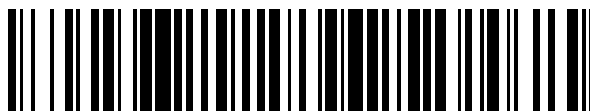


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 504**

51 Int. Cl.:

C07D 291/08 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2011** **E 11290413 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2431360**

54 Título: **Derivados de dihidrobenzoxatiazepinas, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen, así como su utilización como moduladores de los receptores AMPA**

30

Prioridad:

16.09.2010 FR 1003683

45

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

03.09.2013

73

Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR

72

Inventor/es:

CORDI, ALEXIS;
DESOS, PATRICE;
LESTAGE, PIERRE y
DANOBER, LAURENCE

74

Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 421 504 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 dihidrobenzoxatiazepinas, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen, así como su utilización como moduladores de los receptores AMPA.

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de dihidrobenzoxatiazepinas, a su procedimiento de preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización para la fabricación de medicamentos útiles como moduladores alostéricos positivos de los receptores AMPA.

- 10 Actualmente se reconoce que los aminoácidos excitadores, y en particular el glutamato, desempeñan una función crucial en los procesos fisiológicos de plasticidad neuronal y en los mecanismos implicados en el aprendizaje y la memoria. Existen estudios fisiopatológicos que indican claramente que el déficit de la neurotransmisión glutaminérgica está estrechamente asociado al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 1992, 16, 13-24; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).

Además, determinados trabajos han demostrado en los últimos años la existencia de subtipos de receptores de aminoácidos excitadores y de sus interacciones funcionales (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

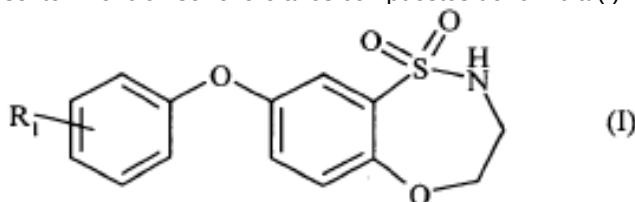
- 15 Entre estos receptores, el receptor AMPA ("ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropanoico") parece ser el más implicado en los fenómenos de excitabilidad neuronal fisiológica y en particular en los procesos relacionados con la memoria. Por ejemplo, se ha demostrado que el aprendizaje está relacionado con el aumento de la unión de AMPA a su receptor en el hipocampo, una de las zonas cerebrales esenciales para los procesos mnemocognitivos. Del mismo modo, también se ha descrito que agentes nootrópicos, como aniracetam, modulan positivamente los receptores AMPA de las células neuronales (J. Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

- 20 En la literatura se han descrito compuestos de estructura benzamida que poseen este mismo mecanismo de acción para mejorar el rendimiento mnésico (Synapse, 1993, 15, 326-329). En particular, el compuesto BA 74 es el más activo entre estos agentes farmacológicos nuevos.

- 25 Más recientemente, la solicitud de patente WO 99/42456 describe derivados de benzotiadiazina y benzotiadiazepina como moduladores de los receptores AMPA y la solicitud de patente WO 02/100865 describe derivados de benzoxazepinas que poseen una actividad que facilita la corriente de AMPA.

Los derivados de dihidrobenzoxatiazepinas objeto de la presente invención son nuevos y constituyen potentes moduladores alostéricos positivos de los receptores AMPA.

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



- 30 donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alcóxicarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C₁-C₆)sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo N-hidroxicarboximidamida o un grupo heterocíclico,

sus enantiómeros y sus diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables,

- 35 entendiéndose por el concepto "grupo heterocíclico" un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo dicho grupo heterocíclico estar sustituido en caso dado con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado.

- 40 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico. Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, terc-butilamina.

R₁ representa preferentemente un grupo heterocíclico.

De forma especialmente preferente, R_1 representa un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 miembros que incluye al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo estar sustituido dicho grupo en caso dado con uno o más sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

- 5 R_1 representa ventajosamente un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo y oxadiazolilo, pudiendo cada uno de estos grupos estar sustituido en caso dado con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

- 10 Son particularmente preferentes aquellos compuestos donde R_1 representa un grupo oxadiazolilo y tiazolilo, en particular un grupo 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3-tiazolilo, pudiendo cada uno de estos grupos preferentes estar sustituido en caso dado con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

Los sustituyentes preferentes para el grupo heterocíclico son los grupos metilo o trifluorometilo.

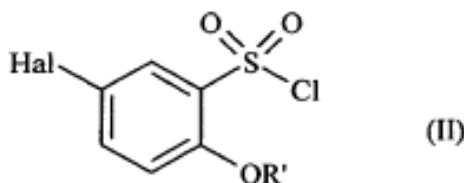
- 15 El grupo R_1 está preferentemente en la posición *meta* o *para* del grupo fenoxi que los porta. Ventajosamente, el grupo R_1 está en posición *meta*.

Los compuestos preferentes de la invención son:

- 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido;
- 8-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido.

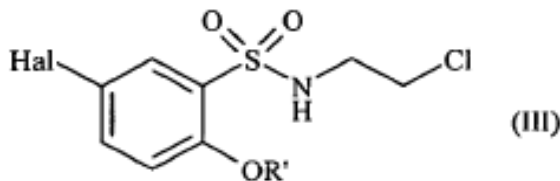
- 20 Las sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables de los compuestos preferentes de la invención son parte integrante de la misma.

La invención también se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (II):



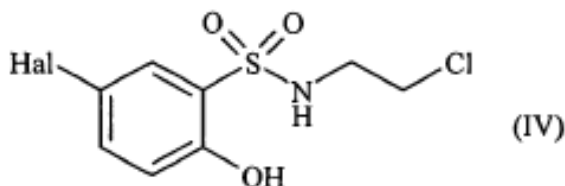
- 25 donde Hal representa un átomo halógeno, como flúor, cloro o bromo, y R' representa un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,

el cual se somete a reacción con 2-cloroetilamina en medio básico para obtener el compuesto de fórmula (III):



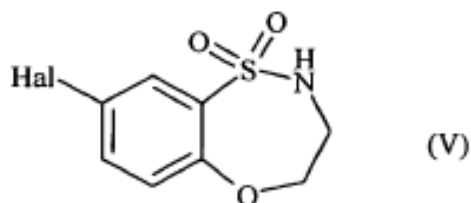
donde Hal y R' tienen los significados anteriormente definidos,

que se somete entonces a la acción de un derivado bórico para obtener el compuesto de fórmula (IV):



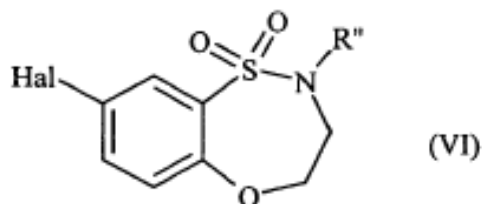
- 30 donde Hal tiene el significado anteriormente definido,

el cual a continuación se cicla para obtener el compuesto de fórmula (V):



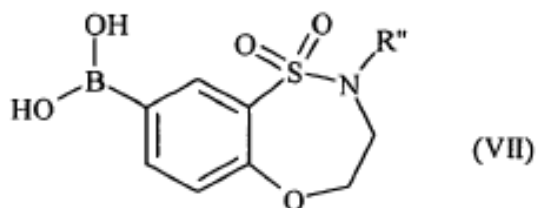
donde Hal tiene el significado anteriormente definido,

el cual se somete a una reacción de protección del átomo de nitrógeno para obtener el compuesto de fórmula (VI):



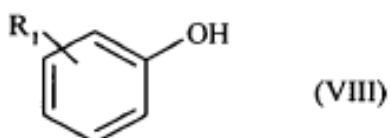
- 5 donde Hal tiene el significado anteriormente definido y R'' representa un grupo protector de la función amina, por ejemplo un grupo *tert*-butiloxicarbonilo,

que se transforma en ácido bórico para obtener los compuestos de fórmula (VII):



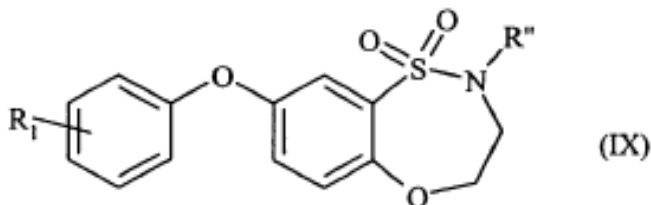
- 10 donde R'' tiene el significado anteriormente definido,

que se somete a reacción con un alcohol de fórmula (VIII):



donde R₁ tiene el mismo significado que en la fórmula (I),

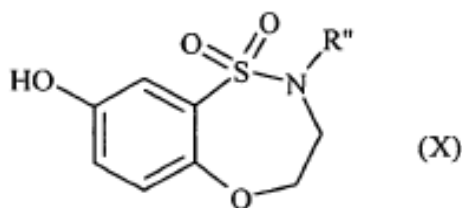
para obtener el compuesto de fórmula (IX),



- 15 donde R₁ y R'' tienen los significados anteriormente definidos;

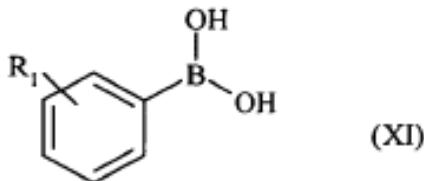
el cual se somete a continuación a una reacción de desprotección de la función amina, para obtener el compuesto de fórmula (I),

- 20 siendo una variante de la preparación de los compuestos de fórmula (I) la hidrólisis del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (X):



donde R'' tiene el significado anteriormente definido,

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



5 donde R₁ tiene el mismo significado que en la fórmula (I),

para obtener el compuesto de fórmula (IX),

que se somete a continuación a una reacción de desprotección de la función amina para obtener el compuesto de fórmula (I), siendo otra alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula (I), después de preparar los compuestos de fórmula (IX), utilizar reacciones químicas clásicas con el fin de modificar, una segunda vez, el sustituyente del grupo fenoxi,

compuesto de fórmula (I) que se puede purificar a continuación según técnicas de separación clásicas, que se transforma, si así se desea, en sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y del que se separan eventualmente sus isómeros, si existen, según técnicas de separación clásicas.

15 Los compuestos de fórmulas (II), (VIII) y (XI) son comerciales o fácilmente accesibles para los especialistas mediante reacciones químicas clásicas o descritas en la literatura. Los compuestos de fórmula (V) son nuevos y también forman parte de la invención como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) según la invención tienen propiedades como activadores de los receptores AMPA, lo que hace que sean útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos mnemocognitivos asociados a la edad, síndromes de ansiedad o depresión, enfermedades neurodegenerativas progresivas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, Corea de Huntington, enfermedad de Korsakoff, esquizofrenia, secuelas de enfermedades neurodegenerativas agudas, demencias frontales y subcorticales, secuelas de la isquemia y secuelas de la epilepsia.

25 La invención se refiere 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 que son adecuadas para la administración vía oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o en grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas duras, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparados inyectables y suspensiones bebibles.

30 La posología útil se adapta a la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración y la edad y el peso del paciente. Esta posología varía entre 0,01 y 1.000 mg 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 se pueden preparar de acuerdo con métodos preparatorios conocidos.

35 Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se han determinado por las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojo, RMN, espectrometría de masas). Las preparaciones descritas posteriormente conducen a los productos de partida utilizados para la síntesis de los compuestos de la invención.

Preparación 1: 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol

Etapa A: N',3-dihidroxibencenocarboximidamida

A una suspensión de 15,84 g (0,228 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en 75 ml de DMSO se añaden 32 ml (0,228 mol) de trietilamina. La solución se agita intensamente durante 30 minutos y después se diluye con un poco de THF. Después de 10 minutos de agitación, el clorhidrato de trietilamina se filtra y el residuo se lava con THF. Una vez concentrado el filtrado (evaporación del THF) se añaden 10 g (83,9 mmol) de 3-hidroxibenzonitrilo a la solución obtenida. La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de diluirla con agua fría, la mezcla se extrae 3 veces con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con salmuera. El producto previsto se obtiene después de secado sobre MgSO_4 y evaporación.

Etapla B: Acetato de 3-[N'-(acetiloxi)carbamimidoil]fenilo

A una suspensión de 10,2 g (67 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa A en 150 ml de CH_2Cl_2 se añaden 28 ml (0,201 mol) de trietilamina. Luego se añaden gota a gota 13,9 ml (0,147 mol) de anhídrido acético y la solución se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de 3 lavados con agua y salmuera, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El sólido obtenido se recoge en éter isopropílico y después se filtra y se seca para obtener el producto del título. Punto de fusión: 128°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N
% teórico	55,93	5,12	11,86
% experimental	55,94	5,13	11,71

Etapla C: Acetato de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo

A una solución de 9,40 g (39,8 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa B en 300 ml de tolueno se añaden 150 mg de ácido para-toluensulfónico y el medio de reacción se calienta a reflujo en un sistema Dean Stark durante 12 horas. El producto indicado en el título se obtiene después de evaporar el tolueno en un rotavapor. Punto de fusión: 94°C

Etapla D: 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol

Una solución de 8,55 g (39,18 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa C en 120 ml de una solución de HCl 1N se calienta durante 90 minutos a reflujo y después se deja a temperatura ambiente bajo agitación durante una noche. El precipitado se filtra para obtener el producto indicado en el título. Punto de fusión: 118°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N
% teórico	61,36	4,58	15,90
% experimental	61,44	4,55	15,82

Preparación 2: 3-(1,3-oxazol-2-il)fenol

Etapla A: 2-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol

Una suspensión que contiene 1,16 ml de 1-bromo-3-metoxibenceno (9,2 mmol), 2,12 ml de 2-(tributilestañil)-1,3-oxazol (5,9 mmol), y 276 mg (0,2 mmol) de paladio-tetraquis[trifenilfosfina] en 50 ml de tolueno se agita durante una noche a reflujo bajo argón. El tolueno se evapora en el rotavapor y a continuación el residuo se recoge en una suspensión en acetato de etilo. Después de filtrar la suspensión, el filtrado se evapora en seco y el producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente CH_2Cl_2 y después CH_2Cl_2 /acetona 98/2 para obtener el producto indicado en el título en forma de un aceite.

Etapla B: 3-(1,3-oxazol-2-il)fenol

El producto obtenido en la anterior Etapa A (250 mg, 1,13 mmol) se suspende en 10 ml de una solución acuosa de HBr 48% y el medio de reacción se agita durante una noche a 115°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 10 ml de una solución de NaHCO_3 10%. El pH se ajusta a 7 y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava (NaCl saturado) y se seca (MgSO_4) y, después de filtrar y evaporar, se obtiene el producto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

Preparación 3: Ácido [4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]bórico

Etapla A: N'-hidroxi-4-yodobencenocarboximidamida

- 5 A 80 ml de DMSO se añaden 17,3 g (249 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y después 35 ml (251 mmol) de trietilamina. Se forma un precipitado blanco importante y el medio de reacción se diluye en un poco de THF. Después de 1 hora de agitación, el precipitado se filtra. El filtrado se recupera y después se transfiere a un matraz, al que se añaden 9,55 g (41,7 mmol) de 4-yodobenzonitrilo. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después se enfría en baño de hielo y se añaden 200 ml de agua. El precipitado se filtra para obtener el producto previsto.

Microanálisis elemental:

	C	H	N	I
% teórico	32,08	2,69	10,69	48,43
% experimental	32,05	2,77	10,55	47,46

Etapas B: N'-(acetiloxi)-4-yodobencenocarboximidamida

- 10 A una suspensión del producto obtenido en la anterior Etapa A (8,43 g, 32,17 mmol) en 200 ml de CH₂Cl₂ se añaden 6,72 ml (48,2 mmol) de trietilamina. Luego se añaden gota a gota 3,34 ml (35,4 mmol) de anhídrido acético y la solución se agita una noche a temperatura ambiente. Después de 3 lavados con agua y luego con salmuera, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El sólido obtenido se recoge en éter isopropílico y después se filtra para obtener el producto indicado en el título. Punto de fusión: 139°C

Etapas C: 3-(4-yodofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

- 15 A una solución del producto obtenido en la anterior Etapa B (9,7 g, 31,9 mmol) en 300 ml de tolueno se añaden 150 mg de ácido para-toluensulfónico y el medio de reacción se calienta a reflujo en un sistema Dean Stark durante 24 horas. La mezcla se evapora en seco y en bomba de vacío. Punto de fusión: 91°C

Etapas D: 5-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol

- 20 A una solución del producto obtenido en la anterior Etapa C (500 mg, 1,74 mmol) en 5 ml de DMF se le añaden 510 mg (5,2 mmol) de acetato de potasio y 577 mg (2,28 mmol) de bis-pinacolatoborano. El medio de reacción se desgasifica durante 30 minutos con nitrógeno y después se añaden 20 mg (0,09 mmol) de Pd(OAc)₂. El medio de reacción se calienta durante 3 horas a 85°C. Después de enfriar a temperatura ambiente y a continuación añadir agua, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, lavan (NaCl saturado) y secan (MgSO₄). El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de heptano/acetato de etilo 7/3 para obtener el producto previsto. Punto de fusión: 128°C
- 25

Etapas E: Ácido [4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]bórico

- 30 Una suspensión del producto obtenido en la anterior Etapa D (6,5 g, 22,7 mmol) en 230 ml de acetona se agita durante 24 horas en presencia de 18,4 g (86,0 mmol) de meta-peryodato de sodio y 70 ml de una disolución acuosa de acetato de amonio 1M. La acetona se evapora en el rotavapor y, después de añadir agua, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, lavan (NaCl saturado) y secan (MgSO₄) para, después de la evaporación, obtener el producto previsto.

Preparación 4: Ácido [3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico

Etapas A: N'-acetil-3-yodobenzohidrazida

- 35 A una suspensión de ácido 3-yodobenzoico (2,0 g, 8,06 mmol) en 60 ml de THF se añaden sucesivamente DIPEA (1,83 ml, 10,48 mmol) y TBTU (2,59 g, 8,06 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Luego se añaden 1,19 g (16,12 mmol) de acetilhidrazida y el medio de reacción se calienta durante 30 horas a reflujo. Después de evaporación en seco, el residuo se recoge en agua con un poco de CH₂Cl₂. Se forma un precipitado espeso que se filtra para obtener el producto previsto. Punto de fusión: 178°C

Etapas B: 2-(3-yodofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

- 40 El producto obtenido en la anterior Etapa A (2,9 g, 9,54 mmol) se calienta a 120°C durante 3 horas en 35 ml de POCl₃. Después de evaporar el POCl₃, el residuo se recoge en tolueno y la mezcla se evapora de nuevo en seco. El residuo de evaporación se disuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de NaHCO₃ 10%, agua y después salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ para después de la evaporación, para obtener el producto previsto en forma de un sólido blanco crema. Punto de fusión: 115°C

- 45 Etapas C: 2-metil-5-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol

El producto indicado en el título se obtiene según el procedimiento descrito en la Etapa D de la Preparación 3, tomando como producto de partida el compuesto descrito en la anterior Etapa B en lugar del 3-(4-yodofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión: 153°C

Etapa D: Ácido [3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]bórico

- 5 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa E de la Preparación 3 tomando como producto de partida el compuesto descrito en la anterior Etapa C en lugar del 5-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión: 254°C

Ejemplo 1:

8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxil-3,4-dihidro-2h-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

- 10 **Etapa A:** Cloruro de 5-bromo-2-metoxibencenosulfonilo

Se añaden gota a gota 35 ml (0,279 mol) de 4-bromoanisol a ácido clorosulfónico (140 ml, 2 mol) enfriado a 0-5°C. La solución se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. El contenido se vierte lentamente sobre hielo y después se sigue agitando durante unos minutos. El precipitado blanco formado se filtra y después se lava abundantemente con agua. Punto de fusión: 107°C

- 15 **Etapa B:** 5-bromo-N-(2-cloroetil)-2-metoxibencenosulfonamida

A una suspensión de 13,4 g (0,115 mol) de clorhidrato de 2-cloroetilamina en 150 ml de CH₂Cl₂ se añaden 34 ml (0,241 mol) de trietilamina y después gota a gota 30 g (0,105 mol) del producto obtenido en la anterior Etapa A disueltos en 200 ml de CH₂Cl₂. La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se lava con una disolución de HCl 1N, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El sólido se recoge en suspensión en éter etílico y se filtra para obtener el producto indicado en el título. Punto de fusión: 150°C

- 20 **Etapa C:** 5-bromo-N-(2-cloroetil)-2-hidroxibencenosulfonamida

A una suspensión de 29,9 g (91 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa B en 450 ml de CH₂Cl₂ se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 200 ml (200 mmol) de una solución de BBr₃ 1M en CH₂Cl₂. Después de 30 minutos de agitación, la solución se vierte sobre una mezcla de hielo/agua manteniendo todo el tiempo la agitación. Tras decantación y una sola extracción con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo oleaginoso se tritura en heptano hasta cristalización. El producto indicado en el título se recupera por filtración. Punto de fusión: 109°C

- 25 **Etapa D:** [(5-bromo-2-hidroxifenil)sulfonil](2-cloroetil)carbamato de terc-butilo

A una solución que contiene 25,55 g (81,2 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa C, 17,72 g (81,2 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y 496 mg (4,06 mmol) de dimetilaminopiridina en 500 ml de CH₂Cl₂ se añaden gota a gota 11,32 g (81,2 mmol) de trietilamina en solución en 200 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava (NaCl saturado), seca (MgSO₄) y evapora en el rotavapor para obtener el producto indicado en el título.

Etapa E: 8-bromo-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

- 35 37 g (81 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa D se calientan a reflujo en presencia de 2,69 g (16 mmol) de KI y 33,6 g (240 mmol) de K₂CO₃ en 1,2 l de etanol durante aproximadamente 18 horas. Después de enfriar la mezcla, las sales se filtran y se lavan con acetona. Después de evaporación, el filtrado se recoge en agua. La mezcla se acidifica con una disolución de HCl 1N y después se extrae 3 veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava 2 veces con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. A continuación, el residuo obtenido (~ 22 g) se tritura en heptano y la mezcla se deja decantar con el fin de eliminar el heptano sobrenadante. El residuo se tritura de nuevo en una mezcla heptano/éter isopropílico para obtener un sólido. Después de filtración, el producto se seca rápidamente y luego se muele en un mortero.

El sólido obtenido se pone en solución en heptano, se agita durante aproximadamente 1 hora y se filtra para obtener el producto previsto. Punto de fusión: 129°C

- 40 **Etapa F:** 8-bromo-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de terc-butilo 1,1-dióxido

A una solución de 19,65 g (70,6 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa E y 259 mg (2 mmol) de DMAP en 200 ml de CH₂Cl₂ se añaden gota a gota 23,1 g (106 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en solución en 125 ml de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y después, al cabo de 3 horas, se añaden 100 mg

de DMAP. La solución se agita durante 45 minutos. Después de 2 lavados con agua y salmuera, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El residuo de evaporación se tritura en heptano. El sólido obtenido se pone en solución en heptano y se agita durante 48 horas, con lo que se produce un precipitado, que se filtra para obtener el producto indicado en el título. Punto de fusión: 119°C

5 **Etapas G:** Ácido [2-(terc-butoxicarbonil)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il]bórico

A una solución del producto en la anterior etapa F (21,6 g, 57,3 mmol) y 40 ml de tri-isopropilborato en 210 ml de THF enfriada a -65°C y bajo N_2 se añaden gota a gota 90 ml (143 mmol) de una solución de $n\text{BuLi}$ 1,6M. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -65°C y se deja volver a temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación, la solución se enfría en baño de hielo y se hidroliza por adición de 320 ml de una disolución de HCl 0,5M. Después de 3 extracciones con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El residuo se recoge en heptano y, después de evaporación, se tritura en el heptano y se filtra para obtener el producto indicado en el título. Punto de fusión: 197°C

Etapas H: 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de terc-butilo 1,1-dióxido

15 Una suspensión que contiene 2,5 g (7,28 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa G, 1,17 g (6,62 mmol) del compuesto de la Preparación 1, 1,61 ml (19,9 mmol) de piridina, 1,8 g (9,9 mmol) de acetato de cobre y 8 g de tamiz 4 Å en 125 ml de CH_2Cl_2 se agita a temperatura ambiente y al aire durante 20 horas. El tamiz se filtra y el filtrado se lava con 125 ml de una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. A continuación se añaden 6 g de SiO_2 al filtrado antes de evaporarlo en seco. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de CH_2Cl_2 /acetona 97/3, para obtener el producto previsto en forma de un merengue.

Etapas I: 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1 dióxido

25 Una solución de 1,92 g (4,05 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa H se calienta a 80°C durante 2 horas en 15 ml de una solución de HCl 4N en dioxano. La mezcla se evapora en seco y se seca bajo vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$. El sólido se recoge en éter isopropílico y se filtra para obtener el producto indicado en el título. Punto de fusión: 177°C

Ejemplo 2:

8-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

Etapas A: 8-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina-2-carboxilato de terc-butilo 1,1-dióxido

30 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 utilizando (3-tiazol-2-il)fenol (cuya preparación se describe en Bioorg. Med. Chem. 2003, 11(7), 1235-48) en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Etapas B: 8-[3-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

35 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa A en lugar de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de terc-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 148°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	54,53	3,77	7,48	17,13
% experimental	54,68	3,85	7,34	17,18

Ejemplo 3:

8-[3-(1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

40 **Etapas A:** 8-[3-(1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de terc-butilo 1,1-dióxido

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 utilizando (3-tiazol-5-il)fenol (cuya preparación se describe en Bioorg. Med. Chem. 2003, 11(7), 1235-48) en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Etapas B: 8-[3-(1,3-tiazol-5-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa A en lugar de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 60°C (merengue)

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	54,53	3,77	7,48	17,13
% experimental	54,69	3,76	7,06	17,10

5

Ejemplo 4:

8-[3-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

Etapas A: 8-[3-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido

10 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 utilizando el compuesto de la Preparación 2 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Etapas B: 8-[3-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa A en lugar de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 180°C

15 Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	56,98	3,94	7,82	8,95
% experimental	56,60	3,92	7,65	8,61

Ejemplo 5:

8-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

Etapas A: 8-hidroxi-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido

20 Una suspensión de 4,7 g (13,69 mmol) del producto de la Etapa G del Ejemplo 1 en una mezcla de 90 ml de THF y 90 ml de agua se agita a temperatura ambiente en presencia de 5,27 g (34 mmol) de perborato de sodio tetrahidratado durante una noche. El medio de reacción se diluye por adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y después se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se reúnen, lavan (NaCl saturado), secan (MgSO₄) y evaporan en el rotavapor. El residuo de evaporación se recoge y tritura en heptano en presencia de unas gotas de éter isopropílico. Se forma un precipitado que se filtra para obtener el producto previsto. Punto de fusión: 143°C

25

Etapas B: 8-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 utilizando el compuesto de la Preparación 3 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

30 *Etapas C:* 8-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa B en lugar de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 171°C

Microanálisis elemental:

35

	C	H	N	S
% teórico	54,69	4,05	11,25	8,59
% experimental	54,81	4,07	10,96	8,54

Ejemplo 6:**8-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido**

Etapas A: 8-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido

- 5 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 sometiendo a reacción el producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 con el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Etapas B: 8-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

- 10 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa A en lugar del 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 192°C

Ejemplo 7:**3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]benzoato de etilo**

Etapas A: 8-[3-(etoxicarbonil)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido

- 15 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 sometiendo a reacción el producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 con ácido [3-(etoxicarbonil)fenil]bórico.

Etapas B: 3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]benzoato de etilo

- 20 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa A en lugar de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 120°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	56,19	4,72	3,85	8,82
% experimental	55,71	4,70	4,07	9,02

Ejemplo 8:**3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]benzonitrilo**

- 25 Etapas A: 8-(3-cianofenoxi)-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 sometiendo a reacción el producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 con ácido (3-cianofenil)bórico.

Etapas B: 3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]benzonitrilo

- 30 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa A en lugar de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 131°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	56,95	3,82	8,86	10,14
% experimental	56,66	3,88	8,64	9,98

Ejemplo 9:

- 35 **N-[3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]bencil]-metanosulfonamida**

Etapas A: 8-(3-[(metilsulfonil)amino]metil)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *terc*-butilo 1,1-dióxido

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 sometiendo a reacción el producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 con ácido (3-[[[(metilsulfonyl)amino]metil]fenil]bórico.

Etapa B: *N*-[3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]bencil]-metanosulfonamida

- 5 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa A en lugar de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 57-60°C

Ejemplo 10:

8-fenoxi-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

- 10 **Etapa A:** 8-fenoxi-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina-2-carboxilato de *tert*-butilo 1,1-dióxido

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa H del Ejemplo 1 sometiendo a reacción el producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 5 con ácido fenilbórico.

Etapa B: 8-fenoxi-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

- 15 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa I del Ejemplo 1 utilizando el compuesto obtenido en la anterior Etapa A en lugar de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-2-carboxilato de *tert*-butilo 1,1-dióxido. Punto de fusión: 110°C

Ejemplo 11:

3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]-N'-hidroxibencenocarboximidamida

- 20 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa A de la Preparación 1 utilizando el compuesto del Ejemplo 8 en lugar del 3-hidroxibenzonitrilo. Punto de fusión: 163-166°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	51,57	4,33	12,03	9,18
% experimental	51,27	4,42	11,62	9,31

Ejemplo 12:

8-[3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

- 25 A una suspensión del compuesto del Ejemplo 11 (800 mg, 2,29 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ se añaden gota a gota 958 µl (6,87 mmol) de trietilamina y después 701 µl (5,04 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua y después con una disolución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO₄. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂ para obtener el producto previsto en forma de un merengue.

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	47,78	2,83	9,83	7,50
% experimental	47,66	3,18	9,59	7,69

30

Ejemplo 13:

8-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

Etapa A: Ácido 3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]-benzoico

- 35 Una suspensión de 1,0 g (2,23 mmol) del producto obtenido en la Etapa A del Ejemplo 7 en 20 ml de una solución de NaOH 1N en 1 ml de THF se agita durante 3 horas a 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el medio de reacción se acidifica por adición lenta de una disolución de HCl 1N. El precipitado blanco se filtra y se seca para obtener el producto previsto.

Etapa B: 3-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-8-il)oxi]-N-[(1Z)-N-hidroxietanimidoil]benzamida

- 5 A una suspensión del producto obtenido en la anterior Etapa A (540 mg, 1,61 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se añaden sucesivamente 516 mg (1,61 mmol) de TBTU y después 364 μl (2,09 mmol) de DIEA. Después de 20 minutos de agitación, se añaden 120 mg (1,61 mmol) de N-hidroxiacetamida y el medio de reacción se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se lava con agua y después con una disolución saturada de NaCl, se seca (MgSO_4) y se evapora en seco. El residuo se recoge en CH_2Cl_2 . Se forma un precipitado blanco que se filtra para obtener el producto previsto.

Etapa C: 8-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

- 10 A una solución de 390 mg (0,99 mmol) del producto obtenido en la anterior Etapa B en 50 ml de tolueno se añaden 35 mg de ácido para-toluensulfónico y el medio de reacción se calienta a reflujo en un sistema Dean-Stark durante 12 horas. Después de evaporación, el producto de reacción bruto se purifica en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9/1 para obtener el producto previsto. Punto de fusión: 140°C

Microanálisis elemental:

	C	H	N	S
% teórico	54,69	4,05	11,25	8,59
% experimental	54,78	4,11	11,00	8,70

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

- 15 **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 del producto ensayado en comparación con la acción del AMPA solo. Las células del cerebro se cultivan 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 sobre las células (20 μl ; rango de concentración de 3 a 100 μM) y se mide la cinética de 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 la cinética de 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 del efecto del AMPA con las diferentes concentraciones de producto. Para cada concentración del producto, el valor fijado es el área bajo la curva de AMPA con esta concentración, y se calcula la EC_{2x} , la concentración del producto que dobla el potencial de membrana inducido por AMPA.

Los compuestos de la invención potencian en gran medida los efectos excitadores del AMPA. A modo de ejemplo, los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 13 presentan una EC_{2x} de 5 y 18 μM , respectivamente.

Ejemplo B: Reconocimiento de objetos en ratones CD1

- 35 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, 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 30 minutos, los ratones se habitúan al entorno (fase de habituación). Durante la 2ª fase, que tiene lugar al día siguiente, se colocan dos objetos idénticos en el recinto y el ratón puede explorarlos libremente (fase de familiarización). Cuando esta exploración alcanza una duración de 20 segundos, se saca el ratón del recinto. Durante la 3ª fase (5 minutos, fase de retención), 6 horas más tarde, se presenta de nuevo uno de los dos objetos (éste adquiere el estatus de objeto "familiar") y también un nuevo objeto (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 la fase de familiarización, 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.

- 50 Los resultados obtenidos con los compuestos de la presente invención muestran una exploración significativamente mayor del objeto nuevo con respecto al objeto familiar con dosis de 0,3, 1 y 3 mg/kg, PO, duplicando o incluso triplicando la duración de exploración del objeto "nuevo" con respecto al objeto "familiar", lo que indica que los compuestos de la invención mejoran considerablemente la memorización.

Ejemplo C: Composición farmacéutica

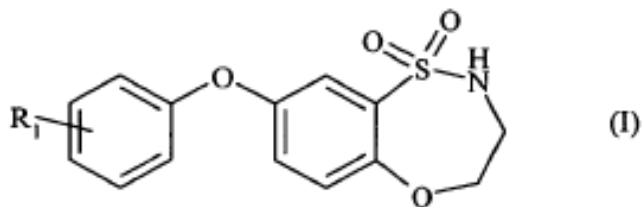
Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 10 mg de 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido

(Ejemplo 1)	10 g
5 Hidroxipropilcelulosa	2 g
Almidón de trigo	10 g
Lactosa	100 g
Estearato de magnesio	3 g
Talco	3 g

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



- 5 donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxycarbonilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilo(C_1-C_6)-sulfonilaminoalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo N-hidroxicarboximidamida o un grupo heterocíclico,

sus enantiómeros y sus diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables,

- 10 entendiéndose por el concepto "grupo heterocíclico" un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo dicho grupo heterocíclico estar sustituido en caso dado con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

- 15 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 representa un grupo heterocíclico.

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 representa un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 miembros que incluye al menos un átomo de nitrógeno, pudiendo estar sustituido dicho grupo en caso dado con uno o más sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

- 20 4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 representa un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo u oxadiazolilo, pudiendo cada uno de estos grupos estar sustituido en caso dado con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

- 25 5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 representa un grupo tiazolilo u oxadiazolilo, pudiendo cada uno de estos grupos estar sustituido en caso dado con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

- 30 6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 representa un grupo 1,3-tiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo, pudiendo cada uno de estos grupos estar sustituido en caso dado con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado.

- 35 7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 representa un grupo 1,3-tiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con un grupo metilo o trifluorometilo.

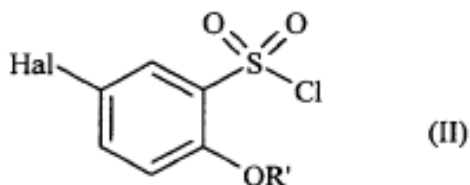
8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 está en la posición *meta* del grupo fenoxi que los porta.

9. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que son:

- 40
 - 8-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido;
 - 8-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]-3,4-dihidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina 1,1-dióxido;

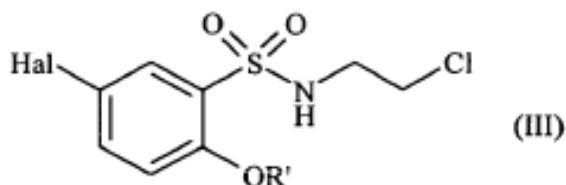
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

10. 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):



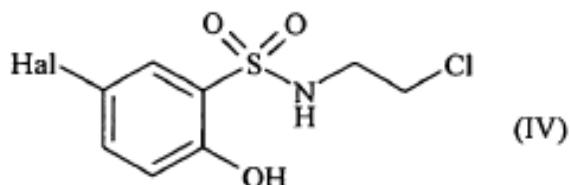
donde Hal representa un átomo halógeno, como flúor, cloro o bromo, y R' representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

5 el cual se somete a reacción con 2-cloroetilamina en medio básico para obtener el compuesto de fórmula (III):



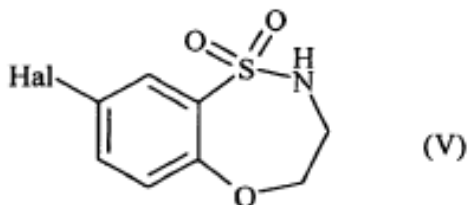
donde Hal y R' tienen los significados anteriormente definidos,

que se somete después a la acción de un derivado bórico para obtener el compuesto de fórmula (IV):



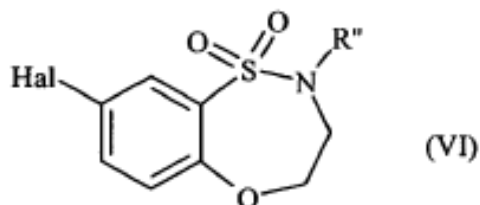
10 donde Hal tiene el significado anteriormente definido,

el cual a continuación se somete a ciclación para obtener el compuesto de fórmula (V):



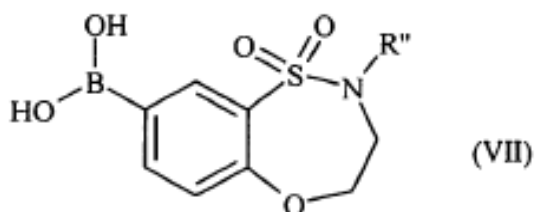
donde Hal tiene el significado anteriormente definido,

15 que se somete a una reacción de protección en el átomo de nitrógeno para obtener el compuesto de fórmula (VI):



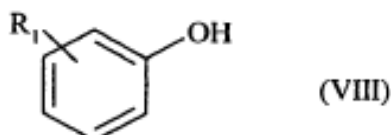
donde Hal tiene el significado anteriormente definido y R'' representa un grupo protector de la función amina, por ejemplo un grupo *terc*-butiloxicarbonilo,

20 que se transforma con ácido bórico para obtener los compuestos de fórmula (VII):

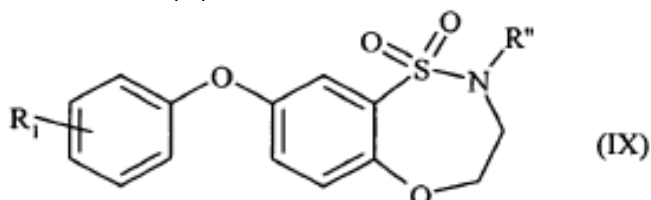


donde R'' tiene el significado anteriormente definido,

el cual se somete a reacción con un alcohol de fórmula (VIII):



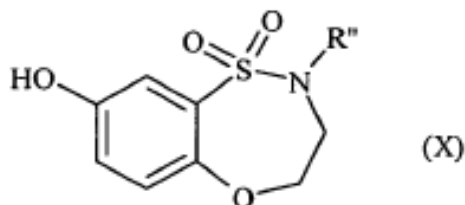
5 donde R₁ tiene el mismo significado que en la fórmula (I),
para obtener el compuesto de fórmula (IX),



donde R₁ y R'' tienen los significados anteriormente definidos;

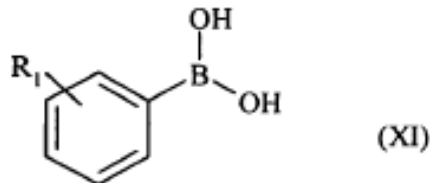
10 que se somete a continuación a una reacción de desprotección de la función amina para obtener el compuesto de fórmula (I),

siendo una variante de la preparación de los compuestos de fórmula (I) la hidrólisis del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (X):



donde R'' tiene el significado anteriormente definido,

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



donde R₁ tiene el mismo significado que en la fórmula (I),

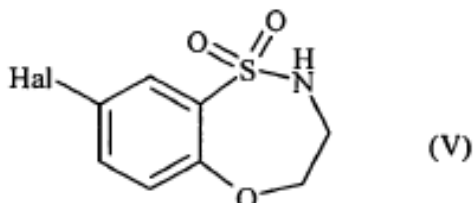
para obtener el compuesto de fórmula (IX),

20 que se somete a continuación a una reacción de desprotección de la función amina para obtener el compuesto de fórmula (I),

siendo otra alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula (I), después de preparar los compuestos de fórmula (IX), la utilización de reacciones químicas clásicas con el fin de modificar, una segunda vez, el sustituyente del grupo fenoxi,

compuesto de fórmula (I) que se puede purificar a continuación según técnicas de separación clásicas, que se transforma, si así se desea, en sus sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, y del que se separan eventualmente sus isómeros según técnicas de separación clásicas.

11. Compuestos de fórmula (V):



donde Hal representa un átomo halógeno tal como flúor, cloro o bromo,

caracterizados porque son útiles como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

12. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o más vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

13. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 12, útiles como moduladores del receptor AMPA.

14. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 12, útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos mnemocognitivos asociados a la edad, síndromes de ansiedad o depresión, enfermedades neurodegenerativas progresivas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, Corea de Huntington, enfermedad de Korsakoff, esquizofrenia, secuelas de enfermedades neurodegenerativas agudas, demencias frontales y subcorticales, secuelas de isquemia y secuelas de epilepsia.

15. Utilización de los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para fabricar medicamentos útiles como moduladores del receptor AMPA.

16. Utilización de los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para fabricar medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos mnemocognitivos asociados a la edad, síndromes de ansiedad o depresión, enfermedades neurodegenerativas progresivas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, Corea de Huntington, enfermedad de Korsakoff, esquizofrenia, secuelas de enfermedades neurodegenerativas agudas, demencias frontales y subcorticales, secuelas de isquemia y secuelas de epilepsia.

17. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 útiles como moduladores del receptor AMPA.

18. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos mnemocognitivos asociados a la edad, síndromes de ansiedad o depresión, enfermedades neurodegenerativas progresivas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, Corea de Huntington, enfermedad de Korsakoff, esquizofrenia, secuelas de enfermedades neurodegenerativas agudas, demencias frontales y subcorticales, secuelas de isquemia y secuelas de epilepsia.