

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 837**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/10** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 209/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009 E 09758630 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2303872**

54 Título: **Derivados de isoxazol y su uso como potenciadores de los receptores metabotrópicos de glutamato**

30 Prioridad:

**06.06.2008 US 59485 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.06.2014**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**CACCIOLA, JOSEPH;  
EMPFIELD, JAMES;  
FOLMER, JAMES;  
HUNTER, ANGELA M y  
THRONER, SCOTT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 469 837 T3**

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 isoxazol y su uso como potenciadores de los receptores metabotrópicos de glutamato

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se relaciona con los derivados de isoxazol 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.

## ANTECEDENTES

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

10 La activación de los mGluR en las neuronas de mamíferos intactas provoca una o más de las siguientes respuestas: activación de la fosfolipasa C; incrementos en la hidrólisis de fosfoinosítide (PI); liberación del calcio intracelular; activación de la fosfolipasa D; activación o inhibición de la adenil ciclasa; incrementos o decrecimientos 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 fosfolipasa A<sub>2</sub>; incrementos en la liberación del ácido araquidónico; e incrementos o decrecimientos en la actividad de los canales iónicos dependientes del voltaje y ligando  
15 (Schoepp y otros, 1993, Trends Pharmacol. Sci., 14:13; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin y otros, 1995, Neuropharmacology 34:1; Bordi & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55).

Ocho subtipos de mGluR han sido identificados, los cuales están divididos en tres grupos en función de la similitud de la secuencia primaria, encadenamientos en la transducción de la señal, y perfil farmacológico. El grupo-I incluye el mGluR1 y 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 cíclicos. Para una reseña, véase Pin y otros, 1999, Eur. J. Pharmacol., 375:277-294.

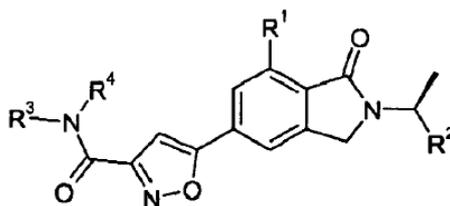
25 La actividad de los receptores de la familia mGluR está implicada en un número de procesos normales del SNC de los mamíferos, y son blancos importantes para los compuestos para el tratamiento de un variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos. La activación de los mGluR es necesaria para la inducción de la potenciación del hipocampo a largo plazo y la depresión del cerebelo a largo plazo (Bashir y otros, 1993, Nature, 363:347; Bortolotto y otros, 1994, Nature, 368:740; Aiba y otros, 1994, Cell, 79:365; Aiba y otros, 1994, Cell, 79:377). También ha sido demostrada una función para la activación del mGluR en la nocicepción y la analgesia (Meller y otros, 1993, Neuroreport 4: 879; Bordi y Ugolini, 1999, Brain Res. 871:223). Además, ha sido sugerido que la activación del mGluR desempeña una función moduladora en una variedad de otros procesos normales incluidos la transmisión sináptica, desarrollo neuronal, muerte neuronal apoptótica, plasticidad sináptica, aprendizaje espacial, memoria olfativa, control central de la actividad cardíaca, despertar, control motor y control del reflejo vestibulo-ocular. (Nakanishi, 1994 Neuron 13: 1031; Pin y otros, 1995, Neuropharmacology, supra; Knopfel y otros, 1995, J. Med. Chem., 38:1417).

35 Los avances recientes en la elucidación de las funciones neurofisiológicas de los mGluR han establecido a estos receptores como blancos de los fármacos prometedores en la terapia de los trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos y trastornos de dolor agudos y crónicos. Debido al significado fisiológico y patofisiológico de los mGluR, existe una necesidad de nuevos fármacos y compuestos que puedan modular la función de los mGluR.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

40 Se ha identificado una clase de compuestos que modulan la función de los mGluR.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula II:



II

donde:

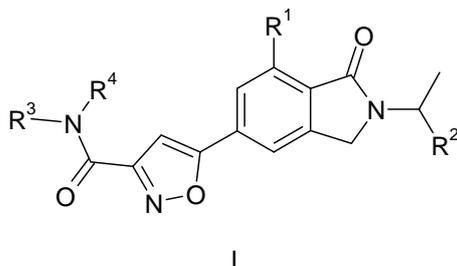
R1 es seleccionado de metil o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometil o ciclopropil;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en combinación con el nitrógeno al cual están unidos forman una mitad cíclica seleccionada de morfolino, pirrolidinil o piperazinil.

5 Se describe un compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Así en una realización, se describe una composición en cuestión que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



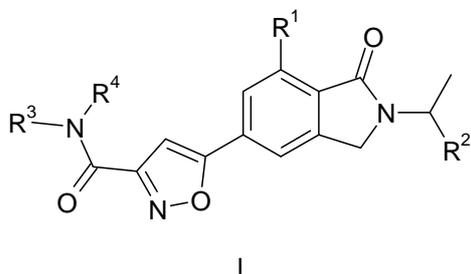
10 donde:

R<sup>1</sup> es seleccionado de C<sub>1-3</sub>alquil o halógeno;

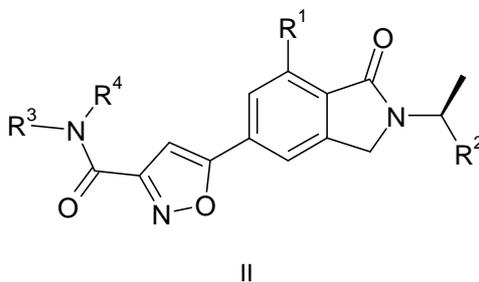
R<sup>2</sup> es seleccionado de C<sub>1-3</sub>alquil, C<sub>1-3</sub>haloalquil o C<sub>3-6</sub>cicloalquil;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en cada aparición son independientemente seleccionados de hidrógeno, C<sub>1-3</sub>alquil, C<sub>1-3</sub>hidroxialquil, C<sub>3-6</sub>carbocicil, heterocicilil o heteroaril, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en combinación con el nitrógeno al cual están unidos forman una mitad cíclica seleccionada de morfolino, pirrolidinil o piperazinil.

Se describen también compuestos donde R<sup>2</sup> es metil, de la Fórmula I:



o compuestos donde R<sup>2</sup> es trifluorometil o ciclopropil de la Fórmula II, sustancialmente libre de otros enantiómeros:



20

donde:

R<sup>1</sup> es seleccionado de metil o cloro;

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en cada aparición son independientemente seleccionados de hidrógeno, metil, isopropil, 2-hidroxietil, ciclopentil, ciclohexil, piperidinil o pirazolil, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en combinación con el nitrógeno al cual están unidos forman una mitad cíclica seleccionada de morfolino, pirrolidinil o piperazinil.

Se describen también una realización que proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula I donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metil;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en combinación con el nitrógeno al cual están unidos forman una mitad cíclica seleccionada de morfolino o pirrolidinil.

Se describen también compuestos de acuerdo con la Fórmula II, sustancialmente libre de otros enantiómeros, donde:

R<sup>1</sup> es cloro;

5 R<sup>2</sup> es trifluorometil o ciclopropil;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en cada aparición son independientemente seleccionados de hidrógeno, metil o isopropil.

Se describen también compuestos de acuerdo con la Fórmula II, sustancialmente libre de otros enantiómeros donde:

R<sup>1</sup> es seleccionado de metil o cloro;

R<sup>2</sup> es seleccionado de trifluorometil o ciclopropil;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno o metil, y

R<sup>4</sup> es seleccionado de hidrógeno, metil, ciclopentil o ciclohexil.

En particular esta realización proporciona los compuestos descritos en los Ejemplos de la presente como sigue:

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

7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, y

15 7-cloro-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

Se describen también los compuestos descritos en los Ejemplos de la presente como sigue:

5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-N-metilisoxazol-3-carboxamida;

5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-N,N-dimetilisoxazol-3-carboxamida;

amida del ácido 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazol-3-carboxílico;

20 amida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

dimetilamida del ácido 5-(2-isopropil-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazol-3-carboxílico;

metilamida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

amida del ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

25 dimetilamida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

7-cloro-2-isopropil-5-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-cloro-2-isopropil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

30 dimetilamida del ácido 5-[7-metil-1-oxo-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

isopropil-metil-amida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

35 ciclopentilamida del ácido 5-(7-cloro-2-isopropil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazol-3-carboxílico;

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

dimetilamida del ácido 5-[7-cloro-1-oxo-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

40 isopropil-metil-amida del ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico;

También se proporcionan los procesos para fabricar los compuestos de la Fórmula II. También se describen los procesos para fabricar los compuestos de la Fórmula I.

- 5 Se proporcionan adicionalmente las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la Fórmula II junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Se describen adicionalmente las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la Fórmula I junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 10 Se describe también un método para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un animal que necesita tal tratamiento. El método comprende el paso de administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o la Fórmula II, o una composición farmacéutica que comprende tal cantidad.

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

- 20 Adicionalmente, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula II, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia. Adicionalmente, la invención describe un compuesto de la Fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia.

Los compuestos aquí descritos exhiben actividad como moduladores de los receptores metabotrópicos de glutamato y más particularmente exhiben actividad como potenciadores del receptor mGluR2. Está contemplado 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.

## 25 DEFINICIONES

- A menos que se describa de otra manera dentro de esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción 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, la cual está incorporada aquí como referencia por sus nombres de estructuras químicas ejemplares y reglas para nombrar las estructuras químicas. Opcionalmente, un nombre de un compuesto puede ser generado usando un programa para la denominación de los compuestos químicos: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

El término "C<sub>1-3</sub>alquil" como es usado aquí significa un radical hidrocarburo cíclico, de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a tres átomos de carbono, e incluye metil, etil, propil, isopropil, y ciclopropil.

- 35 El término "C<sub>1-3</sub>haloalcoxil" como es usado aquí significa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a tres átomos de carbono y al menos un sustituyente halo e incluye fluorometoxil, trifluorometoxil, fluoroetoxil, trifluoropropiloxil, fluoroisopropiloxil y similares.

El término "halo" como es usado aquí significa halógeno e incluye fluoro, cloro, bromo, yodo, tanto en forma radioactiva como no radioactiva.

El símbolo  $\Delta$  cuando es usado aquí significa calentamiento o la aplicación de calor.

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

- 45 Una "sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición ácida orgánica o inorgánica no tóxica 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 tricarbónicos. Ilustrativos de tales ácidos son, por ejemplo, el ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Cuando sea químicamente factible, las sales mono- o diácidas pueden ser formadas y dichas sales pueden existir tanto en una forma hidratada solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición ácida de estos compuestos son más solubles en agua y varios solventes orgánicos hidrofílicos y generalmente demuestran puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre. Otras sales, por ejemplo oxalatos, pueden ser usadas, por ejemplo en el aislamiento de los

compuestos de la Fórmula I para uso de laboratorio o para la conversión posterior a una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

5 “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 son incorporadas en una red cristalina. Un solvente adecuado es fisiológicamente tolerable en la dosificación administrada como el solvato. Los ejemplos de solventes adecuados son etanol, agua y similares. Cuando el agua es el solvente, se hace referencia a la molécula como un hidrato.

10 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 de imagen de espejo (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes espejo de otro (diastereómeros).

El término “tratar” o “tratamiento” significa aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas tanto sobre bases temporales como permanentes, o prevenir o disminuir la aparición de los síntomas de la afección o trastorno nombrado.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad del compuesto que es eficaz en el tratamiento de la afección o trastorno nombrado.

15 El término “portador farmacéuticamente eficaz” significa un solvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que es mezclado con el ingrediente activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación capaz de ser administrada al paciente. Un ejemplo de tal portador es un aceite farmacéuticamente aceptable típicamente usado para la administración parenteral.

20 Un solvato, hidrato, sal farmacéuticamente aceptable, o combinación de estos, de cada una de las realizaciones mencionadas se considera dentro del alcance de la invención.

Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden ser preparadas, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por síntesis asimétrica.

25 También será entendido por aquellos versados en el arte que algunos compuestos de la presente invención pueden existir en una forma solvatada, por ejemplo hidratada, así como una no solvatada. Será además entendido que la presente invención abarca todas las formas solvatada de este tipo de los compuestos de la Fórmula II. También se describen todas las formas solvatada de este tipo de los compuestos de la Fórmula I.

30 Dentro del alcance de la invención están también las sales de los compuestos de la Fórmula II. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son obtenidas usando procedimientos estándares bien conocidos en el arte. También se describen las sales de los compuesto de la Fórmula I.

35 En una realización de la presente invención, un compuesto de la Fórmula II puede ser convertido en un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato. También se describen compuestos de la Fórmula I que pueden ser convertidos en un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

#### PROCESOS PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden generalmente ser preparados por los procesos sintéticos ilustrados aquí. La elección de las características estructurales particulares y/o sustituyentes puede influenciar la selección de un proceso en lugar de otro y puede influenciar las condiciones en las cuales el proceso es llevado a cabo.

40 Dentro de estas directrices generales, los procesos descritos aquí pueden ser usados para preparar compuestos ejemplares de esta invención. A menos que se indique lo contrario, las variables en los esquemas y procesos descritos tienen las mismas definiciones que aquellas dadas para la Fórmula I y II en la presente. También para evitar dudas, en general cuando se refiere a la Fórmula I será entendido que abarca los compuestos de la Fórmula II.

45 Una persona con conocimientos comunes en el arte apreciará así que otros compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden ser fabricados mediante variaciones y adiciones que adaptan uno o más de los procesos aquí divulgados.

50 La invención es adicionalmente ilustrada por medio de los ejemplos de la presente, los cuales describen varias realizaciones de la invención. El esquema sintético y los procedimientos sintéticos proporcionados por los Ejemplos 1 y 2 son proporcionados a modo de ilustración y no deben interpretarse como limitantes de la invención. Será claro para aquellos expertos en el arte que compuestos diferentes a aquellos ilustrados pueden ser fácilmente preparados mediante procesos análogos a aquellos descritos.

#### MÉTODOS GENERALES

Los materiales de partida están comercialmente disponibles o son descritos en la literatura.

Los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR fueron registrados en espectrómetros Bruker 300, Bruker DPX400 o Varian +400 que funcionan a 300, 400 y 500 MHz para  $^1\text{H}$  NMR respectivamente, usando TMS o la señal del solvente residual como referencia, en cloroformo deuterado como solvente a menos que sea indicado lo contrario. Todos los cambios químicos reportados son en ppm en la escala  $\delta$ , y la fina división de las señales como aparece en los registros (s: singlete, br: amplio singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete).

Las separaciones por cromatografía líquida en línea analítica seguido por detecciones del espectro de masa, fueron registradas en un Waters LCMS que consiste en un Alliance 2795 (LC) y un espectrómetro de masa simple cuadruple ZQ. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones de electrospray operada en un modo de ion positivo y/o negativo. El voltaje del spray de iones fue  $\pm 3$  kV y el espectrómetro de masa fue explorado desde  $m/z$  100 - 700 con un tiempo de exploración de 0.8 s. A la columna, X-Terra MS, Waters, C8, 2.1 x 50 mm, 3.5 mm fue aplicado un gradiente lineal, de 5 % a 100% de acetonitrilo en 10 mM, acetato de amonio (ac.), o en 0.05 a 0.1% ácido fórmico (ac.).

La purificación de los productos fue hecha usando Cartuchos Silicycle SilicaFlash (cat # FLH-R10030B) en un sistema de cromatografía flash automatizada ISCO, o por cromatografía flash en columnas de vidrio rellenas de sílice.

El calentamiento por microondas fue realizado en una cavidad del microonda Emrys Optimizer modo Simple produciendo irradiación continua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suecia).

Condiciones HPLC LC-MS:

Método A: Columna: Waters Acquity UPLC BEH-C18, 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1mm ID X 50mm Flujo: 1.0 mL/min. Gradiente: 95% A a 95% B durante 0.9 minutos mantenido 0.3 minutos rampa abajo a 95% A durante 0.1 minuto siguiendo un gradiente lineal estándar. Cuando A = 2% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido fórmico y B = 2% agua en acetonitrilo con 0.05% ácido fórmico. UV-DAD 210-400 nm.

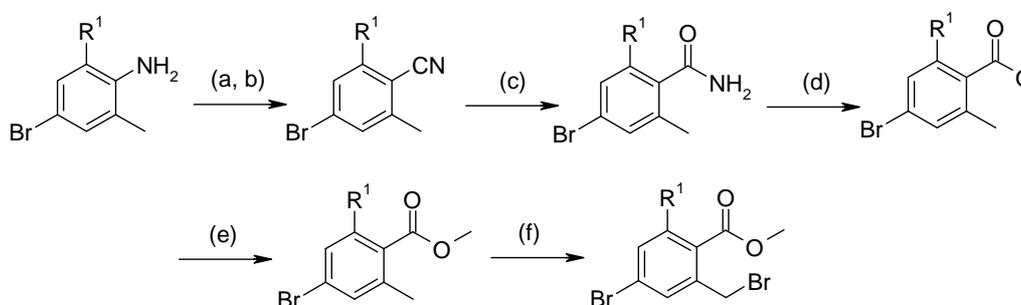
Método B: Columna: Agilent Zorbax SB-C8, 5  $\mu\text{m}$ , 2.1mm ID X 50mm Flujo: 1.4 mL/min, Gradiente: 95% A a 90% B durante 3 minutos mantenido 1 minuto rampa abajo a 95% A durante 1 minuto y mantenido 1 minuto siguiendo un gradiente lineal estándar. Cuando A = 2% acetonitrilo en agua con 0.1% ácido fórmico y B = 2% agua en acetonitrilo con 0.05% ácido fórmico. UV-DAD 210-400 nm.

Los instrumentos, métodos y condiciones aquí descritos son proporcionados a modo de ilustración y no deben interpretarse como limitantes de la invención. Aquellos con experiencia en el arte apreciarán que otros instrumentos y métodos pueden ser usados para hacer las mediciones o alcanzar las separaciones descritas.

Procesos sintéticos:

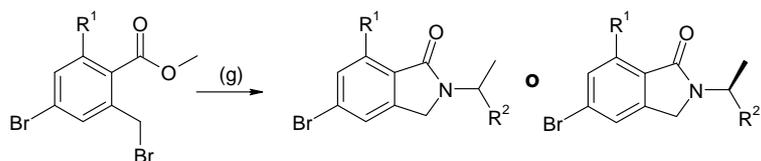
El esquema 1 ilustra una síntesis representativa de un metil éster del ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico 6-sustituido a partir de precursores comercialmente disponibles donde los pasos de la reacción respectiva comprenden los siguientes: (a)  $\text{NaNO}_2$ , ac. HCl; (b) NaCN, CuCN y HCl; (c) NaOH; (d) ácido nitrosulfúrico; (e) MeI y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , y (f) NBS y  $(\text{PhCO}_2)_2$ . En resumen, una 4-bromo-anilina puede ser diazotizada en las condiciones de reacción de Sandmeyer, seguido por la conversión al nitrilo usando cianuro de sodio y cianuro de cobre. El nitrilo puede luego ser hidrolizado a una amida mediante hidrólisis básica. La amida puede luego ser hidrolizada con ácido nitrosulfúrico para proporcionar un ácido benzoico, que puede ser convertido en un metil éster en condiciones estándares. El grupo metil bencílico puede ser monobrominado con N-bromosuccinimida usando peróxido de benzoílo como un radical iniciador para producir un metil éster del ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico 6-sustituido deseado.

Esquema 1:



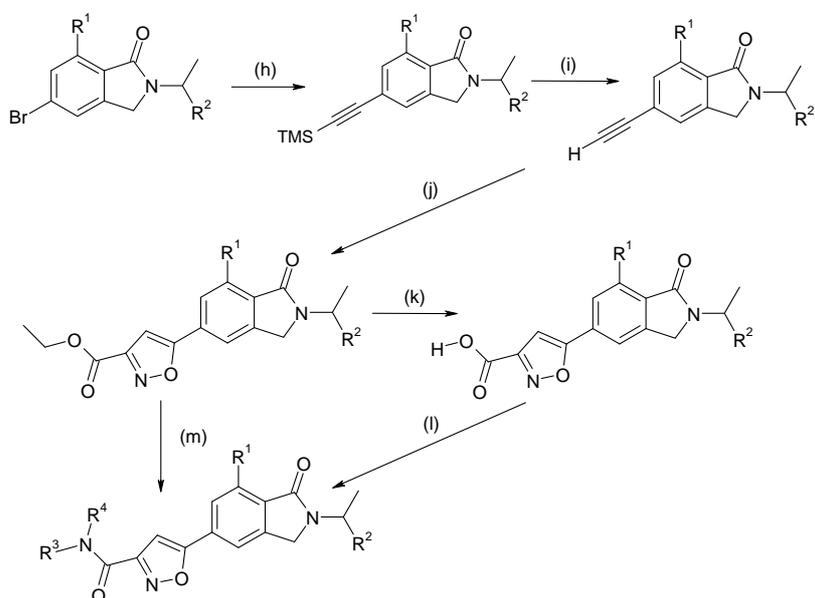
Un metil éster del ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico 6-sustituido puede ser ciclado a una isoindolona con una amina, o una amina quiral si un compuesto quiral es deseado, (g)  $\text{CH}_3\text{CHR}^2\text{NH}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{B}(\text{OH})_3$ , como es mostrado en el Esquema 2.

Esquema 2:

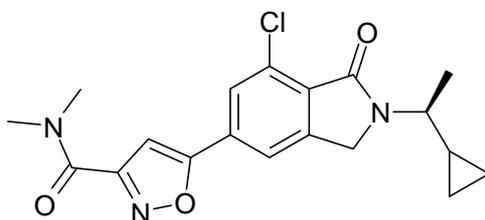


Un compuesto de la Fórmula I (o la Fórmula II) puede ser preparado a partir de una isoindolona mediante una serie de pasos de reacciones como es mostrado en el Esquema 3, como sigue: (h) Pd(BnCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TMS-≡, Cu(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> en diisopropil amina bajo calentamiento suave durante 2 hr; (i) KOH, EtOH/H<sub>2</sub>O, 1 hr a TA (j) 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo, KHCO<sub>3</sub>, EA/H<sub>2</sub>O, 16 hr a TA y (k) NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O, 1 hr a TA, seguido por (l) IBCF, NMM, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NH en THF a -20 °C. En resumen, una 4-bromo-isoindolona puede ser reaccionada en condiciones de Sonagashira con un acetileno protegido. La desprotección del acetileno con base, seguido por la reacción con 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo generará un isoxazol éster. Finalmente, la hidrólisis del éster al ácido y la amidación usando isobutilcloroformato, N-metil morfolina y una amina apropiada, generará una amida deseada. Como alternativa, una amida puede ser generada a través de un isoxazol éster directamente mediante el paso (m) por reacción con una amina, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NH en etanol, y calentando.

Esquema 3:

**Ejemplos:**

15 **Ejemplo 1:** 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindolin-5-il)-N,N-dimetilisoxazol-3-carboxamida.



Una solución de 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxoisoindolin-5-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (29.59 g, 78.94 mmol) en etanol (500 mL) fue tratada con una solución 33% de dimetilamina etanólica (352 mL, 1973.6 mmol). La solución verde claro resultante fue lentamente calentada durante aproximadamente 3 horas, con calentamiento suficiente para mantener una solución clara (aproximadamente 50 °C). La reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y los volátiles eliminados a presión reducida. El material fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% acetato de etilo en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto deseado. El producto aislado fue luego sometido a un paso de purificación adicional por cristalización en etanol. La 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxoisoindolin-5-il)-N,N-dimetilisoxazol-3-carboxamida (34.88 g, 93.30 mmol) fue tomada en aproximadamente 350 mL de etanol y calentada hasta 70-80 °C hasta que todo el producto fue disuelto. La solución fue filtrada rápidamente a través de una frita de vidrio mediana, calentada nuevamente hasta 70-80 °C y filtrada a través de

un filtro de papel (Whatman #1). El filtrado fue calentado nuevamente hasta 70–80 °C para asegurar una solución clara y se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente (el volumen final del solvente fue 450 mL). Después de agitar toda la noche, los cristales finos del producto del título se formaron. La mezcla fue enfriada en un refrigerador durante unas 2 horas adicionales. Los cristales fueron aislados por filtración, lavados con etanol frío y secados bajo alto vacío a temperatura ambiente para proporcionar pequeños cristales blancos en forma de agujas (27.21 g, 78%). Mp 143.5 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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). HPLC Método B: 0.70 min.

Los compuestos intermedios fueron preparados como sigue:

10 a) 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxoisindolin-5-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo.

7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-5-etinilisindolin-1-ona (28.66 g, 110.35 mmol) e hidrógeno carbonato de potasio (110.0 g, 1103.45 mmol) fueron disueltos en una solución que consiste en 1200 mL de acetato de etilo y 400 mL de agua. A esta solución fue añadido 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (66.9 g, 441.38 mmol). El 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo fue añadido a temperatura ambiente como una solución en 160 mL de acetato de etilo a través de una bomba de jeringa a una velocidad de 5 mL/hr. A continuación de la adición del 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo, la reacción se dejó que continuara agitándose a temperatura ambiente durante unas 12 horas adicionales. La capa de acetato de etilo fue extraída en un embudo de decantación, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada a presión reducida. El material fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 25% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17.05 g, 41.2%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). HPLC Método B: 0.82 min

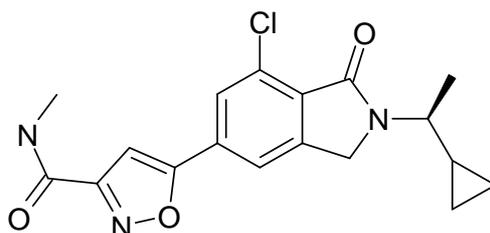
b) 7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-5-etinilisindolin-1-ona.

25 7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-5-(2-(trimetilsilil)etil)isindolin-1-ona (40.88 g, 123.17 mmol) fue disuelta en 250 mL de etanol y agitada a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción fue añadida una solución de hidróxido de potasio (0.10 g, 1.85 mmol) en 20 mL de agua. La reacción inmediatamente se tornó negra y se dejó que continuara agitándose durante 90 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el producto purificado por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 40% acetato de etilo en hexano. Esto proporcionó el producto deseado como un sólido color canela claro (20.75 g, 69.7%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). HPLC Método B: 0.80 min.

c) 7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-5-(2-(trimetilsilil)etil)isindolin-1-ona.

35 5-bromo-7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)isindolin-1-ona (5.0 g, 15.89 mmol) fue colocada en un matraz de 3 bocas, equipado con un termopar interno y disuelta en 150 mL de diisopropil amina desgasificada. A esta solución fue añadido acetato de cobre (II) (0.14 g, 0.79 mmol), trifenilfosfina (0.417 g, 1.59 mmol) y bis(benzonitrilo)dicloropaldio (II) (0.30 g, 0.79 mmol). Finalmente, etiltrimetilsilano (4.84 mL, 34.96 mmol) fue añadido en forma de gotas durante un periodo de 20 min. Después que la adición del silano fue completada, la mezcla de reacción fue calentada hasta y mantenida a 65 °C hasta que el material de partida fue consumido (monitoreado por LC/MS). La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y los volátiles fueron eliminados a presión reducida. El material fue luego filtrado a través de una frita de vidrio y los sólidos remanentes en la frita fueron enjuagados con dietil éter. Los volátiles fueron eliminados nuevamente a presión reducida y el residuo concentrado fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con 0 a 40% acetato de etilo en hexano. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido color canela (4.90 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). HPLC Método A: 1.05 min.

**Ejemplo 2:** 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isindolin-5-il)-*N*-metilisoxazol-3-carboxamida.



50 5-(7-cloro-2-((S)-1-ciclopropiletil)-1-oxoisindolin-5-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4.00 g, 10.67 mmol) fue colocado en un recipiente de presión de 200 mL seguido por la adición de etanol (20 mL) y una solución 33% de

metilamina etanólica (57.2 mL, 320.16 mmol). La solución fue calentada hasta y mantenida a 55 °C durante 10 minutos y luego enfriada hasta la temperatura ambiente. Un precipitado fue formado, fue recogido por filtración y secado toda la noche en horno de vacío a 40 °C. El etanol residual fue eliminado del producto aislado disolviendo los sólidos en una cantidad mínima de cloruro de metileno seguido por la eliminación de los volátiles a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3.46 g, 90%), Mp 212.3 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). HPLC Método B: 2.19 min.

Los compuestos de los Ejemplos 3 a 21 ilustrados en la Tabla 1 fueron sintetizados de acuerdo con los procesos aquí descritos mediante el uso de productos intermedios adecuados.

5 **Ejemplo 3 amida del ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

**Ejemplo 4 amida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico**

15 **Ejemplo 5 dimetilamida del ácido 5-(2-isopropil-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazol-3-carboxílico.**

**Ejemplo 6 metilamida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

**Ejemplo 7 amida del ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

20 **Ejemplo 8 dimetilamida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

**Ejemplo 9 7-cloro-2-isopropil-5-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.**

**Ejemplo 10 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-(7-cloro-2-isopropil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazol-3-carboxílico.**

25 **Ejemplo 11 dimetilamida del ácido 5-[7-metil-1-oxo-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

**Ejemplo 12 isopropil-metil-amida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

30 **Ejemplo 13 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

**Ejemplo 14 ciclopentilamida del ácido 5-(7-cloro-2-isopropil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-isoxazol-3-carboxílico.**

**Ejemplo 15 7-cloro-2-isopropil-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.**

35 **Ejemplo 16 2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-5-[3-(piperazina-1-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.**

**Ejemplo 17 dimetilamida del ácido 5-[7-cloro-1-oxo-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

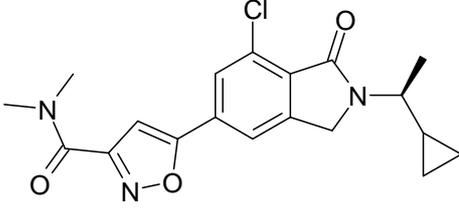
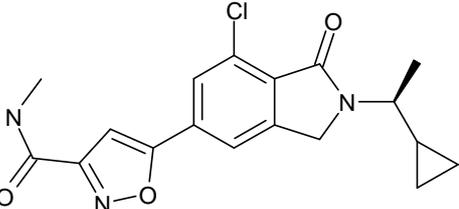
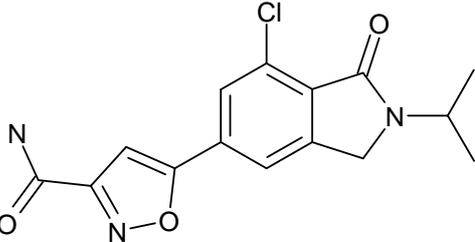
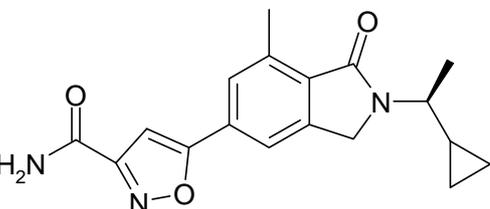
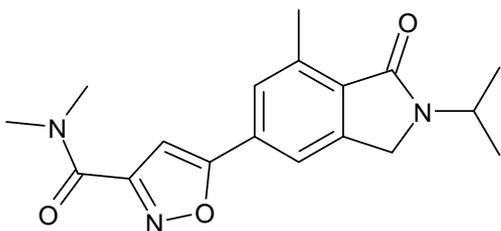
**Ejemplo 18 isopropil-metil-amida del ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

40 **Ejemplo 19 (2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 5-[7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-isoxazol-3-carboxílico.**

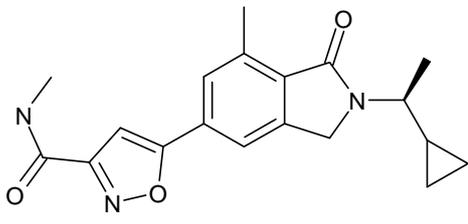
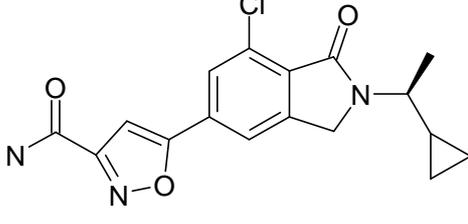
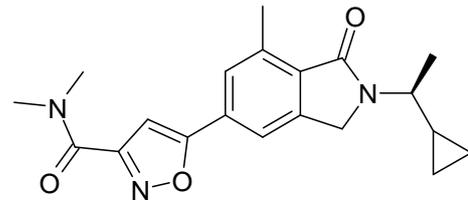
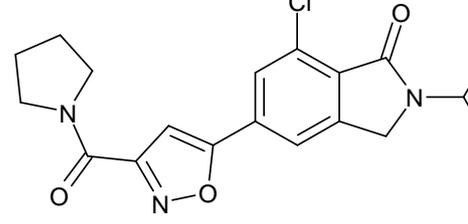
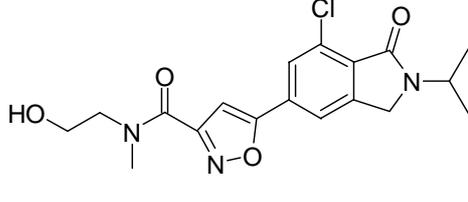
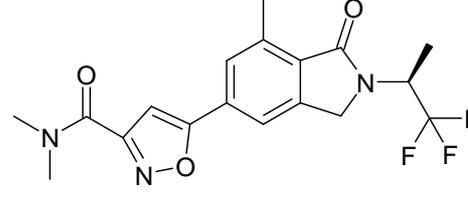
**Ejemplo 20 7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

45 **Ejemplo 21 7-cloro-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.**

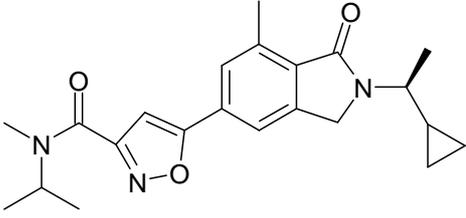
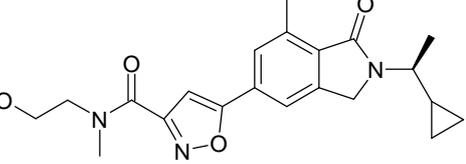
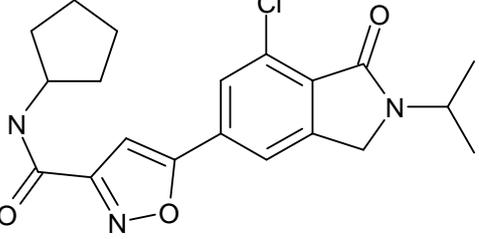
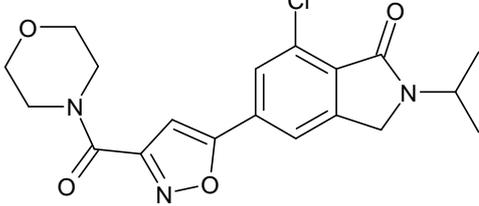
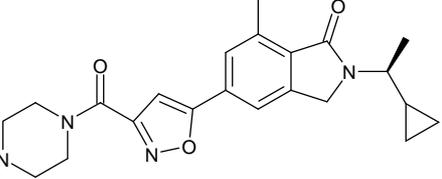
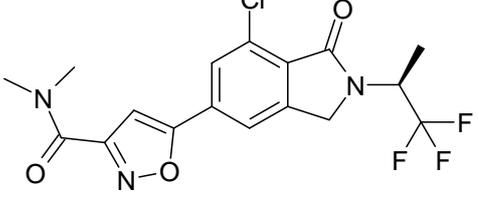
Tabla 1:

Ejemplo No.	Estructura	MW	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

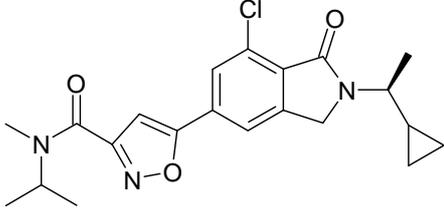
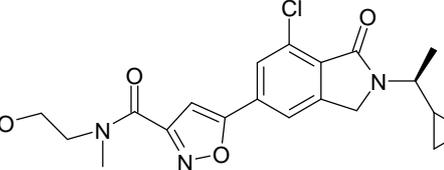
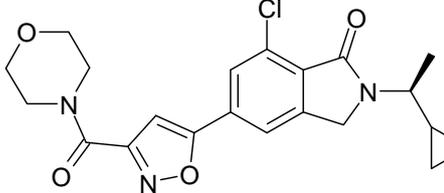
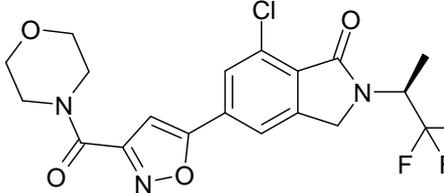
(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	MW	M+H	RT (HPLC)
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

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	MW	M+H	RT (HPLC)
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

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	MW	M+H	RT (HPLC)
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

MW es el peso molecular calculado

M+H es la masa medida

5 RT es el tiempo de retención en la HPLC en minutos. El Método A fue usado para el Ejemplo 1 y el Método B para los Ejemplos 2 al 21 inclusive.

#### LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

10 Los compuestos aquí descritos pueden ser generalmente formulados en una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen, pero no están limitadas a, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, píldoras, y supositorios.

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

15 En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el componente activo del compuesto finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de aglutinación necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

20 Para la preparación de composiciones de supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao es primero fundida y el ingrediente activo es dispersado en ella, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en los moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Los portadores adecuados incluyen, pero no están limitados a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

5 El término composición se pretende que incluya la formulación del componente activo con el material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está así en asociación con el mismo. De manera similar las píldoras están incluidas.

Las tabletas, polvos, píldoras, y cápsulas pueden ser hechas como formas sólidas de dosificación adecuadas para la administración oral.

10 Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, el agua estéril o las soluciones de agua con propileno glicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución en una solución acuosa de polietileno glicol.

15 Las soluciones acuosas para la administración oral pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes adecuados, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes, según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden ser hechas dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Las composiciones ejemplares pretendidas para uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes, saborizantes, edulcorantes y/o preservantes.

20 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá desde alrededor de 0.05%p (por ciento en peso) hasta alrededor de 99%p, más particularmente, desde alrededor de 0.10%p hasta 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes por peso estando basados en el peso total de la composición.

25 Una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención puede ser determinada por una persona con habilidades comunes en el arte usando los criterios que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente particular, e interpretados dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida.

## USOS MÉDICOS

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

35 Más específicamente, los trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen, pero no están limitados a, trastornos tales como déficit cerebral posterior a una cirugía de bypass cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, trauma craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglicémico, demencia (incluida demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson inducida por los 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 sustancias, retiro de sustancias (incluidas, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluidos trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de pánico, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, y trastorno de estrés posttraumático (PTSD)), trastornos del humor (incluidos la depresión, manía, trastornos bipolares), trastornos del ritmo circadiano (incluidos el jet lag y turno de trabajo), neuralgia trigeminal, pérdida de la audición, tinitis, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor (incluidos estados de dolor agudos y crónicos, dolor agudo, dolor intratable, dolor neuropático, dolor inflamatorio, y dolor posttraumático), disquinesia tardía, trastornos del sueño (incluida narcolepsia), déficit de atención/trastorno de hiperactividad, y trastornos de conducta.

Se describe un uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente.

50 Adicionalmente, la invención describe un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente, mediante el cual una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado a un paciente que necesita tal tratamiento. La invención también proporciona un compuesto de la Fórmula I o solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, como fue definido aquí anteriormente para usar en terapia.

55 En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas en contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" deber ser interpretado en correspondencia. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención abarca además la administración de

una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad preexistente, agudo o crónico, o mitigar una afección recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de afecciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

5 En su uso para terapia en un animal de sangre caliente como un humano, los compuestos de la invención pueden ser administrados 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 mediante inyección en las articulaciones. En las realizaciones preferidas de la invención, la vía de administración es oral, intravenosa, o intramuscular.

10 La dosificación dependerá de la vía de administración, la severidad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico que lo trata, quien determina el régimen individual y el nivel de dosificación para un paciente particular.

15 Como se mencionó anteriormente, los compuestos aquí descritos pueden ser proporcionados o suministrados en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en una tableta, pastilla, cápsula dura o blanda, solución acuosa, solución aceitosa, emulsión, y suspensión. Como alternativa, los compuestos pueden ser formulados en una administración tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, gel, aerosol, o solución acuosa, solución aceitosa, emulsión o suspensión. Los compuestos aquí descritos también pueden ser proporcionados en una forma que es adecuada para la administración nasal, por ejemplo, como un aerosol nasal, gotas nasales, o polvo seco. Los compuestos pueden ser administrados en la vagina o el recto en forma de un supositorio. Los compuestos aquí descritos también pueden ser administrados parenteralmente, por ejemplo, mediante infusión o inyección intravenosa, intravesicular, subcutánea, o intramuscularmente. Los compuestos pueden ser administrados mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido). Los compuestos también pueden ser administrados de manera transdérmica o sublingual.

20 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 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.

25 Un compuesto de la Fórmula I o un solvato, éster hidrolizable *in vivo* o sal farmacéuticamente aceptable de este, o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I puede ser administrado concurrente, simultáneamente, secuencialmente con otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos, y/o por separado, seleccionados de los siguientes:

30 (i) antidepresivos como amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepin duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;

(ii) antipsicóticos atípicos incluida por ejemplo la quetiapina e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de esta;

35 (iii) antipsicóticos incluidos, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;

40 (iv) ansiolíticos incluidos, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos, como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;

45 (v) anticonvulsivos incluidos, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;

(vi) terapias contra el Alzheimer incluidos, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos.

55 (vii) terapias contra el Parkinson incluidos, por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmara, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación

de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la Nicotina, agonistas de la Dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;

- 5 (viii) terapias contra la migraña incluidos, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de estos;
- (ix) terapias contra los accidentes cerebrovasculares incluidos, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;
- 10 (x) terapias contra la incontinencia urinaria incluidos, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;
- (xi) terapias contra el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;
- (xii) terapias contra el dolor nociceptivo como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos;
- 15 (xiii) terapias contra el insomnio incluidos, por ejemplo, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzocetamina, butobarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midafur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos; o
- 20 (xiv) estabilizadores del humor incluidos, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de estos.

25 Tales productos de combinación emplean el compuesto de esta invención dentro del rango de dosificación descrito aquí y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de los rangos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en la referencia de la publicación.

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

30 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención pueden ser analizadas usando ensayos estándares para la actividad funcional. Los ejemplos de ensayos del receptor de glutamato son bien conocidos en el arte como se describió en, por ejemplo, Aramori y otros, 1992, *Neuron*, 8:757; Tanabe y otros, 1992, *Neuron*, 8:169; Miller y otros, 1995, *J. Neuroscience*, 15:6103; Balazs, y otros, 1997, *J. Neurochemistry*, 1997,69:151. La metodología descrita en estas publicaciones es incorporada aquí como referencia. De manera 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.

35 La actividad de hERG fue evaluada usando los procesos descritos por Bridgland-Taylor, M.H., y otros, *J. Pharm. Tox. Methods* 54 (2006) 189-199.

La solubilidad fue determinada en buffer de fosfato pH 7.4 después del equilibrio durante 24 hr a 25 °C y HPLC-UV y LC-MSMS fueron usadas para la cuantificación.

40 Un  $[^{35}S]$ -GTP $\gamma$ S ensayo de unión fue usado para ensayar funcionalmente la activación del receptor mGluR2. La actividad del activador alostérico de los compuestos en el receptor mGluR2 humano fue medida usando un ensayo de unión  $[^{35}S]$ -GTP $\gamma$ S con membranas preparadas a partir de células CHO que expresan de manera estable el mGluR2 humano. El ensayo está basado en el principio que los agonistas se unen a los receptores acoplados a la proteína G para estimular el intercambio GDP-GTP en la proteína G. Ya que  $[^{35}S]$ -GTP $\gamma$ S es un análogo del GTP no hidrolizable, éste puede ser usado para proporcionar un índice de intercambio GDP-GTP y, así, la activación del receptor. El ensayo de unión GTP $\gamma$ S proporciona por tanto una medida cuantitativa de la activación del receptor.

45 Las membranas fueron preparadas a partir de células CHO establemente transfectadas con mGluR2 humano. Las membranas (30  $\mu$ g proteína) fueron incubadas con el compuesto de prueba (3 nM a 300  $\mu$ M) durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de 1  $\mu$ M glutamato, e incubadas durante 30 min a 30 °C en 500  $\mu$ l buffer de ensayo (20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 10 mM  $MgCl_2$ ), conteniendo 30  $\mu$ M GDP y 0.1 nM  $[^{35}S]$ -GTP $\gamma$ S (1250 Ci/mmol). Las reacciones fueron llevadas a cabo en triplicado en placas de 96 pocillos de polipropileno 2 ml. Las reacciones fueron terminadas por filtración al vacío usando un cosechador de 96 pocillos Packard y Unifilter-96, microplacas del filtro GF/B. Las placas del filtro fueron lavadas 4 x 1.5 ml con buffer de lavado helado (10 mM buffer de fosfato de sodio, pH 7.4). Las placas del filtro fueron secadas y 35  $\mu$ l de fluido centellante (Microscint 20) fue añadido a cada pocillo. La cantidad de radioactividad enlazada fue determinada contando las placas en el TopCount de Packard. El dato fue

## ES 2 469 837 T3

analizado usando GraphPad Prism, y valores  $EC_{50}$  y  $E_{m\acute{a}x}$  (en relación con el efecto máximo del glutamato) fueron calculados usando regresión no lineal.

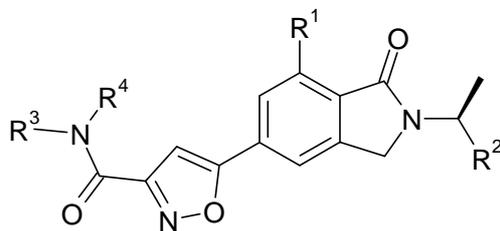
5 Como es ilustrado en la Tabla 2, a continuación, generalmente, los compuestos descritos aquí tienen una solubilidad favorable, baja capacidad de activar el canal de iones hERG y fueron altamente activos en los ensayos descritos aquí para la actividad del modulador de mGluR2, teniendo valores  $EC_{50}$  como los mostrados.

**Tabla 2:**

Ejemplo No.	Hu GTPgS $EC_{50}$ (nM)	Hu GTPgS Efecto Superior Medio (%)	Solubilidad ( $\mu$ M)	hERG Medio $IC_{50}$ (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

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula II:



II

5 donde

R<sup>1</sup> es seleccionado de metil o cloro;

R<sup>2</sup> es trifluorometil o ciclopropil;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en combinación con el nitrógeno al cual están unidos forman una mitad cíclica seleccionada de morfolino, pirrolidinil o piperazinil.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado de:

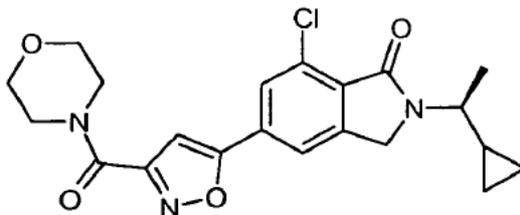
2-((S)-1-ciclopropil-etil)-7-metil-5-[3-(piperazina-1-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

7-cloro-2-((S)-1-ciclopropil-etil)-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, o

7-cloro-5-[3-(morfolina-4-carbonil)-isoxazol-5-il]-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



que es

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

20 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 ó 3 y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 para usar como un medicamento.

7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 en la fabricación de un medicamento para la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

25 8. El uso de la reivindicación 7, donde el trastorno es esquizofrenia.

9. Un compuesto como reivindicado en la Reivindicación 1, 2, 3 ó 4 para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

10. El tratamiento de la Reivindicación 9, donde el trastorno neurológico y psiquiátrico es esquizofrenia.