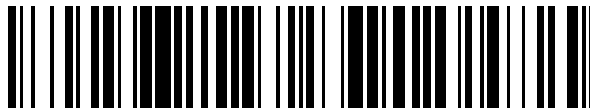


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 691**

51 Int. Cl.:
C07D 285/36 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10290141 .0**
96 Fecha de presentación: **18.03.2010**
97 Número de publicación de la solicitud: **2246339**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE BENZOTIAZEPINA Y SU UTILIZACIÓN COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES AMPA Y NMDA.**

30 Prioridad:
20.03.2009 FR 0901300

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2011

73 Titular/es:
Les Laboratoires Servier
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex

72 Inventor/es:
Cordi, Alexis;
Desos, Patrice;
Lestage, Pierre y
Danober, Laurence

74 Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

ES 2 368 691 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 benzotiazepina y su utilización como moduladores de los receptores AMPA y NMDA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzotiadiazepinas, a su procedimiento de preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como moduladores alostéricos positivos de los receptores AMPA y antagonistas de los receptores NMDA.

Es sabido que los aminoácidos excitadores, y en particular el glutamato, desempeñan un papel crucial en los procesos fisiológicos de plasticidad neuronal y en los mecanismos subyacentes al aprendizaje y la memoria. Existen estudios fisiopatológicos que indican claramente que un déficit de la neurotransmisión glutamatérgica está estrechamente asociado con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 1992, 16, 13-24; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).

Por otro lado, numerosos trabajos han demostrado la existencia de subtipos receptoriales de los aminoácidos excitadores y de sus interacciones funcionales (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

Entre estos receptores, el receptor de AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) es un receptor-canal de glutamato, permeable al Na^+ y al K^+ y poco permeable al Ca^{2+} . El receptor AMPA parece ser el más implicado en la transmisión sináptica excitadora fisiológica rápida, y en particular en los procesos de la memoria. Por ejemplo, se ha demostrado que el aprendizaje está asociado a un aumento del número de receptores AMPA al nivel de los contactos sinápticos en el hipocampo, una de las zonas cerebrales esenciales para los procesos mnemocognitivos. Del mismo modo, se han descrito agentes nootrópicos, tales como aniracetam, como moduladores positivos de los receptores AMPA de células neuronales (J. Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

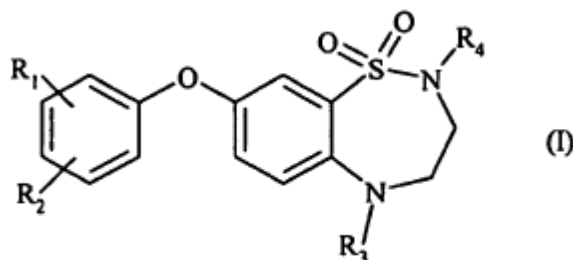
Un segundo receptor, el receptor para NMDA (N-metil-D-aspartato) también pertenece a una de las tres clases de receptores-canales de glutamato. La unión del glutamato y su coagonista, la glicina, es necesaria para que producir la apertura del canal y permitir la entrada de Ca^{2+} en la célula (Progress in Neurobiology, 1998, 54, 581-618; Handb. Exp. Pharmacol., 2005, 169, 249-303). Los receptores NMDA también tienen un papel fisiológico importante en el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, una activación excesiva de estos receptores, que se podría producir en caso de isquemia y anoxia cerebrales, crisis de epilepsia, trauma o enfermedades neurodegenerativas, conduce a una entrada excesiva de Ca^{2+} en la célula, lo cual podría acarrear la muerte de ésta por un fenómeno de excitotoxicidad (Progress in Neurobiology, 1998, 54, 369-415; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 300, 717-723). En efecto, se ha demostrado que determinadas formas de neurotoxicidad inducida por glutamato dependen de la acumulación de Ca^{2+} en la célula, que conduce a un aumento del estrés metabólico de las mitocondrias y a una mayor producción de radicales libres. Por estas razones se han desarrollado antagonistas de los receptores NMDA por sus propiedades neuroprotectoras, entre ellos la memantina, que está actualmente indicada en el tratamiento de formas de moderadamente severas a severas de la enfermedad de Alzheimer (Neuropharmacology, 1999, 38, 735-767; Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2005, 19, 229-245).

En la literatura se han descrito muy pocos compuestos de estructura benzotiadiazina como moduladores positivos de los receptores AMPA teniendo además actividad antagonista del receptor NMDA (Neuropharmacology, 2004, 46, 1105-1113). En particular, el compuesto IDRA-21 es capaz de mejorar las características mnésicas.

La solicitud de patente WO 99/42456 describe, entre otros, derivados de benzotiadiazina y de benzotiadiazepina como moduladores de los receptores AMPA.

Los derivados de benzotiadiazepinas objeto de la presente invención, además de ser nuevos, presentan una actividad farmacológica tanto para el receptor AMPA como para el receptor NMDA superior a las de los compuestos de estructuras afines descritos en la técnica anterior.

Más específicamente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I):



donde:

➤ R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo

- 5 alcoxí(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo alquiltio(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo alcoxycarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo acilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo hidroxilo; un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; un grupo amino sustituido con un grupo acilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; un grupo aminosulfonilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo N-hidroxycarboximidamida o un grupo benciloxi;
- 10 > R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo(C₃-C₈) o un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;
- > R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno;

sus isómeros ópticos y de posición, si existen, y sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

- 15 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, benzenosulfónico, canfórico.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina y terc-butilamina.

- 20 El grupo R₁ representa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y más particularmente un grupo hidroximetilo; un grupo alcoxycarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y ventajosamente un grupo etoxycarbonilo; un grupo amino o un grupo aminocarbonilo sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y más particularmente un grupo N-metil-aminocarbonilo. Preferentemente, el grupo R₁ se encuentra en posición meta o para. De forma particularmente ventajosa, R₁ representa un átomo de hidrógeno.

Los grupos R₂ y R₄ preferentes son átomos de hidrógeno.

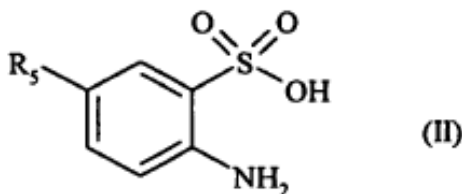
R₃ representa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Los compuestos preferentes de la invención son:

- 30 • 1,1-dióxido de 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzoato de etilo;
- 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-N-metilbenzamida;
- {3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenil}-metanol;
- 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol;
- 4-[(5-metil-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol;
- 35 • 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]anilina.

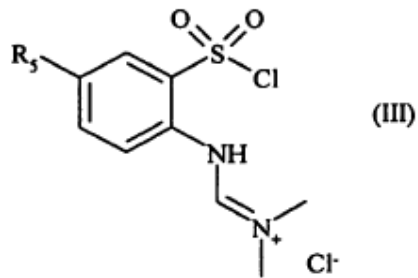
Las sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptable de los compuestos preferentes de la invención forman parte integrante de la misma.

La invención se extiende también al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (II)



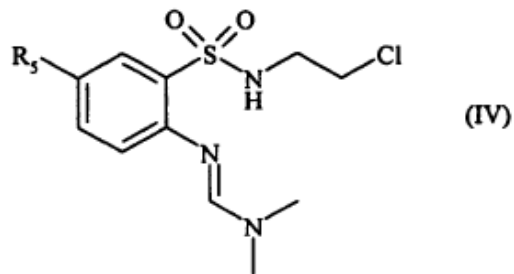
- 40 donde R₅ representa un grupo alcoxí(C₁-C₆) lineal o ramificado;

el cual se somete a reacción con cloruro de tionilo en presencia de dimetilformamida para obtener el compuesto de fórmula (III):



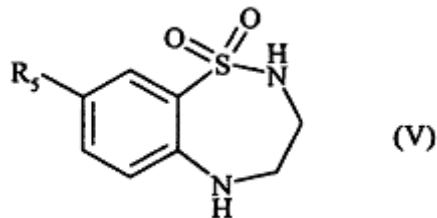
donde R₅ tiene el significado arriba definido;

- 5 que se somete luego a la acción de 2-cloroetilamina en medio básico para obtener el compuesto de fórmula (IV):



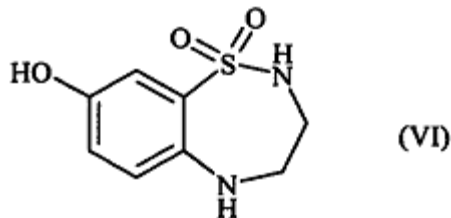
donde R₅ tiene el significado arriba definido;

que, después de desprotección en medio ácido, se cicla para obtener el compuesto de fórmula (V):

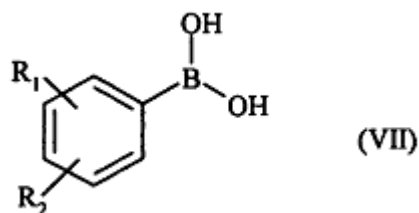


- 10 donde R₅ tiene el significado arriba definido;

el cual se somete luego a la acción de tribromuro de boro para obtener el compuesto de fórmula (VI):

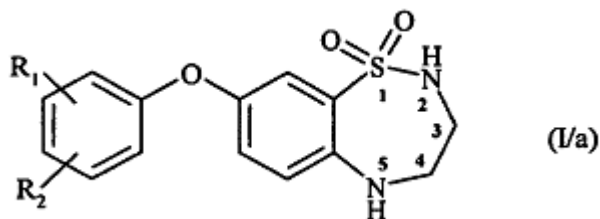


que se somete a reacción con un derivado de ácido bórico de fórmula (VII):



donde R₁ y R₂ tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

para obtener el compuesto de fórmula (I/a), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I):

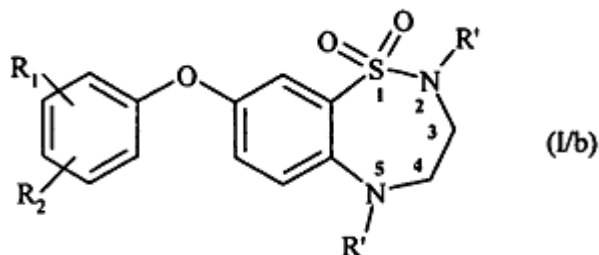


donde R₁ y R₂ tienen el significado arriba definido;

- 5 consistiendo una variante de la preparación del compuesto de fórmula (I/a), una vez realizada la etapa de acoplamiento con el compuesto de fórmula (VI), en la utilización de reacciones químicas clásicas con el fin de modificar, en una segunda fase, los sustituyentes del derivado de ácido bórico,

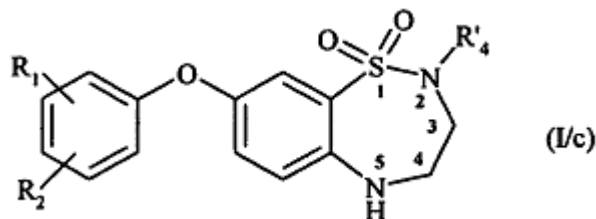
compuesto de fórmula (I/a) que en caso necesario se puede someter:

- 10 • bien a una doble alquilación en los nitrógenos de las posiciones 2 y 5, con una base fuerte en presencia de un agente de alquilación R'-X, donde R' representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado y X representa un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I/b), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



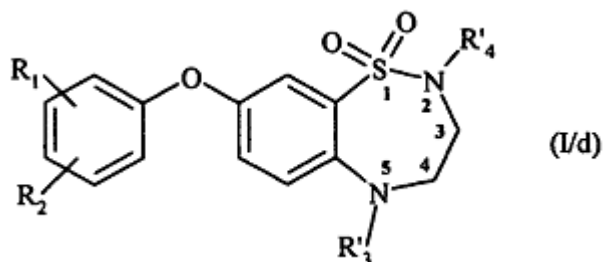
donde R₁, R₂ y R' tienen el significado arriba definido,

- 15 • bien a una alquilación en el nitrógeno en posición 2 con una base, en presencia de un agente de alquilación R'₄-X, donde R'₄ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno, y X representa un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I/c), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



- 20 donde R₁, R₂ y R'₄ tienen el significado arriba definido,

que eventualmente se puede someter a una alquilación en el nitrógeno en posición 5 con una base en presencia de un agente de alquilación R'₃-X, donde R'₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo(C₃-C₈) o un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y X representa un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I/d):



donde R_1 , R_2 , R'_3 y R'_4 tienen el significado arriba definido,

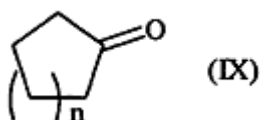
- bien a una alquilación en el nitrógeno en posición 5 mediante una reacción de aminación reductora con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro o cianoborohidruro de sodio en presencia de:

5 – [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano,

– un compuesto de fórmula (VIII): $R''_3\text{-CHO}$ (VIII)

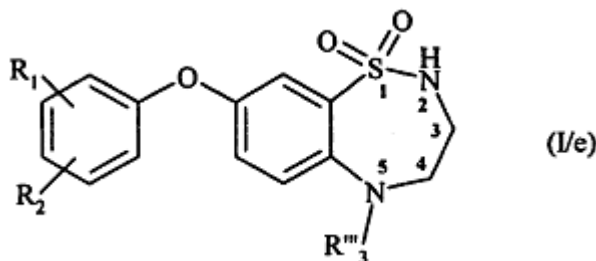
donde R''_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($C_1\text{-}C_5$) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo ($C_3\text{-}C_8$) o cicloalquil ($C_3\text{-}C_8$) alquilo ($C_1\text{-}C_5$) lineal o ramificado, o

– un compuesto de fórmula (IX):



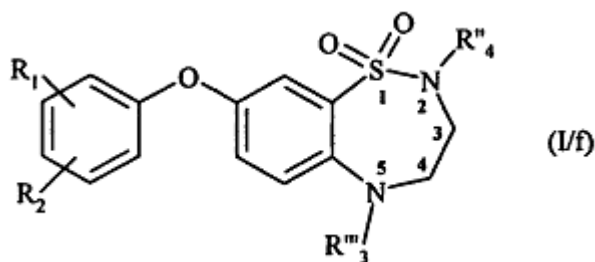
donde $0 \leq n \leq 4$,

para obtener el compuesto de fórmula (I/e), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



donde R'''_3 representa un grupo alquilo ($C_1\text{-}C_6$) lineal o ramificado, cicloalquilo ($C_3\text{-}C_8$) o cicloalquil ($C_3\text{-}C_8$) alquilo ($C_1\text{-}C_6$) lineal o ramificado, y R_1 y R_2 tienen el significado arriba definido,

- 15 que eventualmente se puede someter a una alquilación en el nitrógeno en posición 2 mediante una base en presencia de un agente de alquilación $R''_4\text{-X}$, representando R''_4 un grupo alquilo ($C_1\text{-}C_6$) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno y X representa un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I/f):



20 donde R_1 , R_2 , R'''_3 y R''_4 tienen el significado arriba definido;

constituyendo los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/f) el conjunto de los compuestos de fórmula (I), los cuales se pueden purificar a continuación de acuerdo con técnicas de separación clásica y, si así se desea, se transforman en sus sales

de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, cuyos isómeros ópticos y de posición, si existen, se separan eventualmente de acuerdo con técnicas de separación clásica.

Los compuestos de fórmulas (II) y (VII) son productos comerciales o fácilmente accesibles para los especialistas mediante reacciones químicas clásicas o descritas en la literatura.

5 El compuesto de fórmula (VI) es nuevo y también forma parte de la invención como producto intermedio de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

10 Los compuestos de fórmula (I) según la invención presentan propiedades activadoras de los receptores AMPA y antagonistas de los receptores NMDA, por lo que son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas progresivas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, corea de Huntington, la enfermedad de Korsakoff, esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas agudas, demencias frontales y subcorticales, demencias vasculares, epilepsia, accidentes cerebrovasculares y estados depresivos y de ansiedad.

15 La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar en particular aquellas adecuadas para la administración vía oral, parenteral (intravenosa o subcutánea) o nasal, percutánea, transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y en particular los comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, tabletas, pastillas sublinguales (*glossettes*), supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparados inyectables y suspensiones bebibles.

20 La posología útil se puede adaptar en función de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, la vía de administración y la edad y el peso del paciente. Esta posología oscila entre 0,01 mg y 1 g al día, en una o varias tomas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan en modo alguno.

Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados de acuerdo con métodos de preparación conocidos.

25 Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos han sido determinadas mediante las técnicas de espectrofotometría usuales (infrarrojo, RMN, espectrometría de masas).

Ejemplo 1: 1,1-dióxido de 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Fase A: Cloruro de N-[[[2-(clorosulfonyl)-4-metoxifenil]amino]metilén]-N metil-metanoaminio

30 A una suspensión de ácido 2-amino-5-metoxibencenosulfónico (0,152 mol) en cloruro de tionilo (0,763 mol) se añade gota a gota dimetilformamida (0,152 mol). El medio de reacción se calienta progresivamente a 70°C y se mantiene a esta temperatura durante 1,5 horas. Después de enfriar, la solución de reacción, bajo agitación, se trata mediante la adición de 20 ml de tolueno. Se forma un precipitado que se filtra rápidamente, se lava con tolueno y después se seca a 40°C bajo vacío en presencia de pastillas de KOH, y que corresponde al producto indicado en el título.

Fase B: N-(2-cloroetil)-2-[(1E)-(dimetilamino)metilén]amino]-5-metoxibencenosulfonamida

40 A una suspensión de una mezcla del producto de la fase precedente (0,152 mol) y clorhidrato de 2-cloroetilamina (0,182 mol) en 470 ml de diclorometano se añade gota a gota trietilamina (0,517 mol), manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 30°C. Después de 2 horas de agitación, la reacción se diluye en diclorometano y la fase orgánica se lava dos veces con agua y después con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora bajo presión reducida. El residuo se concreta en éter etílico para obtener, después de filtración, el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 89°C

45 Microanálisis elemental:

	C	H	N	S	Cl
% teórico	45,07	5,67	13,14	10,03	11,09
% experimental	44,93	5,63	13,07	10,19	11,82

Fase C: 2-amino-N-(2-cloroetil)-5-metoxibencenosulfonamida

La totalidad del producto de la fase precedente se suspende en una mezcla de 130 ml de dioxano y 110 ml de HCl 5M. El medio de reacción se agita a 110°C durante 16 horas. Después de evaporar el dioxano, el medio de reacción se diluye en agua y después se neutraliza por adición de una disolución de NaHCO₃ al 10%. Con pH neutro, la fase acuosa se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución saturada de NaCl y después se secan sobre MgSO₄ para obtener, después de evaporación bajo presión reducida, el producto indicado en el título en forma de un aceite.

Fase D: 1,1-dióxido de 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

La totalidad del producto de la fase precedente se suspende en 300 ml de etanol en un reactor autoclave PAAR de 1 l con envoltura de vidrio. La temperatura de reacción se ajusta a 150°C durante 8 horas. Una vez completo el enfriamiento, el sólido se filtra para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 126°C*Fase E: 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-ol*

A una suspensión del producto de la fase precedente (12,3 mmol) en 30 ml de diclorometano se añade gota a gota una solución de tribromuro de boro 1M en diclorometano (37 ml), manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 30°C. El medio heterogéneo se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y se vierte sobre aproximadamente 100 g de hielo. A continuación, la solución se neutraliza mediante la adición de una disolución de Na₂CO₃ al 10%. Después de evaporar la fase acuosa hasta sequedad, el residuo se tritura en acetona. Las sales se filtran varias veces y los diferentes filtrados (que contienen el producto previsto y también el producto de partida) se reúnen. Estos últimos se absorben en sílice para obtener, después de cromatografía con elución en un gradiente diclorometano/acetona 96/4 a 90/10 y concreción en éter etílico, el producto indicado en el título en forma de un polvo blanco.

Punto de fusión: 183-188°C*Fase F: 1,1-dióxido de 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina*

Una suspensión de ácido fenilbórico (8,36 mmol), el producto de la fase precedente (5,60 mmol), Cu(OAc)₂ (8,42 mmol), piridina (16,8 mmol) y 12 g de tamiz molecular en 200 ml de diclorometano se agita durante una noche al aire a temperatura ambiente. A continuación se añade acetona y después se filtra el medio de reacción mediante fritas. El filtrado se evapora, se recoge en diclorometano y se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/acetona 96/4, para obtener, después de concreción en éter etílico, el producto indicado en el título en forma de un polvo blanco.

Punto de fusión: 146-149°CMicroanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	57,92	4,56	9,65	11,04
% experimental	57,90	5,00	9,78	11,08

Los productos de los siguientes Ejemplos 2-9 se han obtenido de acuerdo con el modo de operación de la fase F del Ejemplo 1 a partir del producto intermedio 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-ol (fase E del Ejemplo 1) y del ácido bórico apropiado tal como se indica.

Ejemplo 2: N-{4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]bencil}metanosulfonamida

Reacción con ácido (4-[(metilsulfonil)amino]metil)fenilbórico.

Punto de fusión: 115-117°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	48,35	4,82	10,57	16,13
% experimental	48,60	4,93	10,50	16,20

Ejemplo 3: 1,1-dióxido de 8-(4-fluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

5 Reacción con ácido (4-fluorofenil)bórico.

Punto de fusión: 153-156°CMicroanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	54,54	4,25	9,09	10,40
% experimental	54,14	4,41	9,04	10,08

10 **Ejemplo 4: 1,1-dióxido de 8-(3-fluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina**

Reacción con ácido (3-fluorofenil)bórico.

Punto de fusión: 128°CMicroanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	54,54	4,25	9,09	10,40
% experimental	54,39	4,17	8,99	9,98

15 **Ejemplo 5: 1,1-dióxido de 8-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina**

Reacción con ácido (3,5-difluorofenil)bórico.

Punto de fusión: 90-95°CMicroanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	51,53	3,71	8,58	9,83
% experimental	51,44	3,86	8,50	9,65

20

Ejemplo 6: 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzotrilo

Reacción con ácido (3-cianofenil)bórico.

Punto de fusión: 172-174°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	57,13	4,15	13,33	10,17
% experimental	56,41	4,12	13,15	10,61

Ejemplo 7: 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzoato de etilo

5 Reacción con ácido [3-(etoxicarbonil)fenil]bórico.

Punto de fusión: 110°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	56,34	5,01	7,73	8,85
% experimental	55,70	4,95	7,76	9,03

Ejemplo 8: 1,1-dióxido de 8-[4-(benciloxi)fenoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

10

Reacción con ácido [4-(benciloxi)fenil]bórico.

Punto de fusión: 134°C

Ejemplo 9: 1,1-dióxido de 8-(4-nitrofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

15

Reacción con ácido (4-nitrofenil)bórico.

Punto de fusión: 162°C

Ejemplo 10: 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-hidroxibencenocarboximidamida il)oxi]-N'-

20

A 750 µl de DMSO se añade clorhidrato de hidroxilamina (1,90 mmol) y después trietilamina (1,90 mmol). Se forma un precipitado blanco abundante que se diluye añadiendo 3 ml de THF y agitación continua durante 25 minutos a temperatura ambiente. El THF se evapora bajo presión reducida y la suspensión se filtra. Al filtrado se le añade el producto del Ejemplo 6 (0,317 mmol) y la solución se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua al medio de reacción se forma una goma, que luego se solidifica mediante adición de diclorometano y éter etílico. El sólido se filtra, se lava con agua y éter etílico para obtener el producto indicado en el título.

25

Punto de fusión: 197°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	51,71	4,63	16,08	9,20
% experimental	51,38	4,58	15,61	8,84

Ejemplo 11: Ácido 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzoico

30

Una suspensión del éster del Ejemplo 7 (0,55 mmol) en 5 ml de una solución de sosa 1N se agita durante 30 minutos a 80°C. A continuación, la mezcla de reacción se neutraliza con una disolución de HCl 1N, se extrae con acetato de etilo, se lava (disolución saturada de NaCl), se seca (MgSO₄), se filtra y después se evapora bajo presión reducida para obtener, después de trituración del residuo en éter dietílico y filtración, el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 212-217°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	53,89	4,22	8,38	9,59
% experimental	53,41	4,23	8,35	9,82

5 **Ejemplo 12:** 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-N-metilbenzamida

10 El ácido del Ejemplo 11 (0,66 mmol) se agita durante una noche a temperatura ambiente en 50 ml de diclorometano en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,80 mmol), diisopropiletilamina (0,80 mmol) y una solución de metilamina 2M en THF (1,32 mmol). A continuación, el medio de reacción se neutraliza con una disolución de HCl 1N, se extrae con acetato de etilo, se lava (disolución saturada de NaCl), se seca (MgSO₄), se filtra y después se evapora bajo presión reducida para obtener, después de triturar el residuo en una mezcla diclorometano/metanol y filtración, el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 205°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	53,32	4,93	12,10	9,23
% experimental	54,79	4,88	11,88	9,20

15 **Ejemplo 13:** {3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenil}metanol

20 El éster del Ejemplo 7 (0,805 mmol) se disuelve en 10 ml de THF y se añade LiAlH₄ (2,43 mmol) en pequeñas porciones. Después de 30 minutos de agitación, se añaden sucesivamente al medio de reacción 1 ml de isopropanol y 1 ml de salmuera. La suspensión se filtra y, después de evaporación bajo presión reducida, el filtrado se cromatografía en columna de sílice (98/2 diclorometano/metanol) para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 146°C

Ejemplo 14: 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol

25 El producto del Ejemplo 8 (0,76 mmol) se hidrogena durante 1 hora a presión atmosférica en 60 ml de etanol en presencia de 30 mg de carbono/paladio al 10% y 2 gotas de una solución de HCl 4N en dioxano. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora hasta la sequedad. El residuo se recoge en caliente en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución al 1% de NaHCO₃ y después con una disolución saturada de NaCl, se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora. El residuo se tritura en una mezcla de acetato de etilo/éter etílico para obtener, después de filtración, el producto indicado en el título.

30 Punto de fusión: 175°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	54,89	4,61	9,14	10,47
% experimental	54,96	4,74	8,89	10,39

Ejemplo 15: 1,1-dióxido de 8-[4-(benciloxi)fenoxi]-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

5 A una suspensión del producto del Ejemplo 8 (2,52 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se le añade formaldehído acuoso al 37% (12,6 mmol). La suspensión se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añaden sucesivamente una punta de espátula de verde de bromocresol y carbohidruro de sodio (7,56 mmol). La reacción se ajusta a pH ácido por adición de una solución de HCl 4N en dioxano. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se neutraliza mediante la adición de una disolución al 10% de NaHCO₃. Después de diluir el medio de reacción en agua se forma un precipitado, que se filtra. La purificación del producto indicado en el título se realiza mediante cromatografía en sílice utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 96/4.

Punto de fusión: 168-172°C

Ejemplo 16: 4-[(5-metil-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol

15 El compuesto se obtiene mediante hidrogenación catalítica del producto del Ejemplo 15 de acuerdo con el modo de operación del Ejemplo 14. La purificación se realiza mediante cromatografía en sílice utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/acetona 95/5.

Punto de fusión: 128-130°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	56,24	5,03	8,74	10,01
% experimental	56,30	5,03	8,67	10,24

20

Ejemplo 17: Diclorhidrato de 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]anilina

25 El producto del Ejemplo 9 (0,51 mmol) se hidrogena durante 2 horas a presión atmosférica en 30 ml de metanol en presencia de 20 mg de carbono/paladio al 10%. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en caliente en metanol y la mezcla se acidifica con una solución de HCl 4N en dioxano. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se tritura en acetonitrilo para obtener, tras filtración, el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 128-134°C

30 Los productos de los siguientes Ejemplos 18-21 se obtienen mediante alquilación reductora del compuesto del Ejemplo 1.

Ejemplo 18: Clorhidrato de 1,1-dióxido de 5-(ciclopropilmetil)-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

35 A una solución del producto del Ejemplo 1 (1,38 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ se añade ciclopropanocarbaldéhído (4,17 mmol), ácido acético (4,17 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,17 mmol). El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se neutraliza por adición de una disolución de NaHCO₃ al 10%. Después de extraer el diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se lavan (disolución saturada de NaCl), se secan (MgSO₄) y luego se evaporan. El producto bruto se purifica por cromatografía en sílice (diclorometano/metanol 98/2) y el producto se salifica en etanol mediante la adición de HCl 4N en dioxano para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 62°C (merengue)

Ejemplo 19: 1,1-dióxido de 5-ciclobutil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

45 El modo de operación es idéntico al del Ejemplo 18, pero la reacción se agita a 70°C en dicloroetano utilizando ciclobutanona en lugar de ciclopropanocarbaldéhído. El producto bruto se cromatografía en sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano 2/8 para obtener, después de evaporación, el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 55°C (merengue)

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	62,77	5,85	8,13	9,31
% experimental	62,81	5,90	7,98	9,34

5 **Ejemplo 20: 1,1-dióxido de 5-metil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina**

El modo de operación es idéntico al del Ejemplo 18, pero utilizando formaldehído acuoso al 37% en lugar del ciclopropanocarbaldéhido. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en sílice utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol 98/2 para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 128-131°C

10 Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	59,19	5,30	9,20	10,54
% experimental	59,35	5,30	9,07	10,52

15 **Ejemplo 21: 1,1-dióxido de 5-etil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina**

El modo de operación es idéntico al del Ejemplo 18, pero utilizando acetaldehído en lugar del ciclopropanocarbaldéhido. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en sílice utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol 98/2 para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 138°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	60,36	5,70	8,80	10,07
% experimental	60,25	5,65	8,70	10,18

20 **Ejemplo 22: 1,1-dióxido de 5-ciclopropil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina**

25 El modo de operación es idéntico al del Ejemplo 18, pero la reacción se agita a 70°C en dicloroetano utilizando [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano en lugar de ciclopropanocarbaldéhido. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en sílice utilizando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 70/30 para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 119°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	61,80	5,49	8,48	9,71
% experimental	61,15	5,53	8,25	9,60

Ejemplo 23: 1,1-dióxido de 2,5-dimetil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

A una suspensión del producto del Ejemplo 1 (1,016 mmol) en 3 ml de dimetilformamida se le añade hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (3,05 mmol). Después de 10 minutos de agitación, se añade gota a gota yoduro de metilo 2M en metil terc-butil éter (3,05 mmol). El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se diluye en agua, se extrae con acetato de etilo, se lava (disolución saturada de NaCl), se seca (MgSO₄), se filtra y después se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía en sílice utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/acetona para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 130-131°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	60,36	5,70	8,80	10,07
% experimental	60,58	5,75	8,64	10,31

10 Ejemplo 24: 1,1-dióxido de 2-(2-fluoroetil)-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina

Una suspensión del producto del Ejemplo 1 (2,06 mmol) en 100 ml de acetonitrilo se agita durante 24 horas en presencia de carbonato de cesio (4,12 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (4,12 mmol). A continuación, el medio de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad. El producto crudo se cromatografía en sílice utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol 98/2. El producto se salifica en etanol mediante la adición de una solución de HCl 4N en dioxano para obtener el producto indicado en el título en forma de un clorhidrato.

Punto de fusión: 95-98°C

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

20 Ejemplo A: Estudio del efecto de los productos en la despolarización de membrana inducida por AMPA en cultivos primarios de neuronas de rata

La prueba consiste en la medición *in vitro*, por fluorescencia, de la despolarización de membrana inducida en neuronas embrionarias de rata en cultivo, por la acción conjunta del AMPA y el producto ensayado en comparación con la acción del AMPA solo. Las células del cerebro se ponen en cultivo y se mantienen en una incubadora de cultivo celular durante 18 horas. Después de la incubación, el medio de cultivo se retira y se sustituye por un medio de carga en sonda fluorescente para medir el potencial de membrana (20 µl; *kit* de potencial de membrana de Molecular Devices) y se deja a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se lee la fluorescencia de base de los pocillos (aparato FDSS de Hamamatsu) y después se inyecta AMPA en las células (20 µl; rango de concentración de 3 a 100 µM) y se mide en cinética la acción del AMPA. A continuación, el producto ensayado se introduce en los pocillos (20 µl; en rango de concentración, cruzada con la del AMPA) y se mide cinéticamente la acción del producto. Al finalizar cada uno de los 2 períodos de medición cinética, el valor fijado para cada pocillo es la media de la lectura de los 15 últimos segundos del período. Se representan las curvas de efecto del AMPA con las diferentes concentraciones de producto. Para cada concentración del producto, el valor fijado consiste en el área bajo la curva de AMPA a esta concentración, y se calcula la EC_{2x}, la concentración del producto que dobla el potencial de membrana inducido por el AMPA.

Los compuestos de la invención potencian en gran medida los efectos excitadores del AMPA. A modo de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 presenta una EC_{2x} de 25 µM.

Ejemplo B: Reconocimiento de objetos en ratones CD1

La prueba de reconocimiento de objetos (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) se basa en la actividad exploratoria espontánea del animal y tiene las características de la memoria episódica en el ser humano. Esta prueba de memoria, que es sensible al envejecimiento (Eur. J. Pharm. 1997, 325, 173-180) y a las disfunciones colinérgicas (Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2), 277-283), se basa en la exploración diferencial de 2 objetos con formas bastante similares, uno familiar y el otro nuevo. El procedimiento experimental, adaptado al ratón CD1, consta de 3 fases que se desarrollan en el mismo recinto experimental. Durante la 1ª fase, que dura 40 minutos, los ratones se habitúan al entorno. Durante la 2ª fase, que tiene lugar al día siguiente, se coloca un objeto en el recinto y el ratón puede explorar libremente. Cuando esta exploración alcanza una duración de 20 segundos, se retira el ratón del recinto. Durante la 3ª fase (5 minutos), 24 horas más tarde, se presenta el mismo objeto (éste adquiere el estatus de objeto "familiar") y también un objeto nuevo. Se cronometra la duración de la exploración, expresada en segundos, de cada uno de los dos objetos. Los animales de control, que han recibido previamente el excipiente por vía oral 60 minutos antes de cada una de las 3 fases, exploran durante un tiempo equivalente el objeto "familiar" y el objeto "nuevo", lo que significa que han olvidado el objeto ya presentado. Los animales que han recibido un compuesto facilitador mnemocognitivo exploran de forma preferente el objeto nuevo, lo que significa que conservan el recuerdo del objeto ya presentado.

Al ser ensayados de acuerdo con el protocolo del Ejemplo B, los compuestos de fórmula (I) según la invención han demostrado ser eficaces para mejorar la memorización. Por ejemplo, los resultados obtenidos con el compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención muestran una exploración significativamente mayor del objeto nuevo con respecto al objeto familiar a dosis de 1 y 3 mg/kg, PO.

5 Ejemplo C: Efecto de los productos en la corriente inducida por NMDA en oocitos de *Xenopus laevis* inyectados con ARN_mpoli(A⁺) de córtex de rata

Se realizan registros electrofisiológicos en oocitos de *Xenopus laevis* inyectados con ARN_mpoli(A⁺) de córtex de rata, que expresan, entre otros, los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA, en una cámara de registro de plexiglás con perfusión continua de una solución de OR2 que no contiene magnesio (que bloquea la apertura del canal del receptor NMDA) y a temperatura ambiente. La corriente entrante inducida por una aplicación de NMDA se registra a un potencial de reposo de -60 mV utilizando una técnica estándar de potencial impuesto a los electrodos. El NMDA ($3 \cdot 10^{-4}$ M) se aplica con la solución de perfusión en presencia de $3 \cdot 10^{-5}$ M de glicina durante 30 segundos cada 5 minutos, con una velocidad de perfusión constante de 3 ml/min. La amplitud de la corriente inducida por NMDA se mide en el pico de corriente. Los productos ensayados se aplican en dosis crecientes en el mismo oocito en la solución de perfusión 45 segundos antes, 30 segundos durante y 30 segundos después de la aplicación de $3 \cdot 10^{-4}$ M de NMDA en presencia de $3 \cdot 10^{-5}$ M de glicina cada 5 minutos. La amplitud de la corriente inducida por el NMDA en presencia del producto se normaliza y se expresa como el porcentaje de éste inducido en el mismo oocito en ausencia del producto, lo que corresponde al 100% de la respuesta. El IC₅₀, que corresponde a la concentración de producto que inhibe en un 50% la corriente inducida por el NMDA, se determina por regresión no lineal con un modelo de concentración-respuesta de forma sigmoide de pendiente variable.

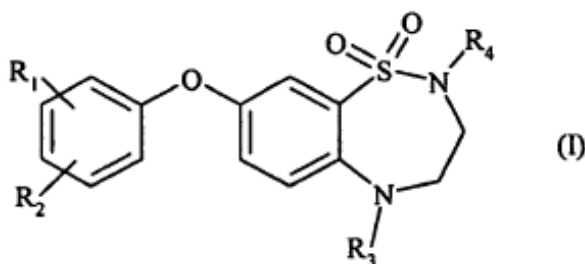
Los compuestos de la invención producen una fuerte inhibición de los efectos del NMDA. A modo de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 presenta una IC₅₀ de 9 µM.

Ejemplo D: Composición farmacéutica

25	Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 10 mg de 1,1-dióxido de 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina (Ejemplo 1)	10 g
	Hidroxipropilcelulosa	2 g
	Almidón de trigo	10 g
	Lactosa	100 g
	Estearato de magnesio	3 g
30	Talco	3 g

REIVINDICACIONES

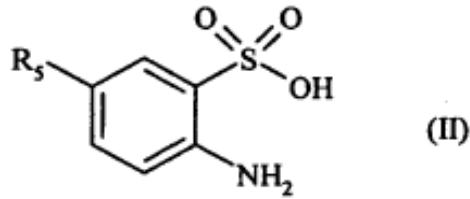
1. Compuestos de fórmula (I):



donde:

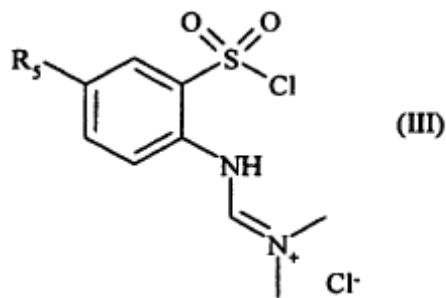
- 5
- R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo alquiltio(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo alcoxicarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo acilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo hidroxilo; un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; un grupo amino sustituido con un grupo acilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; un grupo aminosulfonilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo N-hidroxicarboximidamida o un grupo benciloxi;
- 10
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo(C₃-C₈) o un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;
- 15
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 20
- sus isómeros ópticos y de posición, si existen, y sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque el grupo R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo amino o un grupo N-metilaminocarbonilo.
3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque el grupo R₁ se encuentra en posición meta o para.
- 25
4. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque los grupos R₂ y R₄ representa un átomo de hidrógeno.
5. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque el grupo R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 30
6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que son:
- 1,1-dióxido de 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina;
 - 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzoato de etilo;
 - 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-N-metilbenzamida;
 - {3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenil}-metanol;
 - 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol;
 - 4-[(5-metil-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol;
 - 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]anilina,
- y sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (II)



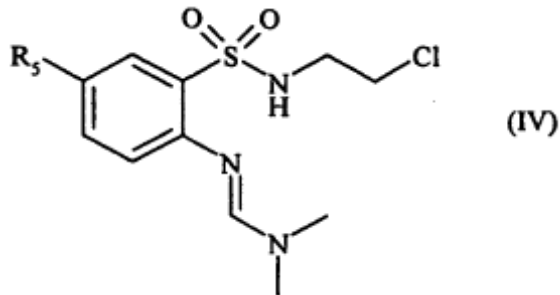
donde R₅ representa un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado;

- 5 el cual se somete a reacción con cloruro de tionilo en presencia de dimetilformamida, para obtener el compuesto de fórmula (III):



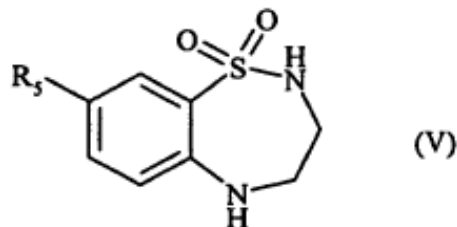
donde R₅ tiene el significado arriba definido;

- 10 que se somete luego a la acción de 2-cloroetilamina en medio básico para obtener el compuesto de fórmula (IV):



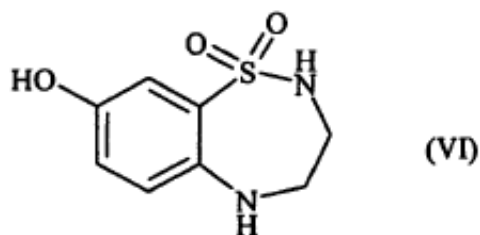
donde R₅ tiene el significado arriba definido;

el cual, después de desprotección en medio ácido, se cicla para obtener el compuesto de fórmula (V):

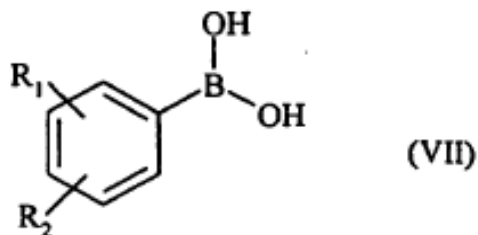


- 15 donde R₅ tiene el significado arriba definido;

que se somete luego a la acción de tribromuro de boro para obtener el compuesto de fórmula (VI):

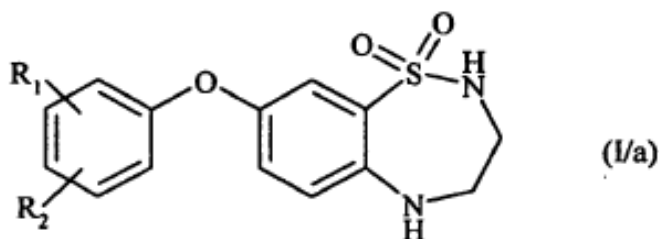


el cual se somete a reacción con un derivado de ácido bórico de fórmula (VII):



donde R₁ y R₂ tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

5 para obtener el compuesto de fórmula (I/a), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I):

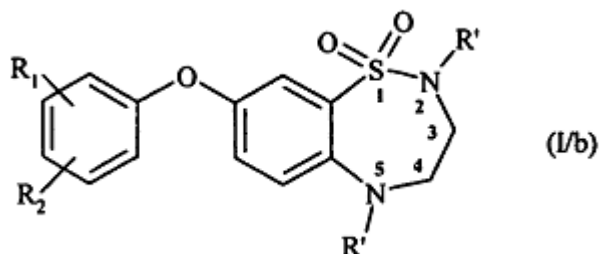


donde R₁ y R₂ tienen el significado arriba definido;

10 consistiendo una variante de la preparación del compuesto de fórmula (I/a), una vez realizada la etapa de acoplamiento en el compuesto de fórmula (VI), en la utilización de reacciones químicas clásicas con el fin de modificar, en una segunda fase, los sustituyentes del derivado de ácido bórico,

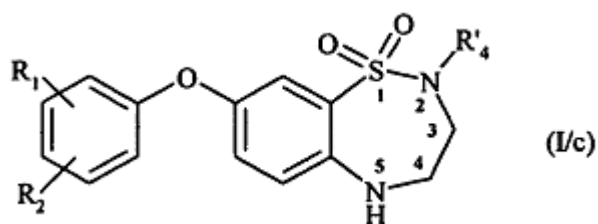
compuesto de fórmula (I/a) que en caso necesario se puede someter:

15 • bien a una doble alquilación en los nitrógenos de las posiciones 2 y 5, con una base fuerte en presencia de un agente de alquilación R'-X, donde R' representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado y X representa un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I/b), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



donde R₁, R₂ y R' tienen el significado arriba definido,

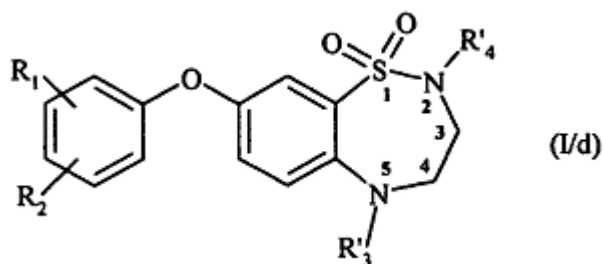
20 • bien a una alquilación en el nitrógeno en posición 2 con una base, en presencia de un agente de alquilación R'₄-X, donde R'₄ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno, y X representa un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I/c), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



donde R_1 , R_2 y R'_4 tienen el significado arriba definido,

que eventualmente se puede someter a una alquilación en el nitrógeno en posición 5 con una base en presencia de un agente de alquilación R'_3 -X, donde R'_3 representa un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo(C_3 - C_8) o un grupo cicloalquil(C_3 - C_8)alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, y X representa un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I/d):

5



donde R_1 , R_2 , R'_3 y R'_4 tienen el significado arriba definido,

- bien a una alquilación en el nitrógeno en posición 5 mediante una reacción de aminación reductora con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro o cianoborohidruro de sodio en presencia de:

10

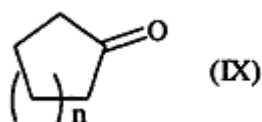
– [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano,

– un compuesto de fórmula (VIII): R''_3 -CHO (VIII)

donde R''_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1 - C_5) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo(C_3 - C_8) o cicloalquil(C_3 - C_8)alquilo(C_1 - C_5) lineal o ramificado, o

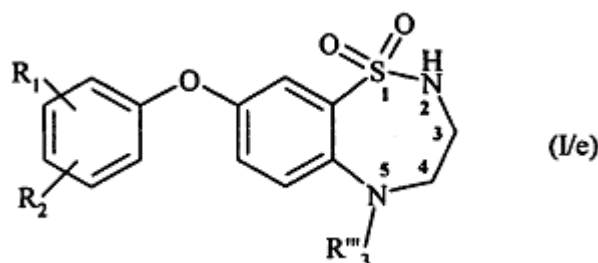
15

– un compuesto de fórmula (IX):



donde $0 \leq n \leq 4$,

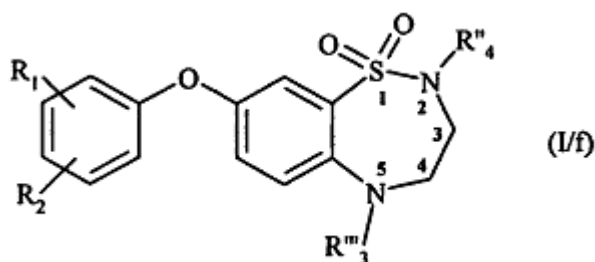
para obtener el compuesto de fórmula (I/e), que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I):



20

donde R'''_3 representa un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo(C_3 - C_8) o cicloalquil(C_3 - C_8)alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, y R_1 y R_2 tienen el significado arriba definido,

que eventualmente se puede someter a una alquilación en el nitrógeno en posición 2 mediante una base en presencia de un agente de alquilación R''_4 -X, representando R''_4 un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno y X representa un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (I/f):

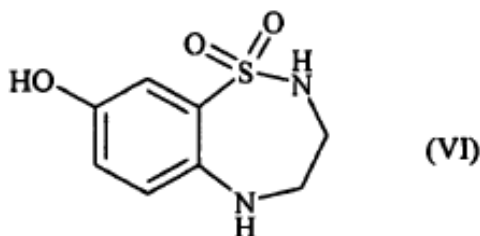


donde R_1 , R_2 , R'''_3 y R''_4 tienen el significado arriba definido;

constituyendo los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/f) el conjunto de los compuestos de fórmula (I), los cuales se pueden purificar a continuación de acuerdo con técnicas de separación clásica y, si así se desea, se transforman en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, cuyos isómeros ópticos y de posición, si existen, se separan eventualmente de acuerdo con técnicas de separación clásica.

5

8. Compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 7:



caracterizado porque es útil como producto intermedio para la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

- 10 9. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
10. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, que son útiles para la fabricación de medicamentos que pueden ser utilizados como moduladores del receptor AMPA y antagonistas del receptor NMDA.
- 15 11. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, que son útiles para la fabricación de medicamentos que pueden ser utilizados para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas progresivas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, corea de Huntington, la enfermedad de Korsakoff, esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas agudas, demencias frontales y subcorticales, demencias vasculares, epilepsia, accidentes cerebrovasculares y estados depresivos
- 20 y de ansiedad.