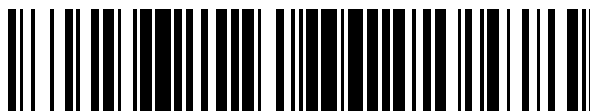


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 995**

51 Int. Cl.:
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07868093 .1**
96 Fecha de presentación: **28.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2144506**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

54 Título: **COMPUESTO DE [1,2,3]-BENZOTRIAZINONA 3-SUSTITUIDO PARA MEJORAR LAS RESPUESTAS SINÁPTICAS GLUTAMATÉRGICAS.**

30 Prioridad:
03.01.2007 US 878503 P
02.04.2007 US 921433 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

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

72 Inventor/es:
CORDI, Alexis;
ROGERS, Gary y
MUELLER, Rudolf

74 Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

ES 2 374 995 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

Compuesto de [1,2,3]-benzotriazinona 3-sustituido para mejorar las respuestas sinápticas glutamatérgicas.

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de utilización en la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cerebral, incluyendo la mejora del funcionamiento del receptor en las sinapsis de las redes cerebrales responsables de la conducta a alto nivel. Estas redes cerebrales, que están implicadas en la capacidad cognitiva, están relacionadas con el deterioro de la memoria, tal como se observa en el envejecimiento y diversas demencias, en desequilibrios de la actividad neuronal entre distintas regiones cerebrales, tal como se sugiere en trastornos tales como la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, déficit de atención y trastornos afectivos o del humor, así como en trastornos en los que se ve implicada una deficiencia de factores neurotróficos. En un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de estas condiciones y a métodos para utilizar estos compuestos en dicho tratamiento.

Solicitudes Relacionadas

15 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las solicitudes provisionales de Estados Unidos US60/878.503, presentada a 3 de enero de 2007 y US60/921.433, presentada a 2 de abril de 2007.

Antecedentes de la Invención

20 La liberación de glutamato en las sinapsis en muchos puntos del cerebro anterior de los mamíferos estimula dos tipos de receptores postsinápticos ionotrópicos. Éstos clases se denominan habitualmente receptores AMPA/quisqualato y receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Los receptores AMPA/quisqualato median en la corriente postsináptica excitatoria rápida independiente del voltaje (la EPSC rápida), mientras que los receptores NMDA generan una corriente excitatoria lenta dependiente del voltaje. Los estudios llevados a cabo en láminas de hipocampo o de corteza indican que generalmente la EPSC rápida mediada por el receptor AMPA es el componente dominante en la mayoría de las sinapsis glutamatérgicas.

25 Los receptores AMPA no se distribuyen uniformemente por todo el cerebro, sino que están en gran medida limitados al telencéfalo y el cerebelo. Estos receptores se encuentran en altas concentraciones en las capas superficiales de la neocorteza, en cada una de las zonas sinápticas mayores del hipocampo y en el complejo estriatal, tal como se describe en Monaghan y col., Brain Research 324:160-164 (1984). Estudios en animales y humanos indican que estas estructuras organizan procesos perceptivo-motrices complejos y proporcionan los sustratos para comportamientos de ordenamiento elevados. Por tanto, los receptores AMPA median en la transmisión en aquellas redes cerebrales responsables de gran cantidad de actividades cognitivas.

30 Por las razones establecidas anteriormente, los fármacos que modulan y con ello potencian el funcionamiento de los receptores AMPA podrían tener ventajas significativas en el rendimiento cognitivo e intelectual. Dichos fármacos deberían facilitar también la codificación de la memoria. Estudios experimentales, tales como aquellos de Arai y Lynch, Brain Research 598: 173-184 (1992), indican que el incremento del tamaño de mejora de la(s) respuesta(s) sinápticas mediadas por el receptor AMPA favorece la inducción de una potenciación a largo plazo (LTP). La LTP es un incremento estable en la fuerza de los contactos sinápticos que sigue a la actividad fisiológica repetitiva de un tipo conocido y que se produce en el cerebro durante el aprendizaje.

35 Los compuestos que potencian el funcionamiento de la forma AMPA de los receptores de glutamato facilitan la inducción de la LTP y la adquisición de tareas aprendidas en roedores y humanos, según se comprueba en múltiples. Véase, por ejemplo, Granger y col., Synapse 15: 326-329 (1993); Staubli y col., PNAS 91: 777-781 (1994); Arai y col., Brain Res. 638: 343-346 (1994); Staubli y col., PNAS 91: 11158-11162 (1994); Shors y col., Neurosci. Let. 186: 153-156 (1995); Larson y col., J. Neurosci. 15: 8023-8030 (1995); Granger y col., Synapse 22: 332-337 (1996); Arai y col., JPET 278: 627-638 (1996); Lynch y col., Internat. Clin. Psychopharm. 11: 13-19 (1996); Lynch y col., Exp. Neurology 145: 89-92 (1997); Ingvar y col., Exp. Neurology 146: 553-559 (1997); Hampson y col., J. Neurosci. 18: 2748-2763 (1998); Porrino y col., PLoS Biol. 3(9): 1-14 (2006) y Lynch y Rogers, patente de Estados Unidos 5.747.492. Existen considerables pruebas que demuestran que la LTP es un sustrato de memoria. Por ejemplo, los compuestos que bloquean la LTP interfieren en la formación de la memoria en animales y algunos fármacos que trastornan el aprendizaje en los humanos son contrarios a la estabilización de la LTP, tal como se indica en Cerro y Lynch, Neuroscience 49: 1-6 (1992). El hecho de aprender una tarea simple induce la LTP en el hipocampo que obstruye la LTP generada por un estímulo de alta frecuencia (Whitlock y col., Science 313: 1093-1097 (2006)) y un mecanismo que favorezca la LTP sostiene la memoria espacial (Pastalkova y col., Science 313: 1141-1144 (2006)). Es significativamente importante en el campo del aprendizaje el descubrimiento de que tratamientos *in vivo* con un modulador de los receptores de glutamato de tipo AMPA positivo restauran la estabilización de la LTP dendrítica basal en animales de mediana edad (Rex y col., J. Neurophysiol. 96: 677-685 (2006)).

55 La transmisión sináptica excitatoria proporciona una vía principal por la cual aumentan los factores neurotróficos dentro de regiones cerebrales específicas. Como tal, se ha descubierto que potenciar la función de los receptores AMPA mediante moduladores incrementa los niveles de neurotrofinas, en particular el factor neurotrófico derivado del cerebro,

o BDNF. Véase, por ejemplo, Lauterborn y col., J. Neurosci. 20: 8-21 (2000); Gall y col., patente US 6.030.968; Lauterborn y col., JPET 307: 297-305 (2003); y Mackowiak y col., Neuropharmacology 43: 1-10 (2002). Otros estudios vinculan los niveles de BDNF a un diversos trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Parkinson, el Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención (ADHD), autismo, Síndrome del X Frágil y Síndrome de Rett (RTT). Véase, por ejemplo, O'Neill y col., Eur. J. Pharmacol. 486: 163-174 (2004); Kent y col., Mol. Psychiatry 10: 939-943 (2005); Riikonen y col., J. Child Neurol. 18: 693-697 (2003) y Chang y col., Neuron 49: 341-348 (2006). Por tanto, los potenciadores de los receptores AMPA pueden resultar útiles para su tratamiento, así como en otras enfermedades neurológicas que resultan de un desequilibrio glutamatérgico o de un déficit de los factores neurotróficos.

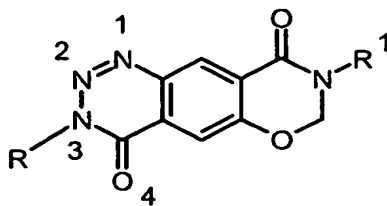
Un prototipo de compuesto que incrementa la función de los receptores AMPA es el descrito por Ito y col., J. Physiol., 424: 533-543 (1990). Estos autores descubrieron que el fármaco nootrópico aniracetam (N-anisoil-2-pirrolidinona) aumentaba las corrientes mediadas por los receptores cerebrales AMPA expresados en ovocitos de *Xenopus* sin afectar las respuestas por ácido γ -aminobutírico (GABA), ácido kaínico (KA) o los receptores NMDA. Se demostró también que la infusión de aniracetam en láminas de hipocampo aumentaba sustancialmente el tamaño de los potenciales sinápticos rápidos, sin alterar las propiedades de las demás membranas. Desde entonces se ha confirmado que el aniracetam potencia la respuesta sináptica en diversos puntos del hipocampo, y que no tiene efectos sobre los potenciales mediados por los receptores NMDA (Staubli y col., Psychobiology 18: 377-381 (1990) y Xiao y col., Hippocampus 1: 373-380 (1991)).

Se ha descubierto que el aniracetam presenta una disponibilidad y una eliminación extremadamente rápidas y que se puede administrar repetidas veces sin efectos duraderos aparentes, lo cual son características deseables para los fármacos en relación con el comportamiento. Sin embargo, el aniracetam presenta diversas desventajas. Es probable que la administración periférica de aniracetam no influya en los receptores cerebrales. El fármaco funciona sólo a altas concentraciones (aprox. 1.000 μ M) y aproximadamente el 80% del fármaco se convierte en anisoil-GABA después de la administración periférica en humanos (Guenzi y Zanetti, J. Chromatogr. 530: 397-406 (1990)). Se ha descubierto que el metabolito, anisoil-GABA tiene una actividad sináptica inferior que el aniracetam. Además de estos problemas, el aniracetam tiene efectos putativos sobre diversas otras dianas neurotransmisoras y enzimáticas en el cerebro, lo que convierte en dudoso el mecanismo de cualquier efecto terapéutico del fármaco reivindicado. Véase, por ejemplo, Himori y col., Pharmacology Biochemistry and Behavior 47: 219-225 (1994); Pizzi y col., J. Neurochem. 61: 683-689 (1993); Nakamura y Shirane, Eur. J. Pharmacol., 380: 81-89 (1999); Spignoli y Pepeu, Pharmacol. Biochem. Behav. 27: 491-495 (1987); Hall y Von Voigtlander, Neuropharmacology 26: 1573-1579 (1987); y Yoshimoto y col., J. Pharmacobiodyn. 10: 730-735 (1987).

Se ha descrito un tipo de compuestos moduladores de los receptores AMPA que no tienen la característica de baja potencia e inestabilidad inherente del aniracetam (Lynch y Rogers, US 5.747.492). Estos compuestos, denominados "Ampakines"®, pueden ser benzamidas sustituidas, incluyendo, por ejemplo, 1-(quinoxalin-6-ilcarbonil)piperidina (CX516; Ampalex®). Típicamente, son químicamente más estables que el aniracetam y muestran una biodisponibilidad mejorada. El CX516 es activo en ensayos animales para la detección de fármacos eficaces en el tratamiento de trastornos de la memoria, esquizofrenia y depresión. En tres ensayos clínicos separados, el CX516 demostró su eficacia como potenciador de varias formas de la memoria humana (Lynch y col., Internat. Clin. Psychopharm., 11: 13-19 (1996); Lynch y col., Exp. Neurology 145: 89-92 (1997); Ingvar y col., Exp. Neurology 146: 553-559 (1997)).

Se ha descubierto que otra clase de Ampakines, las benzoxazinas, tienen una muy alta actividad en modelos *in vitro* e *in vivo* de evaluación de la probabilidad de potenciar la cognición (Rogers y Lynch; US 5.736.543). Las benzoxazinas sustituidas son análogos rígidos de la benzamida con distintas propiedades moduladoras de los receptores derivados de la benzamida flexible CX516.

Se ha descubierto que ciertos compuestos de bezotiadiazol y benzofurazano sustituidos son significativa y sorprendentemente más potentes en modelos animales de esquizofrenia que los compuestos anteriores siendo también efectivos en la mejora de la cognición. Estos compuestos son estructuralmente similares a los descubiertos por Lynch y Rogers, US 5.736.543. Las estructuras descubiertas anteriormente que contenían el farmacóforo de 1,3-benzoxazin-4-ona fueron sustituidas en la parte bencénica con heteroátomos tales como nitrógeno u oxígeno (patentes US 5.736.543 y 5.962.447), con grupos alquilo sustituidos (patentes US 5.650.409 y 5.783.587) o no sustituidos (WO 99/42456). Todavía otro tipo de compuestos de 1,3-benzoxazina presentaba un carbonilo externo al anillo oxazina (patente US 6.124.278), pero no como sustituyente en la estructura del anillo bencénico. Los compuestos tricíclicos citados como potenciadores de las respuestas sinápticas glutamatérgicas han sido descritos en las WO 09/038752, WO 97/36907 y WO 99/33469. Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos de triazinona que tienen una actividad significativa en las respuestas sinápticas del hipocampo y en las corrientes celulares nerviosas totales mediadas por los receptores AMPA. Los compuestos de benzo[1,2,3]-triazin-4-ona 3-sustituidos son moduladores potentes de los receptores AMPA, siendo significativamente más estables metabólicamente que las bis-benzoxazinonas correspondientes.



La actividad biológica de la triazinona fue inesperada y la potencia en el receptor AMPA es sorprendentemente alta; las triazinonas más potentes de este tipo duplican las corrientes de los receptores AMPA a concentraciones tan bajas como de 3nM. Se describe aquí un compuesto de benzo[1,2,3]triazin-4-ona como modulador de los receptores AMPA.

5 Sumario de la Invención

La presente invención incluye, en un aspecto, un compuesto tal como el mostrado en la estructura I, y éste se describe en la Sección II de la descripción detallada que sigue. Se ha descubierto que la administración de compuestos de este tipo aumenta las respuestas sinápticas mediadas por los receptores AMPA. El compuesto de la presente invención es significativa e inesperadamente más potente que los compuestos descritos anteriormente, tanto incrementando la función de los receptores AMPA en cultivos primarios de neuronas y en láminas de hipocampo de rata, como en la potenciación del rendimiento cognitivo, tal como el desarrollo de una coincidencia diferida con respecto a una tarea de muestra. Esta actividad inesperada se traduce en compuestos farmacéuticos y métodos correspondientes de utilización, incluidos los métodos de tratamiento, que utilizan concentraciones significativamente más bajas (en base a mol-mol) de los presentes compuestos en comparación con las composiciones de la técnica anterior.

15 La capacidad del compuesto de la invención para incrementar las respuestas mediadas por los receptores AMPA hace que el compuesto sea útil en varios propósitos. Éstos incluyen facilitar el aprendizaje de aquellos comportamientos dependientes de los receptores de glutamato, tratar estados en los que los receptores AMPA o las sinapsis que utilizan estos receptores estén reducidas en número o eficacia y potenciar la actividad sináptica excitatoria con el fin de restaurar un desequilibrio entre subregiones cerebrales o aumentar los niveles de los factores neurotróficos.

20 En otro aspecto, el compuesto de la invención es útil en el tratamiento de un sujeto mamífero que sufre de una condición hipoglutamatérgica, o de una deficiencia en el número o en la fuerza de las sinapsis excitatorias, o en el número de receptores AMPA, tales como el deterioro de la memoria o de otras funciones cognitivas. Dichas condiciones pueden provocar asimismo un desequilibrio cortical/estriatal que conduce a la esquizofrenia o a un comportamiento esquizofreniforme. De acuerdo con el método, se trata a dicho sujeto con una cantidad efectiva de un compuesto tal como el mostrado en la estructura I, se describe en la Sección II de la descripción detallada a continuación, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Estos y otros objetos y características de la invención serán más evidentes a la lectura de la siguiente descripción detallada junto con las figuras adjuntas.

Descripción Detallada de la Invención

30 I. Definiciones

Los términos que siguen tienen las siguientes definiciones, salvo indicado de otro modo. Otros términos que se emplean para describir la presente invención tienen las mismas definiciones que aquellas generalmente aplicadas por el experto en la materia.

35 El término "alquilo" se utiliza aquí para referirse a un grupo monovalente totalmente saturado que contiene carbono e hidrógeno y que puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, n-heptilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo y ciclohexilo.

El término "alqueno" se utiliza aquí para referirse a un grupo monovalente que contiene carbono e hidrógeno incluyendo uno o dos sitios de insaturación y que puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica. Ejemplos de grupos alqueno son etenilo, n-butenilo, n-heptenilo, isopropenilo, ciclopentenilo, ciclopenteniletilo y ciclohexenilo.

40 El término "alquilo sustituido" se refiere a un alquilo tal como se acaba de describir que incluye uno o más grupos funcionales, tales como alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, arilo sustituido, acilo, halógeno (es decir, haloalquilo, por ejemplo CF₃), hidroxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, amino, alquilamino y dialquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxamido, tio, tioéteres, hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados, heterociclos y similares.

45 El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monovalente sustituido o no sustituido que tiene un único anillo (por ejemplo fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo naftilo). Otros ejemplos incluyen grupos con anillos aromáticos heterocíclicos que tienen uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, tales como oxazolilo,

isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, piridilo, tienilo e indolilo.

5 El término “sustituido” tal como se emplea para “arilo sustituido, aromático sustituido, heteroarilo sustituido o heteroaromático sustituido” significa aquí que puede presentar uno o más sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes de entre átomos y grupos que, cuando están presentes, no impiden que el compuesto funcione como potenciador de la función de los receptores AMPA. Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo aromático o heteroaromático sustituido incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alquilo(C₁-C₇), acilo(C₁-C₇), arilo, heteroarilo, arilo y heteroarilo sustituidos, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo(C₁-C₇) (por ejemplo CF₃), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₇), alcoxialquilo, amino, alquilamino y dialquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxamido, tio, tioéteres, hidrocarburos cíclicos(C₃-C₈) saturados e insaturados, heterociclos(C₃-C₈) y similares.

10 “Heterociclo” o “heterocíclico” se refiere a un anillo carbocíclico en el que uno o más átomos de carbono han sido sustituidos por uno o varios heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2-pirrolidinona, δ-valerolactama, δ-valerolactona y 2-cetopiperazina.

15 El término “heterociclo sustituido” se refiere a un heterociclo tal como se acaba de describir que contiene uno o varios grupos funcionales tales como alquilo inferior, acilo, arilo, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquilamino y dialquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxamido, tio, tioéteres, hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados, heterociclos y similares.

20 El término “compuesto” se utiliza aquí para referirse a cualquier compuesto químico específico descrito. Dentro de su uso en el contexto, el término se refiere en general a un único compuesto, pero en algunos casos puede referirse también a estereoisómeros y/o isómeros ópticos (incluyendo mezclas racémicas) de los compuestos descritos.

25 El término “cantidad efectiva” se refiere a la cantidad de un compuesto seleccionado de fórmula I que se utiliza para potenciar la respuesta sináptica glutamatérgica mediante el incremento de la actividad de los receptores AMPA. La cantidad exacta utilizada variará según el compuesto particular seleccionado y el uso que se pretende, la edad y el peso del sujeto, la vía de administración, etc., pero se puede determinar fácilmente mediante experimentación rutinaria. En caso de tratar una condición o estado de enfermedad, una cantidad efectiva es aquella cantidad que se utiliza para tratar eficazmente la condición particular o el estado de enfermedad.

30 El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo o excipiente que no es inaceptablemente tóxico para el sujeto al que se administra. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son descritos con todo detalle en E.W. Martin, “Remington’s Pharmaceutical Sciences”.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto amina, tal como los que se plantean en la presente invención, es una sal amónica que tiene como contraión un anión inorgánico tal como cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, sulfito, nitrato, nitrito, fosfato y similares, o un anión orgánico tal como acetato, malonato, piruvato, propionato, fumarato, cinamato, tosilato y similares.

35 El término “paciente” o “sujeto” se utiliza en toda la descripción para describir un animal, generalmente un animal mamífero, incluyendo un humano, al que se proporciona el tratamiento con, o la utilización de, los compuestos o composiciones de acuerdo con la presente invención. Para el tratamiento con, o la utilización de, estas condiciones o estados de enfermedad que son específicos de un animal específico (en especial, por ejemplo, un sujeto humano o paciente), el término paciente o sujeto se refiere a aquel animal particular.

40 El término “problemas motores sensoriales” se emplea para describir un problema que surge en un paciente o sujeto incapaz de integrar la información externa derivada de los cinco sentidos conocidos con el fin de dirigir las respuestas físicas apropiadas que implican movimiento y acción.

45 El término “tarea cognitiva” o “función cognitiva” se utiliza para describir un esfuerzo o proceso por un paciente o sujeto que implica pensamiento o conocimiento. Las diversas funciones de las cortezas de asociación de los lóbulos frontal, temporal y parietal, que representan aproximadamente el 75% de todo el tejido cerebral humano, son responsables de la mayor parte del procesamiento de la información que pasa desde la entrada sensorial a la salida motora. Las diversas funciones de las cortezas de asociación se denominan a menudo cognición, lo que significa literalmente el proceso por el que llegamos a conocer la palabra. El hecho de atender selectivamente a un estímulo particular, reconocer e identificar estas características relevantes del estímulo y planificar así como experimentar la respuesta son algunos de los procesos o capacidades mediadas por el cerebro humano que están relacionados con la cognición.

50 El término “red cerebral” se utiliza para describir diferentes regiones anatómicas del cerebro que se comunican entre sí a través de la actividad sináptica de las células neuronales.

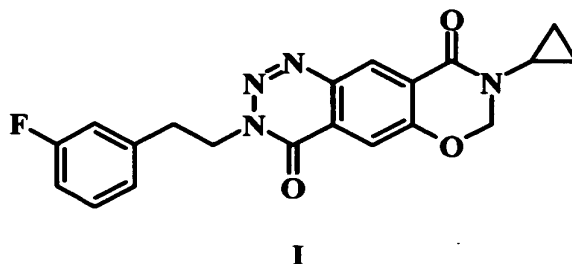
55 El término “receptor AMPA” se refiere a un agregado de proteínas encontrado en algunas membranas, que permite que los iones positivos atraviesen la membrana en respuesta a la unión del glutamato o AMPA (ácido DL-α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), pero no NMDA.

- El término "sinapsis excitatoria" se emplea para describir una unión inter-celular en la que la liberación de un mensajero químico por una célula provoca la despolarización de la membrana externa de la otra célula. Una sinapsis excitatoria describe una neurona postsináptica que tiene un potencial inverso más positivo que el potencial umbral y, por consiguiente, en dicha sinapsis, el neurotransmisor aumenta la probabilidad de que resulte un potencial postsináptico excitatorio (una neurona se disparará produciendo un potencial de acción). Los potenciales de inversión y los potenciales umbral determinan la excitación e inhibición postsinápticas. Cuando el potencial de inversión para un potencial postsináptico ("PSP") es más positivo que el umbral del potencial de acción, el efecto de un transmisor es excitatorio y produce un potencial postsináptico excitatorio ("EPSP") así como el disparo de un potencial de acción por la neurona. Si el potencial de inversión para un potencial postsináptico es más negativo que el umbral del potencial de acción, el transmisor es inhibitorio y puede generar potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSP), reduciendo así la probabilidad de que una sinapsis dispare un potencial de acción. La regla general para la acción postsináptica es: si el potencial de inversión es más positivo que el umbral, resulta una excitación; la inhibición tiene lugar si el potencial de inversión es más negativo que el umbral. Véase, por ejemplo, Capítulo 7, NEUROSCIENCE, editado por Dale Purves, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA 1997.
- El término "tarea motora" se emplea para describir un esfuerzo realizado por un paciente o sujeto que implica un movimiento o acción.
- El término "tarea perceptual" se utiliza para describir un acto por un paciente o sujeto de dedicar su atención a los estímulos sensoriales.
- El término "respuesta sináptica" se emplea para describir reacciones biofísicas en una célula como consecuencia de la liberación de mensajeros químicos por otra célula con la que se encuentra en estrecho contacto.
- El término "respuesta sináptica" se emplea para describir reacciones biofísicas en una célula como consecuencia de la liberación de mensajeros químicos por otra célula con la que está en estrecho contacto.
- El término "condición hipoglutamatérgica" se utiliza para describir un estado o condición en la que la transmisión mediada por glutamato (o aminoácidos excitatorios relacionados) se reduce por debajo de los niveles normales. La transmisión consiste en la liberación de glutamato, en la unión a los receptores postsinápticos y en la apertura de canales integrales a aquellos receptores. El punto final de la condición hipoglutamatérgica es la corriente postsináptica excitatoria reducida. Puede surgir de cualquiera de las tres fases de transmisión mencionadas anteriormente. Las condiciones o estados de enfermedad que se consideran condiciones hipoglutamatérgicas y que se pueden tratar con los compuestos, composiciones y métodos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, pérdida de memoria, demencia, depresión, trastornos del déficit de atención, disfunción sexual, trastornos del movimiento, incluyendo la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia o comportamiento esquizofreniforme, trastornos de la memoria y del aprendizaje, incluyendo aquellos trastornos que resultan del envejecimiento, trauma, derrame cerebral y trastornos neurodegenerativos, tales como los asociados a los estados inducidos por sustancias, agentes neurotóxicos, enfermedad de Alzheimer y envejecimiento. Los especialistas en la técnica reconocen y diagnostican fácilmente estas condiciones.
- El término "desequilibrio cortical/estriatal" se emplea para describir un estado en el que el equilibrio de las actividades neuronales en la corteza y el complejo estriatal subyacente interconectados se desvía del habitual. La 'actividad' puede ser evaluada por registro eléctrico o técnicas moleculares biológicas. El desequilibrio se puede establecer mediante la aplicación de estas medidas a las dos estructuras o mediante criterios funcionales (del comportamiento o fisiológicos).
- El término "trastorno afectivo" o "trastorno del humor" describe aquella condición en la que la tristeza o el júbilo son excesivamente intensos y continúan más allá del impacto esperado de un evento vital estresante o surge de forma endógena. Tal como se emplea aquí, el término "trastorno afectivo" abarca todos los tipos de trastornos del humor tal como se describe, por ejemplo, en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición (DSM IV), páginas 317-391.
- El término "esquizofrenia" se emplea para describir una condición que representa un tipo común de psicosis caracterizada por un trastorno en los procesos del pensamiento, tales como delirios o alucinaciones, y amplio retraimiento del interés del individuo por otras personas y por el mundo exterior, y puesta de este interés en sí mismo(a). Ahora se considera la esquizofrenia como un grupo de trastornos mentales más que como una entidad única, distinguiéndose entre las esquizofrenias reactivas y las de proceso. Tal como se utiliza aquí, el término "esquizofrenia" o "esquizofreniforme" abarca todos los tipos de esquizofrenias, incluidas la esquizofrenia ambulatoria, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia hebefrénica, esquizofrenia latente, esquizofrenia de proceso, esquizofrenia pseudoneurótica, esquizofrenia reactiva, esquizofrenia simple y trastornos psicóticos relacionados que son similares a la esquizofrenia, pero que no se diagnostican necesariamente como esquizofrenia de por sí. La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos pueden ser diagnosticados según las pautas establecidas, por ejemplo, en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición (DSM IV) Secciones 293.81, 293.82, 295.10, 295.20, 295.30, 295.40, 295.60, 295.70, 295.90, 297.1, 297.3, 298.8.
- El término "función cerebral" se emplea para describir las tareas combinadas de percibir, integrar, filtrar y responder a estímulos externos y a procesos motivacionales internos.

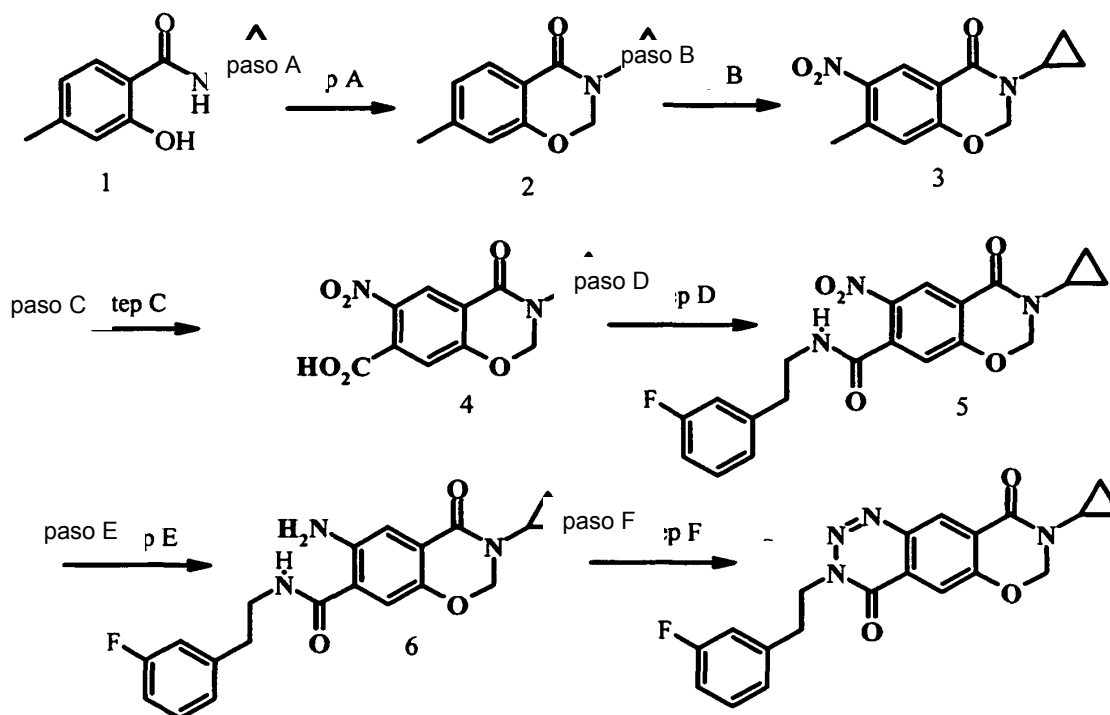
El término "deteriorado" se emplea para describir una función que trabaja a un nivel que es inferior al normal. Las funciones deterioradas pueden verse impactadas significativamente de modo que una función se está llevando a cabo escasamente, es virtualmente no existente o está trabajando de una forma que es significativamente inferior a la normal. Las funciones deterioradas pueden ser también subóptimas. El deterioro de la función variará en su severidad de un paciente a otro y según la condición que debe ser tratada.

II. Compuestos que Incrementan la Función de los Receptores AMPA

La presente invención se dirige, en un aspecto, a un compuesto que tiene la propiedad de potenciar la función de los receptores AMPA. El compuesto específico de esta invención tiene la estructura I siguiente:



10 La síntesis del compuesto de la invención, 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazin-4,9-diona, se lleva a cabo preferentemente según el siguiente esquema sintético, donde la síntesis de la salicilamida sustituida es bien conocida en el campo de la síntesis orgánica:



ESQUEMA 1

15 En el Esquema 1, el Paso A se puede llevar a cabo en condiciones estándar, entre ellas la inserción catalizada por ácido de un sinton formaldehído. Por ejemplo, la salicilamida (1) se disuelve y calienta en un disolvente orgánico adecuado junto con trioxano y ácido sulfúrico o clorhídrico. El Paso B es una reacción de nitración que se puede llevar a cabo en condiciones suaves conocidas por los especialistas en síntesis orgánica y detallada en los volúmenes de Reagents for Organic Synthesis (Fieser and Fieser) y Organic Syntheses (véase la página <http://www.orgsyn.org/>). El Paso C implica la oxidación en 2 etapas del grupo metilo del compuesto 3 a un ácido carboxílico vía un aldehído intermedio que emplea *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal y perodato de sodio seguido de oxona. El Paso D implica el acoplamiento de una amina primaria al nitro del ácido, lo cual se puede conseguir con diversos reactivos de acoplamiento conocidos por el químico especializado. Algunos ejemplos no limitativos comúnmente utilizados son cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o carbonildiimidazol. El Paso E es la reducción de un arilnitro en una anilina y se puede realizar por reducción utilizando varios catalizadores que incluyen, pero no se limitan a, Pd o Pt o Ni de Raney e

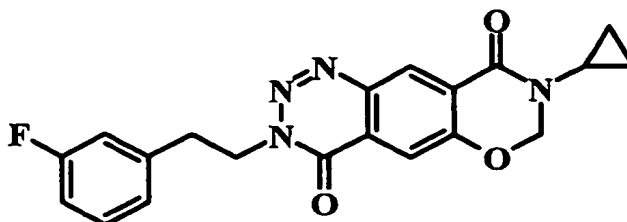
hidrógeno o Zn/Cu. El Paso F forma el anillo triazinona y se puede llevar a cabo mediante la adición de nitrito de isoamilo en DMF.

5 Todas las composiciones descritas en la presente solicitud pueden ser sintetizadas por los métodos descritos anteriormente utilizando pasos sintéticos análogos a los presentados específicamente en los ejemplos descritos aquí, así como aquellos conocidos en la técnica. Se reivindican asimismo todas las sales de adición con un ácido o con una base farmacéuticamente aceptables del mismo.

III. Utilizaciones

10 De acuerdo con un aspecto, el compuesto de la invención es útil en el tratamiento de un sujeto mamífero que sufre de una condición hipoglutamatérgica o de una deficiencia en el número o en la fuerza de las sinapsis excitatorias, o en el número de receptores AMPA. En dicho sujeto, la memoria u otras funciones cognitivas pueden verse deterioradas o puede sufrir un desequilibrio cortical/estriatal que conduce a la pérdida de memoria, demencia, depresión, trastornos de déficit de atención, disfunción sexual, trastornos del movimiento, esquizofrenia o comportamiento esquizofreniforme. Los trastornos de la memoria y los trastornos del aprendizaje que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos que resultan de envejecimiento, trauma, derrame cerebral y trastornos neurodegenerativos. Ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos asociados a los estados inducidos por sustancias, agentes neurotóxicos, enfermedad de Alzheimer y envejecimiento. Los especialistas en la técnica reconocen y diagnostican fácilmente estas condiciones y las tratan mediante la administración al paciente de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la presente invención.

20 La presente invención se refiere a la utilización en el tratamiento tal como se describe anteriormente, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, de una cantidad efectiva de 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazin-4,9-diona de fórmula:



o una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables de la misma.

25 Tal como se observa anteriormente, la utilización de un compuesto de acuerdo con la invención es útil para potenciar la actividad de los receptores AMPA, pudiéndose emplear, por tanto, para facilitar el aprendizaje de comportamientos dependientes de los receptores AMPA, así como para tratar condiciones tales como el deterioro de la memoria, donde los receptores AMPA o las sinapsis que utilizan estos receptores se reducen en número o eficacia. La utilización de un compuesto tal como se describe anteriormente sirve también para potenciar la actividad sináptica excitatoria con el fin de restaurar un desequilibrio entre las subregiones cerebrales, que se puede manifestar en esquizofrenia o comportamiento esquizofreniforme u otro comportamiento tal como se describe anteriormente. Se ha descubierto que la utilización de los compuestos de la invención tal como se describen anteriormente son más eficaces que los compuestos conocidos anteriormente como potenciadores de la actividad de los receptores AMPA, tal como se muestra en las pruebas *in vitro* e *in vivo* descritas a continuación.

IV. Actividad Biológica: Potenciación de la Función de los Receptores AMPA

35 Las respuestas sinápticas mediadas por los receptores AMPA aumentan de acuerdo con el método de la invención, utilizando el compuesto descrito aquí. Se demuestra que el compuesto es sustancialmente más potente que los compuestos conocidos anteriormente al incrementar las corrientes celulares totales mediadas por AMPA en neuronas cultivadas. Se describe a continuación el ensayo *in vitro*. Se prepararon células corticales de ratas Sprague-Dawley embrionarias de 18-19 días y se registraron después de 3 días en cultivo. La solución extracelular (ECS) contenía (en mM): NaCl (145), KCl (5,4), HEPES (10), MgCl₂ (0,8), CaCl₂ (1,8), glucosa (10), sacarosa (30); pH 7,4. Para bloquear las corrientes de sodio dependientes del voltaje, se añadieron 40 nM TTX a la solución para el registro. La solución intracelular contenía (en mM): K-gluconato (140), HEPES (20), EGTA (1,1), fosfocreatina (5), MgATP (3), GTP (0,3), MgCl₂ (5) y CaCl₂ (0,1); pH: 7,2. Todos los compuestos de ensayo y las soluciones de glutamato se elaboraron en la solución extracelular.

45 Se midió la corriente de las células totales con un amplificador de pinza en parche (patch-clamp) (Axopatch 200B), se filtró a 2 kHz, se digitalizó a 5 kHz y se registró en un PC con pClamp 8. Las células se pinzaron a un voltaje a -80 mV. Las soluciones se aplicaron mediante el sistema DAD-12. Se registró la respuesta de línea base para cada célula utilizando un pulso de 1 s de glutamato 500 μM disuelto en ECS. Las respuestas al compuesto de prueba se determinaron entonces mediante la aplicación de un pulso de 10 s del compuesto de prueba seguido de un pulso de 1 s de la misma concentración del compuesto de prueba más 500 μM de glutamato y luego 10 s de una solución salina.

Esta secuencia de pulsos se repitió hasta obtener una lectura estable o hasta medir suficientes puntos de datos para permitir la extrapolación a un cambio máximo calculado.

- El valor medio de la corriente en fase de meseta entre 600 ms y 900 ms después de la aplicación de glutamato o del compuesto de prueba más glutamato se calculó y utilizó como parámetro para medir el efecto del medicamento. Las respuestas a la fase de meseta en presencia de concentraciones variables del compuesto de prueba se dividieron entre la respuesta de la línea base para calcular el porcentaje de incremento. Los compuestos se consideran activos en esta prueba si, a una concentración de prueba de 3µM o inferior, producen un incremento superior al 100% en el valor de la corriente en estado permanente medida debida a la aplicación de glutamato solo. La concentración a la que la corriente inducida por el glutamato aumenta en un 100% se denomina comúnmente valor EC2x.
- 10 El compuesto de esta invención, 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazin-4,9-diona mostró un valor EC2x de 0,1 µM.

V. Administración, Dosificaciones y Formulación

- 15 Tal como se observa anteriormente, el compuesto y el método de la invención aumentan las respuestas mediadas por los receptores AMPA y son útiles para el tratamiento de condiciones hipoglutamatérgicas. El compuesto sirve también para el tratamiento de condiciones tales como deterioro de la memoria u otras funciones cognitivas provocadas por una deficiencia en el número o en la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de receptores AMPA. El compuesto se puede utilizar también en el tratamiento de la esquizofrenia o del comportamiento esquizofreniforme que resulta de un desequilibrio cortical/estriatal y para facilitar el aprendizaje del comportamiento dependiente de los receptores AMPA.

- 20 En sujetos tratados con el presente compuesto, con las composiciones farmacéuticas y los métodos, la memoria y otras funciones cognitivas pueden verse deterioradas o puede tener lugar un desequilibrio cortical/estriatal que conduce a la pérdida de memoria, demencia, depresión, trastornos por déficit de atención, disfunción sexual, trastornos del movimiento, esquizofrenia o comportamiento esquizofreniforme. Los trastornos de la memoria y los trastornos del aprendizaje que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos que resultan de envejecimiento, trauma, derrame cerebral y trastornos neurodegenerativos. Ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos asociados a estados inducidos por sustancias, agentes neurotóxicos, enfermedad de Alzheimer y envejecimiento. Los especialistas en la técnica reconocen y diagnostican fácilmente estas condiciones y las tratan mediante la administración al paciente de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la presente invención.

- 30 En general, las dosificaciones y vías de administración del compuesto se determinarán según el tamaño y la condición del sujeto de acuerdo con las prácticas farmacéuticas estándar. Los niveles de dosificación empleados pueden variar ampliamente y pueden ser determinados fácilmente por los especialistas en la técnica. Típicamente, se emplean cantidades desde miligramos hasta gramos. La composición se puede administrar a un sujeto mediante diversas vías, por ejemplo vía oral, transdérmica, perineural o parenteral, es decir, mediante inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, entre otras, incluyendo administración bucal, rectal y transdérmica. Los sujetos considerados para el tratamiento de acuerdo con el método de la invención incluyen humanos, animales de compañía, animales de laboratorio y similares.

- 40 Las formulaciones que contienen el compuesto de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma sólida, semisólida, polvo liofilizado o formas líquidas de dosificación, por ejemplo tabletas, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios, cremas, ungüentos, lociones, aerosoles, parches o similares, preferentemente en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración simple de dosificaciones exactas.

- 45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención incluyen típicamente un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y pueden incluir además otros agentes medicinales, soportes, adyuvantes, aditivos y similares. Preferentemente, la composición contendrá aproximadamente del 0,5 al 75% en peso de uno o más compuestos de la invención, siendo el resto esencialmente excipientes farmacéuticos adecuados. Para la administración oral, dichos excipientes incluyen grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Si se desea, la composición puede contener asimismo cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes o tampones.

- 50 Las composiciones líquidas se pueden preparar mediante la disolución o dispersión de los compuestos (aproximadamente del 0,5% a aproximadamente el 20% en peso o más) y adyuvantes farmacéuticos opcionales, en un vehículo, por ejemplo en una solución salina acuosa, dextrosa acuosa, glicerol o etanol, para formar una solución o suspensión. Para su utilización en una preparación líquida oral se puede preparar la composición en forma de solución, suspensión, emulsión o jarabe, suministrándose ya sea en forma líquida o en forma seca adecuada para su hidratación en agua o en una solución salina normalizada.

55 Cuando se emplea la composición en forma de preparaciones sólidas para la administración oral, las preparaciones pueden ser tabletas, gránulos, polvos, cápsulas o similares. En una formulación en tabletas, la composición se formula típicamente con aditivos, por ejemplo, excipientes como sacáridos o preparaciones de celulosa, ligantes como pasta de

almidón o metilcelulosa, cargas, disgregantes y otros aditivos típicamente empleados en la fabricación de preparaciones médicas.

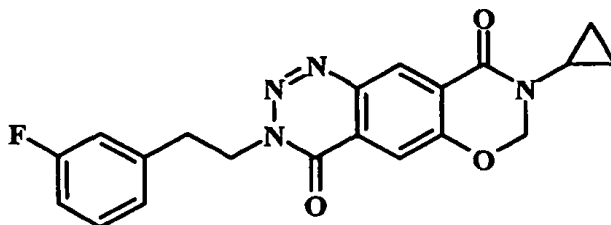
- 5 Una composición inyectable para la administración parenteral contendrá típicamente el compuesto en una solución i.v. adecuada, tal como una solución salina fisiológica estéril. La composición se puede formular también como suspensión en un lípido o fosfolípido, en suspensión liposomal o en emulsión acuosa.

Los métodos para preparar dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los especialistas en la técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., 1985). La composición a administrar contendrá una cantidad del compuesto seleccionado en un cantidad farmacéutica efectiva para incrementar las corrientes de los receptores AMPA en un sujeto.

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Salvo que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Salvo indicado de otro modo, todos los espectros NMR son espectros $^1\text{H-NMR}$ y se obtuvieron en cloroformo deuterado o DMSO deuterado como disolvente, utilizando tetrametilsilano como estándar interno. El nombre del compuesto del ejemplo se ajusta a la nomenclatura IUPAC según lo proporciona el software informático ChemSketch por ACD Labs.

- 15 **Ejemplo 1:** 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino-[6,5-
g][1,2,3]benzotriazin-4,9-diona



- 20 Se disolvió ácido 4-metilsalicílico (21,3 g, 140 mmol) en cloruro de metileno (120 ml) seguido de CDI (22,7 g, 140 mmol) por partes. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se calentó brevemente hasta ebullición. Se añadió una solución de ciclopropilamina (8,0 g, 140 mmol) en trietilamina (5 ml, 36 mmol) a la mezcla, que se agitó durante 3 días. Se añadió agua (200 ml) y se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico 12M. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloroformo (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de bicarbonato de sodio (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración dio 22,7 g de amida en forma de sólido blanquecino.

- 25 Se disolvió la amida (22,7 g, 119 mmol) y trioxano (36 g, 0,4 mol) en cloroformo (250 ml), agitándose a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de sodio (32 g) y ácido sulfúrico concentrado (80 gotas) y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos, después de lo cual se añadieron 40 gotas más de ácido sulfúrico concentrado. A los 90 minutos, se retiraron por filtración los sólidos y se lavaron con acetato de etilo. Los disolventes combinados se eliminaron al vacío para producir 30 g de aceite. Se purificó el aceite mediante cromatografía flash (250 g de gel de sílice, acetato de etilo:hexano 30:70, luego 40:60) para producir 20,1 g de 7-metilbenzoxazinona en forma de un aceite incoloro.

- 35 Se disolvió la benzoxazinona (16 g, 79 mmol) en cloruro de metileno (200 ml), a esto se añadió ácido acético (30 ml). Se enfrió la mezcla a $\sim 0^\circ\text{C}$ en un baño helado y se añadió gota a gota ácido nítrico (14 ml, 90%) durante 15 minutos, lo que produjo una solución de color naranja. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos y luego se vertió sobre hielo triturado agua (300 ml). Se añadió lentamente una disolución de hidróxido de sodio hasta pH 5. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío hasta ~ 40 ml. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y se concentró la mezcla al vacío hasta ~ 60 ml. Los cristales formados se retiraron por filtración para producir 8,1 g (33 mmol, rendimiento = 41%) del isómero 6-nitro deseado como un sólido blanco blanquecino. El licor madre se concentró y se cristalizó más producto (1,2 g) en forma de un sólido blanquecino. Posteriormente, se aislaron del licor madre otros 5 g de isómeros mixtos, esta mezcla se utilizó en la siguiente etapa.

- 40 Los sólidos isoméricos mixtos procedentes de la etapa anterior (5 g, 20 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (30 ml) y DMF (10 ml) y se calentaron a 125°C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente al vacío para producir un residuo de color marrón oscuro. Se disolvió el residuo en THF (100 ml). Se disolvió peryodato de sodio (11 g, 51 mmol) en agua (100 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, que se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El lodo de color beige se extrajo con cloroformo (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Se dejó que los disolventes se evaporaran lentamente, lo que resultó en la cristalización del isómero deseado (2,0 g, 7,6 mmol) en forma de un sólido blanquecino.

El intermedio aldehído nitro (524 mg, 2,0 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) a 40°C . Tras enfriar la solución hasta temperatura ambiente, se añadió nitrógeno (1,47 g, 2,4 mmol) y se agitó la mezcla toda la noche. La adición de agua (25 ml) y acetato de etilo (30 ml) produjo dos fases, que se separaron, y la fase orgánica se filtró y se lavó con agua. La

fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir un residuo amarillo, húmedo (0,54 g, 1,9 mmol), que se utilizó sin más purificación.

5 Una solución del intermedio de ácido nítrico (0,54 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno se combinó con cloruro de tionilo (1,4 ml, 20 mmol) junto con unas gotas de DMF, con agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró al vacío y se volvió a disolver en cloruro de metileno (10 ml). Se disolvió 3-fluorofenilamina (0,56 ml, 4,3 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) en cloruro de metileno (15 ml), y a ésta se añadió la solución recién preparada de cloruro de ácido. Tras agitar durante 2 horas, se lavó la solución con HCl acuoso (1M) y bicarbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en solución se concentró al vacío para producir un sólido de color
10 amarillo, el cual se trituroó en acetato de etilo para producir cristales de color beige claro (0,53 g, 1,3 mmol).

El sólido de color beige procedente de la etapa anterior (0,53 g, 1,3 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (20 ml) y metanol (20 ml) y se añadió el reactivo de Zn/Cu recién preparado (10 g, véase a continuación). Se añadió ácido fórmico (10 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después de lo cual la TLC mostró la finalización de la reacción. Tras la adición de DMF (2 ml), se agitó la mezcla durante 10 minutos y luego se filtró a través de gel de sílice (2 cm). Se lavó la sílice con THF/metanol (1:1) y el filtrado y lavado combinado se concentró al vacío. Se añadió cloroformo y se evaporó para eliminar toda agua residual. Se añadieron DMF (2 ml) y un exceso de isoamilonitrito (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas, después de lo cual la TLC mostró que la reacción había finalizado. La adición de dietil éter (5 ml) provocó la precipitación del producto, que se lavó con acetato de etilo y se secó al aire para producir
15 0,29 g de un sólido amarillo con las siguientes propiedades: P. fus. 181-182°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,3-6,8 (4H, m), 5,33 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,21 (2H, m), 2,76 (1H, m), 1,02 (2H, m) y 0,85 ppm (2H, m).

Se preparó en fresco el reactivo de Zn/Cu (utilizado anteriormente) de la siguiente forma: se añadió HCl concentrado (3 ml) a 10 g de zinc en 100 ml de agua con fuerte agitación. La agitación continuó durante 2 minutos (empezaron a formarse agregados), después de lo cual el agua se separó por decantación. Se añadieron 100 ml adicionales de agua con fuerte agitación. Se trituraron los agregados que quedaban con una espátula. Se añadió HCl concentrado (3 ml) y la agitación continuó durante 2 minutos. Tras eliminar el agua por decantación, se lavó el sólido con 100 ml adicionales de agua. Se añadió agua (50 ml) al sólido y se continuó la agitación mientras se añadía lentamente una solución de CuSO₄ (300 mg en 50 ml de agua). Después que el zinc se oscureciese, se eliminó por decantación el agua. El residuo se lavó secuencialmente con metanol (50 ml) y THF (50 ml).
25

Ejemplo 2: Ensayo Fisiológico *in vivo*

30 Los efectos fisiológicos del compuesto de la invención se ensayaron *in vivo* en animales anestesiados de acuerdo con los siguientes procedimientos:

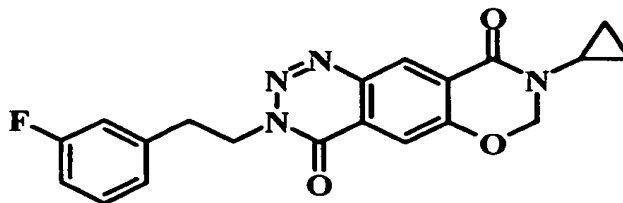
Los animales se mantienen anestesiados con fenobarbital administrado mediante una bomba de jeringa Hamilton. Se insertan electrodos de estimulación y registro en la vía perforante y el giro dentado del hipocampo, respectivamente. Una vez implantados los electrodos, se obtiene una línea base estable de las respuestas provocadas por medio de impulsos monofásicos únicos (duración del impulso de 100µs) suministrados a 3/ min, al electrodo de estimulación. Los EPSP de campo se controlan hasta que se consigue una línea base estable (aproximadamente 20-30 minutos), después de lo cual una solución del compuesto de prueba en HPCD se inyecta intraperitonealmente y se registran los potenciales de campo obtenidos. Los potenciales obtenidos se registran durante aproximadamente 2 horas después de la administración del fármaco o hasta que la amplitud del EPSP de campo vuelva a la línea base. En este último caso, es común que una administración i.v. se lleve a cabo también con una dosis apropiada del mismo compuesto de prueba.
35
40

La 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3*H*-[1,3]oxazino[6,5-*g*][1,2,3]-benzotriazin-4,9-diona produjo un incremento en la amplitud del EPSP de campo del 10% a una dosis de 5 mg/kg después de la administración i.v.

Aunque la invención haya sido descrita con referencia a métodos y realizaciones específicos, se apreciará que se puedan realizar varias modificaciones sin apartarse de la invención.
45

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



5 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de un ácido o una base del mismo.

2. Compuesto de fórmula según la reivindicación 1 que es 8-ciclopropil-3-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,8-dihidro-3H-[1,3]oxazino[6,5-g][1,2,3]benzotriazin-4,9-diona o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de un ácido o una base del mismo.

10 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para su utilización en el tratamiento de una condición hipoglutamérgica o una deficiencia en el número o en la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de receptores AMPA, de modo tal que se deteriora la memoria u otras funciones cognitivas.

15 4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para su utilización en el tratamiento de una condición hipoglutamérgica o deficiencias en el número o en la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de receptores AMPA de modo tal que tiene lugar un desequilibrio cortical/estriatal que conduce a esquizofrenia o a un comportamiento esquizofreniforme.

5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia.

6. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

7. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20 8. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en combinación con un vehículo, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque dicho compuesto comprende aproximadamente del 0,5% a aproximadamente el 75% en peso de dicha composición y dicho vehículo, aditivo o excipiente comprende aproximadamente del 25% a aproximadamente el 95,5% de dicha composición.

25 10. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de un sujeto mamífero, caracterizada porque el sujeto sufre de una condición hipoglutamérgica o de una deficiencia en el número o en la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de receptores AMPA de modo tal que se ven deterioradas la memoria u otras funciones cognitivas.

30 11. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia.

12. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

13. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento del ADHD.

35 14. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento del síndrome de Rett.

15. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento del Síndrome del X Frágil.

40 16. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.