa D; activación o inhibición de la adenil ciclasa; incrementos o descensos en la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); activación de la guanilil ciclasa; incrementos en la formación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc); activación de la fosfolipasa A_2; incrementos en la liberación del ácido araquidónico; e incrementos o descensos en la actividad de los canales iónicos dependientes del voltaje y del ligando (Schoepp *et al.*, 1993, Trends Pharmacol. Sci., 14:13 ; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin *et al.*, 1995, Neuropharmacology 34:1; Bordi & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55).

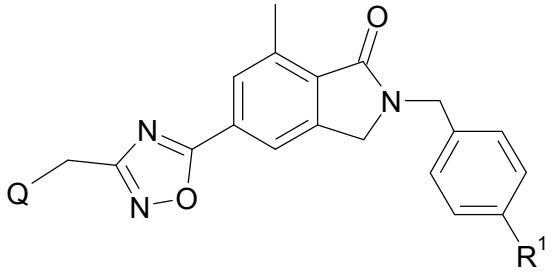
Se han identificado ocho subtipos de mGluR, los cuales se dividen en tres grupos en función de la similitud de la secuencia primaria, los ligamientos de la transducción de señales y su perfil farmacológico. El grupo-I incluye el mGluR1 y el mGluR5, que activan la fosfolipasa C y la generación de una señal de calcio intracelular. Los mGluR del grupo-II (mGluR2 y mGluR3) y el grupo-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) median una inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa y los niveles de AMP cíclico. Como reseña, *véase* Pin *et al.*, 1999, Eur. J. Pharmacol., 375:277–294.

La actividad de los receptores de la familia mGluR está implicada en varios procesos normales del SNC de los mamíferos y estos son blancos importantes de los compuestos para el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. La activación de los mGluR es necesaria para la inducción de la potenciación del hipocampo a largo plazo y la depresión del cerebelo a largo plazo (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). Se ha demostrado que la activación de mGluR también desempeña una función en la nocicepción y la analgesia (Meller *et al.,*1993, Neuroreport, 4: 879, Bordi y Ugolini, 1999, *Brain Res.,* 871:223*).* Además, se ha sugerido que la activación de mGluR desempeña una función moduladora en varios procesos normales diferentes incluidos la transmisión sináptica, el desarrollo neuronal, la muerte neuronal apoptótica, la plasticidad sináptica, el apredizaje espacial, la memoria olfativa, el control central de la actividad cardiaca, el despertar, el control motor y control del reflejo vestibulo-ocular (Nakanishi, 1994, *Neuron* 13: 1031; Pin *et al.*, 1995, Neuropharmacology, *supra*; Knopfel *et al.*, 1995, J. Med. Chem., 38:1417).

Los avances recientes en la elucidación de las funciones neurofisiológicas de los mGluR han establecido estos receptores como blancos prometedores de los fármacos en la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos, y trastornos de dolor agudos y crónicos. Debido a la importancia fisiológica y patofisiológica de los mGluR, se necesitan nuevos fármacos y compuestos que puedan modular la función de los mGluR.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

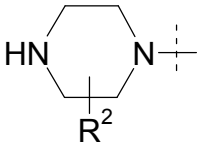
Los inventores han identificado una clase de compuestos que modulan la función de los mGluR. En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos:



Fórmula I

donde

R^1 es halo o C_{1-3}haloalcoxilo;

Q es  o y

R^2 es hidrógeno o C_{1-3}alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos.

La invención también proporciona procesos para la preparación de compuestos de Fórmula I.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula I junto con un portador o un excipiente farmacéuticamente aceptable; se describe también un método para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos o psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal que requiere dicho tratamiento. El método comprende el paso de administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende dicha cantidad.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones mencionadas en la presente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia.

Los compuestos descritos en la presente exhiben actividad como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato y más particularmente exhiben actividad como potenciadores del receptor mGluR2. Se considera que los compuestos serán útiles en terapia como productos farmacéuticos, en particular, para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario en esta especificación, la nomenclatura usada en esta especificación generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidos en *Nomenclature of Organic Chemistry*, Secciones A, B, C, D, E, F y H, Pergamon Press, Oxford, 1979. Opcionalmente, el nombre de un compuesto puede obtenerse utilizando un programa para nombrar compuestos químicos: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

El término "C_{1-3}alquilo", como se utiliza en la presente, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclico que posee de uno a tres átomos de carbono e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilo.

El término "C_{1-3}haloalcoxilo", como se utiliza en la presente, significa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que posee de uno a tres átomos de carbono y al menos un sustituyente halo, e incluye fluorometoxilo, trifluorometoxilo, fluoroetoxilo, trifluoropropiloxilo, fluoroisopropiloxi y similares.

El término "halo", como se utiliza en la presente, significa halógeno e incluye fluoro, cloro, bromo, yodo, tanto en forma radioactiva como no radioactiva.

El símbolo Δ, cuando se utiliza en la presente, significa calentamiento o aplicación de calor.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de adición ácida o una sal de adición básica que es compatible con la administración a los pacientes.

Una "sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición ácida orgánica o inorgánica atóxica de un compuesto representado por la Fórmula I. Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y sales de metales ácidas tales como monohidrógeno ortofosfato de sodio e hidrógeno sulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarboxílicos. Son ejemplos ilustrativos de tales ácidos, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxobenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, *p*-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Cuando sea químicamente factible, se pueden formar sales mono- o diácidas y dichas sales pueden existir como una forma hidratada solvatada o una sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición ácida de estos compuestos son más solubles en agua y varios solventes orgánicos hidrofílicos y generalmente presentan puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre. Se pueden utilizar otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, p. ej., oxalatos, por ejemplo,

en el aislamiento de los compuestos de la Fórmula I para uso de laboratorio o para su conversión posterior en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

"Solvato" significa un compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I donde las moléculas de un solvente adecuado se incorporan en una red cristalina. Un solvente adecuado es fisiológicamente tolerable en la dosis administrada como solvato. Son ejemplos de solventes adecuados: etanol, agua y análogos. Cuando el solvente es agua, se hace referencia a la molécula como un hidrato.

El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Este incluye isómeros que son imágenes especulares (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno del otro (diastereómeros).

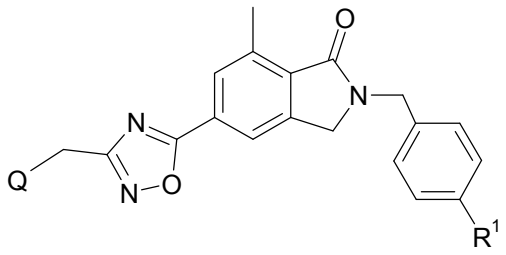
El término "tratar" o "que trata" significa aliviar los síntomas, eliminar la causalidad de los síntomas de forma temporal o permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de los síntomas de dicho trastorno o afección.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz en el tratamiento de dicha afección o trastorno.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un solvente atóxico, agente dispersante, excipiente, adyuvante u otro material que se mezcla con el principio activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma farmacéutica de posible administración al paciente. Un ejemplo de dicho portador es un aceite farmacéuticamente aceptable típicamente utilizado para la administración parenteral.

Compuestos

Los compuestos descritos se ajustan en general a la Fórmula I:

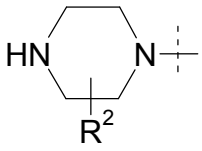


Fórmula I

donde

R^1 es halo o C_{1-3}haloalcoxilo;

Q es



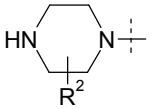
o

y

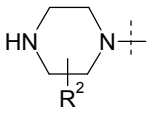
R^2 es hidrógeno o C_{1-3}alquilo, o una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos.

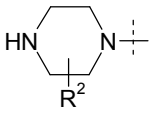
En una realización en particular, R^1 es cloro o trifluorometoxilo.

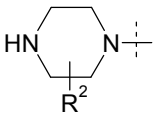
En otra realización, R^1 es trifluorometoxilo.

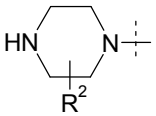
En otra realización más, Q es 

.

En otra realización más, Q es  donde R^2 es H.

En otra realización, R^1 es cloro o trifluorometoxilo, Q es  .

En otra realización más, R^1 es trifluorometoxilo y Q es  .

En otra realización más, R^1 es cloro o trifluorometoxilo y Q es  donde R^2 es H.

En otra realización, R^1 es cloro o trifluorometoxilo y Q es .

Se contempla en el alcance de la invención una sal, un hidrato, un solvato, un isómero óptico o una combinación farmacéuticamente aceptable de estos de cada una de las realizaciones mencionadas.

Los expertos en la materia sobreentenderán que cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir y se pueden aislar como formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualesquiera enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estos posibles, de un compuesto de Fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activos o mediante la síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos posteriormente.

Los expertos en la materia también sobreentenderán que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como también como formas no solvatadas. Se sobreentenderá también que la presente invención contempla todas las formas solvatadas de este tipo de los compuestos de Fórmula I.

También quedan contempladas en el alcance de la invención las sales de compuestos de Fórmula I. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se obtienen utilizando procedimientos estándares de uso común en la materia.

En una realización de la presente invención, el compuesto de Fórmula I se puede convertir en una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, concretamente, una sal de adición ácida tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

Proceso de preparación

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden preparar mediante varios procesos sintéticos como se muestra en la presente. La selección de características estructurales y/o sustituyentes particulares puede, por lo tanto, influenciar la selección de un proceso frente a otro.

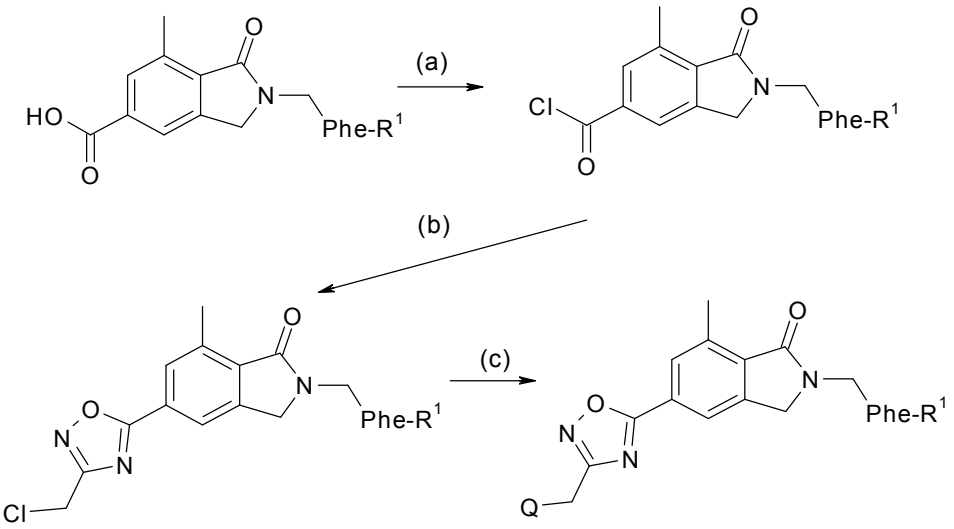
Conforme a estas pautas generales, se pueden emplear los procesos descritos en la presente para preparar ejemplos de subsets de los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, las variables comparten las mismas definiciones en los esquemas y procesos descritos que las que se indicaron anteriormente para la Fórmula I.

Así pues, un experto en la materia se dará cuenta de que se pueden sintetizar otros compuestos de acuerdo con la Fórmula I mediante variaciones o adiciones que adapten uno o más de los procesos divulgados en la presente.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales describen varias realizaciones de la invención. El esquema sintético y los procedimientos sintéticos proporcionados para los Ejemplos 1, 2 y 4 se proporcionan a modo ilustrativo y no se deben considerar como limitantes de la invención. Será obvio para los expertos

en la materia que se pueden preparar fácilmente otros compuestos ilustrados mediante procesos análogos a los que se describen.

Esquema sintético:



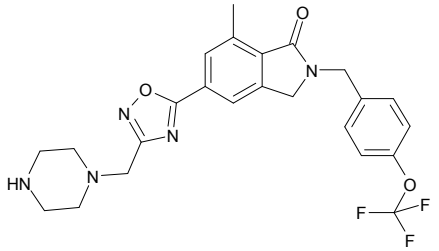
Los reactivos y las condiciones utilizadas en un procedimiento típico: (a) $SOCl_2$, Δ; (b) 2-cloro-*N*-hidroxiacetamidina, K_2CO_3, MeCN, posteriormente DMF, Δ; (c) QH, K_2CO_3, MeCN, Δ.

(a) En un procedimiento típico, se disolvieron 100 mmol de un ácido 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carboxílico en un exceso de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar cloruro de 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonilo.

(b) A una solución de cloruro de 7-metil-1-oxo-2-(bencil sustituido)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-carbonilo (100 mmol) en MeCN (50 mL) se le agregaron 2-cloro-*N*-hidroxiacetamidina (110 mmol) y K_2CO_3 (200 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó posteriormente con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se disolvió en DMF (50 mL) y se calentó a reflujo durante 3.5 h. La solución enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (10-35 % de EtOAc/hexanos) dio una 2-bencil sustituido-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

(c) A una solución de 2-(bencil susituido)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (100 mmol) en MeCN se le agregaron K_2CO_3 (200-300 mmol) y una amina adecuada (QH, 150-200 mmol). La mezcla se calentó para obtener una isoindolona deseada que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1-5% de NH_3 2M en MeOH/CH_2Cl_2).

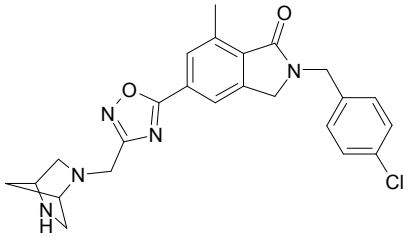
<u>Ejemplo 1:</u> 7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona



A una solución de 5-(3-clorometil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-metil-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (3.25 g, 7.43 mmol) en MeCN (50 mL) se le agregaron el éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (2.77 g, 14.9 mmol) y K_2CO_3 (2.57 g, 18.6 mmol). La mezcla se calentó hasta 40 ºC durante 24 h, posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se recristalizó con hexanos y se filtró. La cromatografía en columna sobre sílice (40-80% de EtOAc/hexanos) seguida de la recristalización con 1% de MeOH/Et_2O dio el intermedio protegido con Boc (4.78 g) como un sólido incoloro.

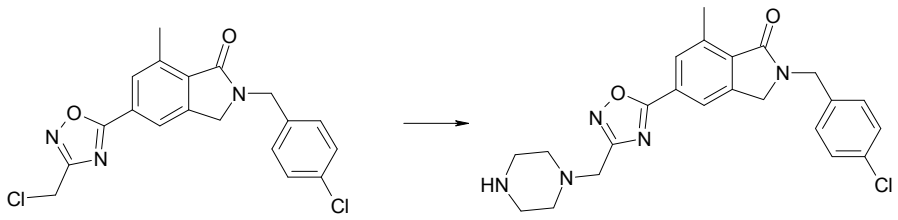
El intermedio protegido con Boc se disolvió en CH_2Cl_2 (15 mL) y se añadió TFA/CH_2Cl_2 1:1 (40 mL). Pasados 45 min, la mezcla de reacción se concentró y se basificó con $NaHCO_3$ acuoso hasta pH ~ 9-10. El producto se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (1-5% de NH_3 2M en MeOH/CH_2Cl_2) dio 7-metil-5-(5-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona (3.79 g) como una espuma incolora. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (s a, 4H).

Ejemplo 2: 2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona



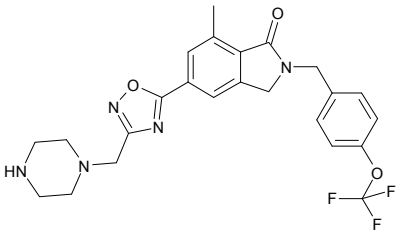
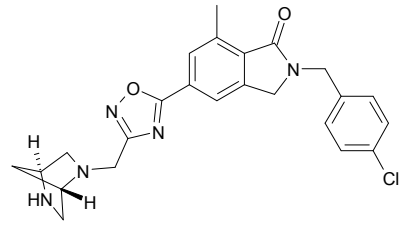
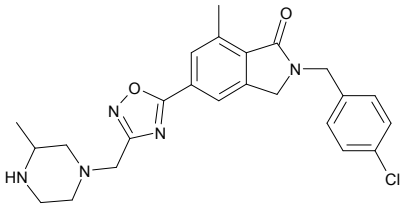
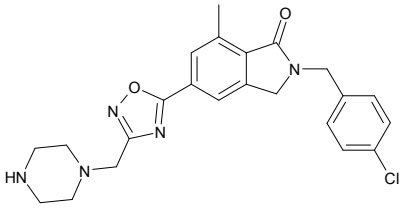
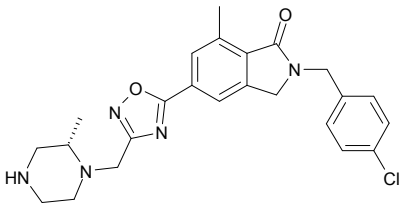
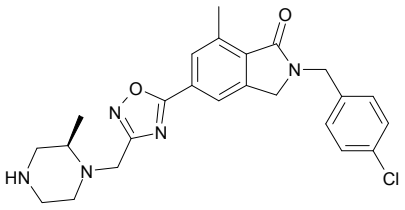
A una solución de 2-(4-clorobencil)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (40 mg, 0.103 mmol) en MeCN (4 mL) se le agregaron K_2CO_3 (0.309 mmol) y el éster *tert*-butílico del ácido (1*S*, 4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico (31 mg, 0.154 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con agua, posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (1% de NH_3 2M en MeOH/CH_2Cl_2) dio 2-(4-clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como un sólido marrón (27 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.63 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.66 (d, 1H).

Ejemplo 4: 2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona



A una solución de 2-(4-clorobencil)-5-(3-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (40 mg, 0.103 mmol) en MeCN (4 mL) se le agregaron K_2CO_3 (3.0 eq.) y el éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (29 mg, 0.154 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 1 semana. La reacción se enfrió y se diluyó con agua, posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (10-50% de EtOAc/hexanos) dio el intermedio protegido con Boc como un aceite. Este residuo se disolvió en TFA/CH_2Cl_2 1:1 durante 30 min, posteriormente la mezcla de reacción se concentró y basificó con $NaHCO_3$ acuoso hasta pH ~ 9-10. El producto se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con HCl 1M. Las fases acuosas se basificaron con NaOH 6M y se extrajeron con CH_2Cl_2. Las fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró para dar 2-(4-clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona como un aceite incoloro (29 mg). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (s a, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (s a, 4H).

Los compuestos que se muestran en la siguiente tabla ilustran la invención:

Ej. N.º	Estructura	Nombre	^{1}H RMN
1		**7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluoro-metoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona**	δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (s a, 4H).
2		2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]-hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.64 (d, 1H), 1.64-1.92 (m, 6H).
3		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.25 (ddd, 1H), 1.89 (t, 1H), 1.26 (dd, 1H), 1.04 (d, 3H).
4		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (s a, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (s a, 4H).
5		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).
6		2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.22 (d, 3H).

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular generalmente como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o disgregantes de comprimidos. Un portador sólido también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el principio activo del compuesto finamente dividido. En comprimidos, el principio activo se mezcla con el portador, que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en las proporciones adecuadas, y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones en supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa en ella, por ejemplo, agitando. Posteriormente, la mezcla homogénea fundida se vierte en los moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar y solidificar.

Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y análogos.

Se pretende que el término "composición" incluya también la formulación del principio activo con un material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el principio activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está, por lo tanto, asociado con este. De forma análoga, se incluyen los sellos.

Se pueden preparar comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones de agua estéril o de agua con propilenglicol de los compuestos activos pueden ser preparados líquidos adecuados para la administración parenteral. También se pueden formular composiciones líquidas en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo el principio activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso, tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión de uso común en el campo de la formulación farmacéutica. Los ejemplos de composiciones diseñadas para uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá de aproximadamente un 0.05%p (por ciento en peso) a aproximadamente un 99%p, más particularmente, de aproximadamente un 0.10%p a un 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes en peso están en función del peso total de la composición.

Un experto en la materia puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz para llevar la presente invención a la práctica utilizando criterios habituales que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente particular, y puede interpretarlos en el contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida.

Uso médico

Los compuestos descritos en la presente exhiben actividad como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato y más particularmente exhiben actividad como potenciadores del receptor mGluR2. Se considera que los compuestos serán útiles en terapia como productos farmacéuticos, en particular, para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal y particularmente en un ser humano.

Más específicamente, los trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen, pero no se limitan a, trastornos tales como déficit cerebral posterior a una cirugía de bypass cardiaco e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardiaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluida la demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson inducida por fármacos e idiopática, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, déficit cerebral secundario al estado epiléptico prolongado, migraña (incluido dolor de cabeza con migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a una sustancia, privación de una sustancia (incluidas, sustancias tales como opiáceos,

nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluidos trastornos de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT)), trastornos del estado de ánimo (incluidos depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo circadiano (incluidos los debidos al desfase horario y al turno de trabajo), neuralgia trigeminal, pérdida de la audición, tinnitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos estados de dolor agudo y crónico, dolor agudo, dolor refractario al tratamiento, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor postraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluida narcolepsia), déficit de atención/trastorno de hiperactividad y trastorno de la conducta.

Así pues, la invención proporciona el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones indicadas anteriormente.

También se describe un método para el tratamiento de un sujeto que padece cualquiera de las afecciones indicadas anteriormente, por el cual se administra una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que requiere dicho tratamiento. La invención también proporciona un compuesto de la Fórmula I, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente en la presente para usar en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar de acuerdo con lo anterior. El término "terapia" en el contexto de la presente invención contempla además la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar una enfermedad preexistente, aguda o crónica, o mitigar una afección recurrente. Esta definición también contempla terapias profilácticas para la prevención de afecciones recurrentes y la terapia continuada para trastornos crónicos.

En su uso para terapia en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier vía incluidas la vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones. En las realizaciones preferidas de la invención, la vía de administración es oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico responsable, quien determina el régimen individual y el nivel de dosificación para un paciente particular.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos descritos en la presente se pueden proporcionar o suministrar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en un comprimido, pastilla, cápsula dura o blanda, solución acuosa, solución oleosa, emulsión y suspensión. Como alternativa, los compuestos se pueden formular en una forma de administración tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, gel, aerosol o solución acuosa, solución aceitosa, emulsión o suspensión. Los compuestos descritos en la presente también se pueden proporcionar en una forma que sea adecuada para la administración nasal, por ejemplo, como un aerosol nasal, gotas nasales o polvo seco. Los compuestos se pueden administrar a la vagina o al recto en forma de un supositorio. Los compuestos descritos en la presente también se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, por infusión o inyección intravenosa, intravesicular, subcutánea o intramuscularmente. Los compuestos se pueden administrar por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido). Los compuestos también se pueden administrar por vía transdérmica o sublingual.

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de la Fórmula I, o las sales de estos, son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de los sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad relacionada con los mGluR en animales de laboratorio como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Tales animales incluyen, por ejemplo, gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones.

Métodos generales

Los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales o están previamente descritos en la bibliografía.

Los espectros de ^{1}H y ^{13}C RMN se registraron en espectrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 o Varian +400 que funcionan a 300, 400 y 400 MHz para ^{1}H RMN respectivamente, usando TMS o la señal del solvente residual como referencia, en cloroformo deuterado como solvente a menos que se indique lo contrario. Todos los desplazamientos químicos presentados se dan en ppm en la escala delta y la fina división de las señales como aparece en los registros (s: singlete, s a: singlete ancho, d: doblete, t: triplete, c: cuatriplete, m: multiplete).

Los datos analíticos en las separaciones por cromatografía de líquidos lineal seguidas por detecciones del espectro de masas, se registraron en un LCMS Waters conformado por un Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masas cuadrupolo ZQ simple. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electronebulización que operaba en modo de ion positivo y/o negativo. El voltaje del electronebulizador iónico fue ±3 kV y se realizó un barrido del espectrómetro de masas para *m/z* 100 - 700 con un tiempo de barrido de 0.8 s. A la columna, X-Terra MS, Waters,

C8, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm, se le aplicó un gradiente lineal de un 5 % a un 100% de acetonitrilo en acetato de amonio 10 mM (ac.) o en TFA al 0.1% (ac.).

La cromatografía preparativa en fase inversa se realizó en un HPLC Gilson autopreparativo con un detector de haz de diodos utilizando una XTerra MS C8, 19x300mm, 7mm como columna.

La purificación con un cromatotrón se realizó sobre láminas de vidrio rotatorias recubiertas de gel de sílice / yeso (Merck, 60 PF-254 con sulfato de calcio), con una capa de recubrimiento de 1, 2 ó 4 mm utilizando un cromatotrón TC Research 7924T.

La purificación de los productos también se realizó utilizando columnas Chem Elut Extraction (Varian, # de catálogo: 1219-8002), columnas SPE (Varian, # de catálogo: 12256018; 12256026; 12256034) Mega BE-SI (Bond Elut Silica) o por cromatografía flash en columnas de vidrio rellenas de sílice.

El calentamiento por microondas se realizó en un compartimento del microondas Smith Synthesizer Single–mode que producía irradiación continua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suecia)

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención pueden ser analizadas usando ensayos estándares para la determinación de la actividad funcional. Existen varios ejemplos de ensayos de los receptores de glutamato como se describió, por ejemplo, en 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. De forma conveniente, los compuestos de la invención pueden ser estudiados por medio de un ensayo que mide la movilización del calcio intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ en células que expresan el mGluR2.

La actividad de hERG se evaluó utilizando el proceso descrito por Bridgland-Taylor, M.H., *et at.*, J. Pharm. Tox. Methods 54 (2006) 189–199.

La solubilidad se determinó en tampón fosfato a pH 7.4 una vez alcanzado el equilibrio durante 24 h a 25 ºC, y se emplearon HPLC-UV y LC-MSMS para su cuantificación.

Se empleó un ensayo de unión a $[^{35}S]$–GTPγS para ensayar funcionalmente la activación del receptor mGluR2. La actividad del activador alostérico de los compuestos en el receptor mGluR2 humano se midió usando un ensayo de unión a $[^{35}S]$–GTPγS con membranas preparadas a partir de células CHO que expresan de forma estable el mGluR2 humano. El ensayo se basa en el principio de que los agonistas se unen a receptores acoplados a la proteína G para estimular el intercambio de GDP-GTP en la proteína G. Debido a que $[^{35}S]$-GTPγS es un análogo de GTP no hidrolizable, se puede emplear para proporcionar un índice de intercambio GDP-GTP y, por lo tanto, la activación del receptor. Así pues, el ensayo de unión a GTPγS proporciona una medida cuantitativa de la activación del receptor.

Las membranas se prepararon a partir de células CHO transfectadas de forma estable con mGluR2 humano. Las membranas (30 µg proteína) se incubaron con el compuesto de prueba (de 3 nM a 300 µM) durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de glutamato 1 µM y se incubaron durante 30 min a 30 ºC en 500 µl de tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$10 mM) que contenía GDP 30 µM y $[^{35}S]$–GTPγS 0.1 nM (1250 Ci/mmol). Las reacciones se llevaron a cabo en triplicado en placas de 2 ml de polipropileno de 96 pocillos. Las reacciones se detuvieron por filtración al vacío utilizando un cosechador Packard de 96 pocillos y microplacas Unifilter-96, filtro GF/B. Las placas de filtro se lavaron 4 x 1.5 ml con tampón de lavado helado (tampón fosfato sódico 10 mM, pH 7.4). Las placas del filtro se secaron y se añadieron 35 µl de fluido de centelleo (Microscint 20) a cada pocillo. La cantidad de radioactividad enlazada se determinó contando las placas en el Packard TopCount. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism, y los valores de CE_{50} y $E_{máx}$ (en relación con el efecto máximo del glutamato) se calcularon usando regresión no lineal.

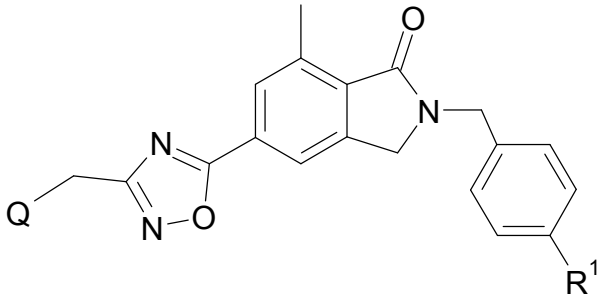
Como se indica en la siguiente Tabla, generalmente, los compuestos descritos en la presente presentan una solubilidad favorable, baja capacidad de activar el canal de iones hERG y fueron altamente activos en los ensayos descritos en la presente para la actividad del modulador de mGluR2, teniendo valores de CE_{50} como los que se muestran.

Tabla

Ejemplo N.º	**GTPgS CE_{50} µM**	**Solubilidad acuosa µM**	**hERG µM**
1	0.231	44.9	11.0
2	0.206	336.5	33.0
3	0.154	396.1	12.0
4	0.378	>500	25.0
5	0.352	383.9	12.6
6	0.317	>500	18.7

REIVINDICACIONES

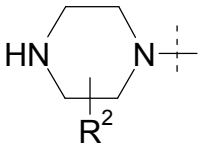
1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



Fórmula I

donde

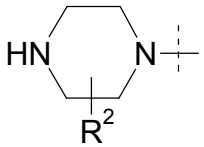
R^1 es halo o C_{1-3}haloalcoxilo;

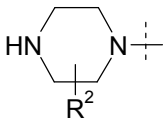
Q es  o y

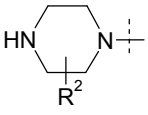
R^2 es hidrógeno o C_{1-3}alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero óptico o una combinación de dicho compuesto o dicha sal.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 es cloro o una sal farmacéuticamente aceptable, o un isómero óptico de dicho compuesto o dicha sal.

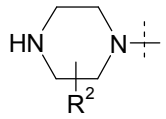
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 es trifluorometoxilo o una sal farmacéuticamente aceptable, o un isómero óptico de dicho compuesto o dicha sal.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde Q es  o una sal farmacéuticamente aceptable, o un isómero óptico de dicho compuesto o dicha sal.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, donde Q es  y R^2 es H; o una sal farmacéuticamente aceptable, o un isómero óptico de dicho compuesto o dicha sal.

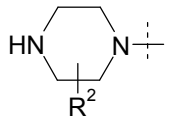
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 es cloro y Q es  o una sal farmacéuticamente aceptable, o un isómero óptico de dicho compuesto o dicha sal.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 es trifluorometoxilo y Q es



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un isómero óptico de dicho compuesto o dicha sal.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 es cloro o trifluorometoxilo, Q es



donde R^2 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un isómero óptico de dicho compuesto o dicha sal.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 es cloro o trifluorometoxilo y Q es

.

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un isómero óptico de dicho compuesto o dicha sal.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre:

7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxibencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona;
2-(4-Clorobencil)-5-[3-(2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-7-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona;
2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(3-metilpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona;
2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroisoindol-1-ona;
2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona
o
2-(4-Clorobencil)-7-metil-5-[3-(2-metilpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2,3-dihidroisoindol-1-ona.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 para usar en el tratamiento de un sujeto que padece trastornos neurológicos o psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

13. El compuesto para usar de la Reivindicación 12, donde el trastorno neurológico o psiquiátrico asociado con la disfunción del glutamato selecciona entre enfermedad de Alzheimer, déficit cerebral secundario al estado epiléptico prolongado, tolerancia a una sustancia, privación de una sustancia, psicosis, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastornos del estado de ánimo, depresión, manía o trastornos bipolares.

14. El uso de un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para la terapia.

15. El uso de la Reivindicación 14, donde los trastornos neurológicos y psiquiátricos se seleccionan entre enfermedad de Alzheimer, déficit cerebral secundario al estado epiléptico prolongado, tolerancia a una sustancia, privación de una sustancia, psicosis, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastornos del estado de ánimo, depresión, manía o trastornos bipolares.