

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 293**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2012** **E 12290077 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013** **EP 2497774**

54 Título: **Derivados de dihidro-oxazolobenzodiazepinona, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos**

30 Prioridad:

08.03.2011 FR 1100682

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

11.02.2014

73 Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR y
EGIS GYÓGYSZERGYÁR NYRT (50.0%)

72 Inventor/es:

LING, ISTVÁN;
BARKÓCZY, JÓZSEF;
ANTONI, FERENC;
GACSÁLYI, ISTVÁN;
LÉVAY, GYÖRGY;
SPEDDING, MICHAEL y
HÁRSING, LÁSZLÓ

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 442 293 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 dihidro-oxazolobenzodiazepinona, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 El ácido γ -aminobutírico (o GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central de los mamíferos. En el prosencéfalo, el GABA es sintetizado principalmente por las interneuronas que coordinan los circuitos neuronales complejos a través de los receptores GABA_A y GABA_B. Los receptores GABA_A son canales de cloruros heteropentaméricos ionotrópicos que comprenden subunidades proteínicas α (6 genes), β (3 genes) y γ (3 genes) en una relación 2:2:1.

Las benzodiazepinas mejoran la acción del GABA en los receptores GABA_A interactuando con los sitios de enlace moduladores. Las benzodiazepinas agonistas no selectivas provocan efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos, antinociceptivos y miorelajantes.

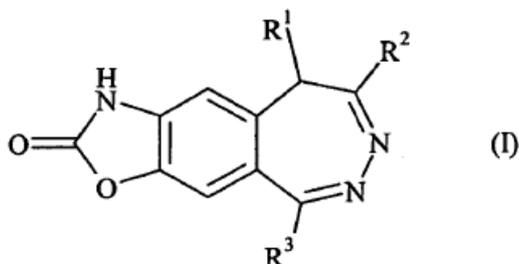
15 Las experiencias genéticas de *knock-in* han demostrado que la subunidad α_1 es responsable de los efectos sedantes, mientras que la subunidad α_2 y quizás α_3 son responsables de los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas agonistas. Los ligandos de los sitios de enlace de las benzodiazepinas que producen los efectos contrarios a través de la reducción de la activación del receptor GABA_A inducida por el GABA se denominan "agonistas inversos". Estos compuestos muestran una actividad beneficiosa contra los trastornos cognitivos; no obstante, unos efectos no deseables preconvulsivos y ansiogénicos han impedido la prosecución de estudios
20 clínicos de mayor profundidad de estos compuestos.

25 Las funciones del receptor GABA_A que contiene la subunidad α_5 no están tan bien definidas. En los ratones, la delección o reducción del número de receptores GABA_A que contienen la subunidad α_5 está asociada a una mejoría de las funciones cognitivas. Además, el tratamiento con un agonista inverso selectivo α_5 produce un efecto procognitivo mejorado en diversos modelos de roedores, mientras que en las personas se ha observado un efecto procognitivo en el déficit de la memoria inducido por alcohol.

30 Existe una importante necesidad no satisfecha en el tratamiento de los déficits cognitivos asociados a diferentes enfermedades relacionadas con la edad, con enfermedades neurodegenerativas o vasculares o también con la esquizofrenia. Los tratamientos actuales contra la enfermedad de Alzheimer, la patología con la mayor prevalencia, se basan o bien en la inhibición de la colinesterasa (por ejemplo donepezilo), bien en el antagonismo NMDA (memantina). Sin embargo, los inhibidores de la colinesterasa presentan una gran cantidad de efectos no deseados asociados al mecanismo de acción, mientras que la eficacia real de la memantina es limitada. Además, los documentos WO 01/04122 y WO 99/07708 dan a conocer antagonistas AMPA de tipo 2,3-benzodiazepina, pero
ningún producto resultante de dichas solicitudes ha sido comercializado hasta la fecha. Por consiguiente, resulta particularmente interesante disponer de nuevas terapias que permitan una mayor eficacia y mejor tolerabilidad.

35 Los compuestos de esta invención, además de ser nuevos, poseen propiedades particularmente interesantes ya que se fijan selectivamente en un subtipo de receptor del GABA_A y disminuyen los efectos del GABA.

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



donde:

- 40
- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;
 - R² representa un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;
 - R³ representa un grupo arilo o heteroarilo;

sus isómeros de posición, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, sus solvatos, sus complejos y sus aductos.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, trifluoroacético, láctico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, maleico, fosfórico, cítrico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluensulfónico, canfórico, etc...

Por el concepto "grupo arilo" se entiende un grupo naftilo, eventualmente sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre átomo de halógeno; grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo alquilcarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo alcoxycarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo aminocarbonilo, no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; o un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados.

Por el concepto "grupo heteroarilo" se entiende un grupo bicíclico o tricíclico donde al menos uno de los anillos es aromático, que incluye de 1 a 3 heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo halógeno; un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo alquilcarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo alcoxycarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; o un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados.

En los compuestos de fórmula (I), R¹ representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) son aquellos donde R² representa un grupo metilo.

El grupo R³ representa preferentemente un grupo heteroarilo.

Más particularmente, compuestos de fórmula (I) preferentes son aquellos donde R³ representa un grupo aromático bicíclico que incluye de 1 a 3 heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo halógeno; un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo alquilcarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo alcoxycarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; o un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados.

Compuestos de fórmula (I) preferentes son aquellos donde R³ representa un grupo benzotienilo, benzofuranilo o quinolinilo, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Otros compuestos preferentes de la invención son aquellos donde R³ representa un grupo 1-benzotienilo o 6-quinolinilo, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Otra posibilidad ventajosa es que R³ represente un grupo 1-benzotienilo, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

El grupo R³ representa un grupo 1-benzotien-2-ilo, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado, no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Los sustituyentes preferentes para el grupo heteroarilo son un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo y, más particularmente, flúor o cloro; un grupo trifluorometilo; o un grupo metilo.

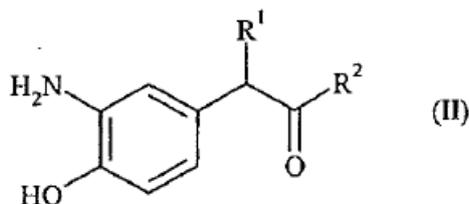
Los compuestos preferentes de la invención son:

- 5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 8-metil-5-(6-quinolinil)-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 5-(1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 5-(5-cloro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]- benzodiazepin-2-ona;

- 5-[3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 8-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 5-(6-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 5-(7-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona.

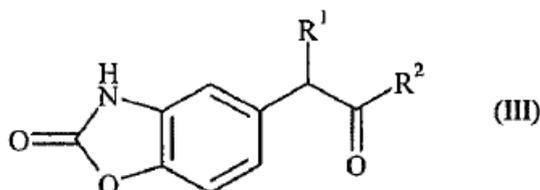
5 Las sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, así como los solvatos, los complejos y los aductos de los compuestos preferentes de la invención forman parte integrante de la misma.

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



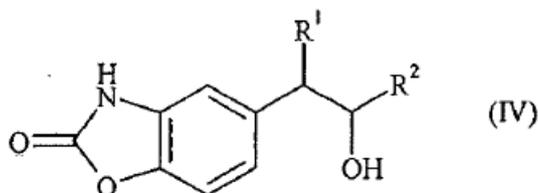
10 donde R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II) que, en forma libre o salificada, a continuación se somete a una reacción de ciclación en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol para conducir el compuesto de fórmula (III):



donde R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I),

15 que se somete a reacción con un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (IV):



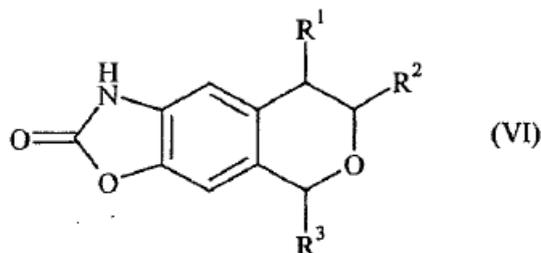
donde R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I),

el cual a continuación se somete a la acción del compuesto de fórmula (V):

20 $R^3\text{-CHO}$ (V)

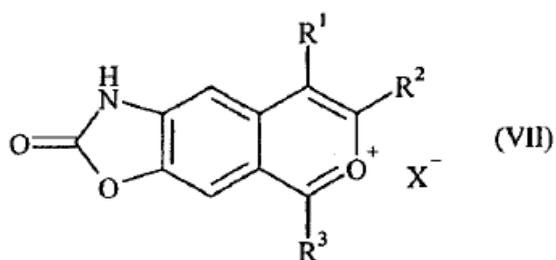
donde R³ tiene el significado definido en la fórmula (I),

para obtener el compuesto de fórmula (VI):



donde R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la fórmula (I),

25 el cual a continuación se somete a la acción de un agente oxidante, seguida de formación de una sal, para obtener el compuesto de fórmula (VII):

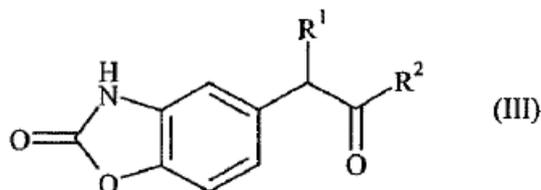


donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la fórmula (I) y X representa un contraión tal como ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

que se somete a continuación a la acción de hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (I),

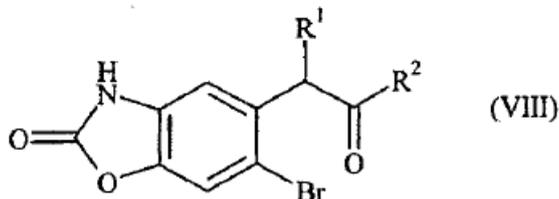
- 5 compuesto de fórmula (I) que se puede purificar a continuación de acuerdo con técnicas clásicas de separación, que se transforma, si así se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que eventualmente se separan los isómeros, si existen, de acuerdo con técnicas clásicas de separación.

Una variante ventajosa se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (III):



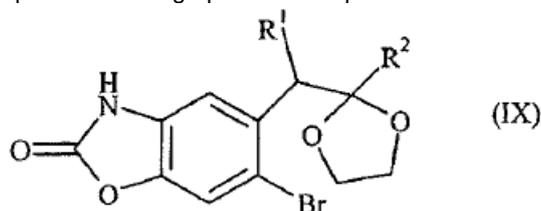
- 10 donde R^1 y R^2 tienen los significados definidos en la fórmula (I),

que se somete a una reacción de bromación para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



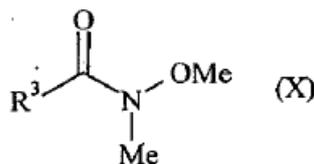
donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos,

- 15 el cual se somete a una etapa de protección del grupo carbonilo para obtener el compuesto de fórmula (IX):



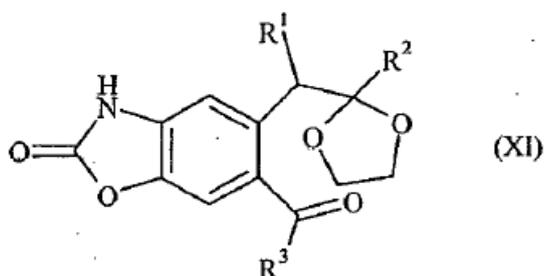
donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos,

que a continuación se somete a la acción del compuesto de fórmula (X):



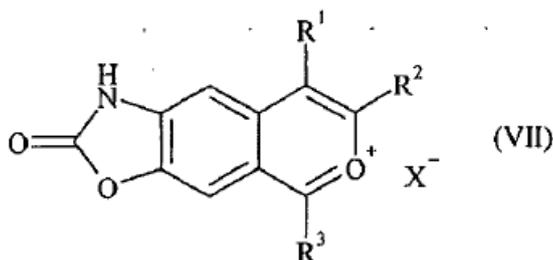
- 20 donde R^3 tiene el significado definido en la fórmula (I),

para obtener el compuesto de fórmula (XI):



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la fórmula (I),

el cual se somete a continuación a una reacción de ciclación para obtener el compuesto de fórmula (VII):



- 5 donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la fórmula (I) y X representa un contraión tal como ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

que se somete a continuación a la acción de hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (I),

- 10 compuesto de fórmula (I) que se puede purificar a continuación de acuerdo con técnicas clásicas de separación, que se transforma, si así se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que eventualmente se separan los isómeros, si existen, de acuerdo con técnicas clásicas de separación.

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

- 15 Los compuestos de la presente invención son selectivos de la subunidad α_5 del receptor GABA_A y disminuyen los efectos del neurotransmisor GABA, lo que hace que sean útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades psiquiátricas y neurológicas caracterizadas por déficits cognitivos, tales como esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autista, síndrome de Down, síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington. Otras indicaciones terapéuticas posibles están relacionadas con diferentes estados de ansiedad, como ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por estrés posttraumático y trastornos bipolares. Los compuestos de la
- 20 invención pueden ser útiles en el tratamiento de las secuelas de accidentes vasculares cerebrales y de traumatismos cerebrales, raquídeos o medulares.

Los compuestos se utilizan preferentemente en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, tal como demencia a consecuencia de un accidente vascular cerebral, enfermedad de Huntington y síndrome de Down.

- 25 La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I), solo o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes no tóxicos. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más en particular aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos,
- 30 preparaciones inyectables y suspensiones bebibles.

La posología útil varía en función de la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la afección y la vía de administración. Ésta puede ser nasal, rectal, parenteral u oral. En general, la posología unitaria se escala entre 0,1 y 1.000 mg para un tratamiento en 1 a 3 tomas cada 24 horas.

- 35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno. Las estructuras de los compuestos descritos se han confirmado por las técnicas espectroscópicas usuales (en la RMN de protón: ls = singlete ancho; s = singlete; d = doblete; t = triplete; dd = doblete desdoblado; m = multiplete).

Las preparaciones descritas más abajo conducen a productos de partida utilizados durante la síntesis de los compuestos de la invención.

Preparación 1: 5-(2-hidroxiopropil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

Etapa A: 5-(2-oxopropil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

5 A una solución de clorhidrato de (3-amino-4-hidroxifenil)acetona (preparado según la EP 101223; *Chemistry Letters* 1980, 1, 85- 88; o *J. Org. Chem.* 1951, 16, 221- 224) (250 mmol) en tetrahidrofurano (509 ml), se añade 1,1'-carbonildiimidazol (48,25 g; 290 mmol) y la mezcla se lleva a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el precipitado se filtra y el filtrado se evapora bajo vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo (400 ml), la solución se lava con una disolución acuosa de HCl 5% (2 x 200 ml) y con salmuera (2 x 200 ml) y después la fase orgánica se concentra bajo vacío para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido.

Punto de fusión: 115-116°C

Etapa B: 5-(2-hidroxiopropil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

15 A una solución del producto de la etapa anterior (180 mmol) en acetato de etilo (352 ml) y agua (120 ml) se añade en varias veces borohidruro de sodio (2,1 g; 550 mmol) durante 20 minutos a 0-10°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción. A continuación, la mezcla se trata con una disolución acuosa de HCl 10% hasta pH = 2 y, después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 90 ml). Las fases orgánicas se reúnen, se secan con sulfato de sodio y se concentran bajo vacío. El residuo sólido se suspende en diisopropil éter y después se filtra para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido.

Punto de fusión: 133-134°C

Preparación 2: 5-(1-etil-2-hidroxiopropil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

25 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 1, utilizando como reactivo inicial clorhidrato de 3-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-pentanona en lugar del clorhidrato de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)acetona.

Punto de fusión: 107-109°C

Preparación 3: 5-[1-(1-hidroxietil)butil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

30 El producto indicado en el título se obtiene en forma de un aceite de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 1, utilizando como reactivo inicial clorhidrato de 2-amino-4-[1-(1-hidroxietil)butil]fenol en lugar del clorhidrato de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)acetona.

Preparación 4: 5-(2-hidroxiobutil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

35 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 1, utilizando como reactivo inicial clorhidrato de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-butanona en lugar del clorhidrato de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)acetona.

Punto de fusión: 117-119°C

Ejemplo 1: 8-metil-5-(2-naftil)-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazol[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona

Etapa A: 7-metil-5-(2-naftil)-1,5,7,8-tetrahidro-2H-isocromeno[6,7-d][1,3]-oxazol-2-ona

40 A una suspensión del compuesto de la Preparación 1 (97,0 mmol) y 2-naftaldehído (94,3 mmol) en acetato de etilo (180 ml) se añade una solución anhidra de HCl 15% en acetato de etilo (90 ml). La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se observa una precipitación y el producto previsto se recoge por filtración en forma de polvo.

Punto de fusión: 220-222°C

Etapa B: Perclorato de 7-metil-5-(2-naftil)-2-oxo-1H,2H-isocromeno[6,7-d]-[1,3]oxazol-6-ilo

45 A una solución del producto de la etapa anterior (67,5 mmol) en acetona (490 ml) se añade gota a gota reactivo de Jones (88,63 ml; 236 mmol) a una temperatura de 0-10°C durante 40 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta finalizar la reacción, después se vierte en agua helada (2200 ml). El precipitado se filtra, se lava con agua (5 x 50 ml), se seca y después se somete directamente a reacción en la etapa siguiente. A una suspensión del producto seco en acetato de etilo bajo reflujo (460 ml) se añade ácido perclórico 70% (5,87 ml; 67,5 mmol). El reflujo se mantiene durante 60 minutos adicionales bajo agitación fuerte. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, los cristales obtenidos se filtran y secan para obtener el producto previsto.

Punto de fusión: 304-307°C

Etapa C: 8-metil-5-(2-naftil)-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona

- 5 A una solución del producto de la etapa precedente (51 mmol) en 2-propanol (468 ml) se añade hidrazina hidratada (6,68 ml; 133 mmol) bajo agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, los cristales obtenidos se filtran y después se someten a agitación en agua caliente (1.900 ml) durante 30 minutos. Después de filtrado y secado, el sólido se purifica bajo reflujo en acetonitrilo.
Punto de fusión: 304-306°C

Ejemplo 2: 5-(1-benzofuran-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepin-2-ona

Etapa A: 6-bromo-5-(2-oxopropil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

- 10 A una solución del compuesto de la Preparación 1 (52 mmol) en metanol (150 ml) se añade N-bromosuccinimida (9,8 g; 55 mmol) en pequeñas porciones a una temperatura 0-10°C. La mezcla se agita durante una hora más y después se evapora bajo vacío. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo (250 ml) y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio 5% (4 x 50 ml), se seca mediante MgSO₄ y se evapora bajo vacío para obtener el producto previsto en forma de un sólido.
15 Punto de fusión: 160-162°C

Etapa B: 6-bromo-5-[(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

- 20 Una mezcla del producto de la etapa anterior (14,7 g; 54 mmol), etilenglicol (13,6 ml; 243 mmol), ácido para-toluensulfónico (1 g; 5 mmol) y tolueno (300 ml) se lleva a reflujo utilizando un *Dean-Stark* durante 6 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente y después se vierte en acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio 5% (100 ml) y salmuera (100 ml), y después se seca mediante MgSO₄ y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) para obtener el producto indicado en el título en forma sólida.
Punto de fusión: 117-119°C

Etapa C: 6-(1-benzofuran-2-ilcarbonil)-5-[(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

- 25 Una solución de *n*-butil-litio 2,5M en hexano (10,5 ml; 2,6 mmol) se añade gota a gota a una solución del producto de la etapa anterior (3,1 g; 10 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) a -78°C. A continuación, la mezcla de reacción se lleva a -35°C, se agita durante 30 minutos y después se añade *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida (16,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a continuación a -35°C durante otras 1,5 horas, después se vierte en una disolución saturada en cloruro de amonio (150 ml). Después de añadir acetato de etilo (150 ml), la fase orgánica se lava con salmuera (100 ml), se seca con MgSO₄ y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para obtener el producto indicado en el título.
30 Punto de fusión: 213-215°C

Etapa D: Perclorato de 5-(1-benzofuran-2-il)-7-metil-2-oxo-1H,2H-isocromeno-[6,7-d][1,3]oxazol-6-ilo

- 35 A una suspensión del producto de la etapa precedente en acetato de etilo bajo reflujo (460 ml) se añade ácido perclórico 70% (5,87 ml; 67,5 mmol). El reflujo se mantiene durante otros 60 minutos bajo agitación fuerte. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, los cristales obtenidos se filtran y secan para obtener el producto previsto.
Punto de fusión: 318-320°C

- 40 Etapa E: 5-(1-benzofuran-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona

- 45 A una solución del producto de la etapa precedente (51 mmol) en 2-propanol (468 ml) se añade hidrazina hidratada (6,68 ml; 133 mmol) bajo agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, los cristales obtenidos se filtran y luego se someten a agitación en agua caliente (1.900 ml) durante 30 minutos. Después de filtración y secado, el sólido se purifica bajo reflujo en acetonitrilo.
Punto de fusión: 290-292°C

Ejemplo 3: 5-(5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

- 50 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 5-cloro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-benzofurano-2-carboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofurano-2-carboxamida.

Punto de fusión: 297-298°C

Ejemplo 4: 8-metil-5-(2-quinolinil)-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]- benzodiazepin-2-ona

A una solución de perclorato de 7-metil-2-oxo-5-(2-quinolinil)-1*H*,2*H*-isocromeno [6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido de acuerdo con las Etapas A a D descritas en el Ejemplo 2 utilizando *N*-metoxi-*N*-metil-2-quinolincarboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida) (51 mmol) en 2-propanol (468 ml) se añade hidrazina hidratada (6,68 ml; 133 mmol) bajo agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, los cristales obtenidos se filtran y después se someten a agitación en agua caliente (1.900 ml) durante 30 minutos. Después de filtración y secado, el sólido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 304-306°C

Ejemplo 5: 8-metil-5-(6-quinolinil)-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona

A una suspensión de perclorato de 7-metil-2-oxo-5-(6-quinolinil)-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido de acuerdo con las Etapas A a D descritas en el Ejemplo 2 utilizando *N*-metoxi-*N*-metil-6-quinolincarboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida) (51 mmol) en 2-propanol (468 ml) se añade hidrazina hidratada (6,68 ml; 133 mmol) bajo agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, los cristales obtenidos se filtran y después se someten a agitación en agua caliente (1.900 ml) durante 30 minutos. Después de filtración y secado, el sólido se purifica mediante cristalización en una mezcla dimetilformamida/metanol.

Punto de fusión: 302-304°C

Análisis espectroscópico de RMN¹H (500 MHz, DMSO, δ en ppm): 12,05 (ls, 1H); 8,95 (dd, 1H, J = 4,2 y 1,7 Hz); 8,44 (dd, 1H, J = 8,3 y 1,7 Hz); 8,09 (m, 3H); 7,57 (dd, 1H, J = 8,3 y 4,2 Hz); 7,29 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 3,64 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,89 (d, 1H, J = 12,2 Hz); 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 6: 5-(1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*]-[2,3]benzodiazepin-2-ona

A una solución de 5-(1-benzotien-2-il)-7-metil-1,5,7,8-tetrahidro-2H-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-2-ona (67,5 mmol) obtenido según la Etapa A descrita en el Ejemplo 1 utilizando 1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído, en acetona (490 ml), se añade gota a gota reactivo de Jones (88,63 ml; 236 mmol) a 0-10°C durante 40 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción finaliza y después se vierte en agua helada (2.200 ml). El precipitado se filtra, se lava con agua (5 x 50 ml), se seca y después se somete directamente a reacción en la siguiente etapa. A una suspensión del producto seco en acetato de etilo bajo reflujo (460 ml) se añade ácido perclórico 70% (5,87 ml; 67,5 mmol). El reflujo se mantiene durante otros 60 minutos bajo agitación fuerte. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el producto bruto se aísla y luego se suspende en 2-propanol (434 ml), entonces se añade hidrazina hidratada (6,17 ml; 127 mmol) bajo agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, los cristales obtenidos se filtran y se someten a agitación en agua caliente (1.900 ml) durante 30 minutos. Después de filtración y secado, el sólido se somete a reflujo en acetonitrilo durante 30 minutos. Después de aislamiento y secado se obtiene el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 338-340°C

Análisis espectroscópico de RMN¹H (500 MHz, DMSO, δ en ppm): 12,10 (ls, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,28 (s, 1 H); 3,61 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,86 (d, 1H, J = 12,2 Hz); 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 7: 5-(3-cloro-4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 295-297°C

Ejemplo 8: 5-(3-cloro-6-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona

A una suspensión de perclorato de 5-(3-cloro-6-fluor-1-benzotien-2-il)-7-metil-2-oxo-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A y B descritas en el Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-6-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído) (51 mmol) en 2-propanol (468 ml) se añade hidrazina hidratada (6,68 ml; 133 mmol) bajo agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, los cristales obtenidos se filtran y luego se ponen bajo agitación en agua caliente (1.900 ml) durante 30 minutos. Después de filtración y secado, el sólido se purifica por cristalización en una mezcla dimetilformamida/metanol.

Punto de fusión: 276-278°C

Ejemplo 9: 5-[3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 *Punto de fusión: 322-323°C*

Análisis espectroscópico de RMN¹-H (500 MHz, DMSO, δ en ppm): 12,02 (ls, 1H); 8,52 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,99 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,72 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,31 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 3,77 (d, 1H, J = 12,5 Hz); 2,85 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 10: 8-metil-5-(3-metil-1-benzotien-2-il)-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

10 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 301-303°C

Ejemplo 11: 8-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

15 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 313-315°C

Ejemplo 12: 8-metil-5-[3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

20 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 301-303°C

Ejemplo 13: 8-metil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

25 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 303-305°C

Ejemplo 14: 8-metil-5-[3-metil-7-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

30 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-7-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 292-294°C

Ejemplo 15: 5-(3-etil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

35 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-etil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 293-295°C

Ejemplo 16: 5-(3-etil-4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

40 A una suspensión de perclorato de 5-(3-etil-4-fluor-1-benzotien-2-il)-7-metil-2-oxo-1H,2H-isocromeno[6,7-d][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A y B descritas en el ejemplo 1 utilizando 3-etil-4-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído) (51 mmol) en 2-propanol (468 ml) se añade hidrazina hidratada (6,68 ml; 133 mmol) bajo agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, los cristales obtenidos se filtran y luego se someten a agitación en agua caliente (1.900 ml) durante 30 minutos. Después de filtración y secado, el sólido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetronitrilo) para obtener el producto indicado en el título.
Punto de fusión: 297-299°C

45

Ejemplo 17: 5-(3-etil-4,7-difluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 3-etil-4,7-difluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído.

5 *Punto de fusión: 270-272°C*

Ejemplo 18: 8-metil-5-(3-propil-1-benzotien-2-il)-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

A una suspensión de perclorato de 5-(3-propil-1-benzotien-2-il)-7-metil-2-oxo-1H,2H-isocromeno[6,7-d][1,3]oxazol-6-io (obtenido de acuerdo con las Etapas A y B descritas en el Ejemplo 1 utilizando 3-propil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído) (51 mmol) en 2-propanol (468 ml) se añade hidrazina hidratada (6,68 ml; 133 mmol) bajo agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, los cristales obtenidos se filtran y se someten a agitación en agua caliente (1.900 ml) durante 30 minutos. Después de una filtración y secado, el sólido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) para obtener el producto indicado en el título.

10

15 *Punto de fusión: 307-308°C*

Ejemplo 19: 5-(3-butil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 3-butil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 3-propil-1-benzotiofen-2-carbaldehído.

20 *Punto de fusión: 278-280°C*

Ejemplo 20: 8-metil-5-[3-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

25 *Punto de fusión: 260-262°C*

Ejemplo 21: 5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

Etapas A: Perclorato de 5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-7-metil-2-oxo-1H,2H-isocromeno[6,7-d][1,3]oxazol-6-io

El producto previsto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas A y B del Ejemplo 1 utilizando 4-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído, o de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas A a D del Ejemplo 2 utilizando 4-fluor-N-metoxi-N-metil-1-benzotiofen-2-carboxamida en lugar de N-metoxi-N-metil-1-benzofuran-2-carboxamida.

30

Punto de fusión: 278-280°C

Etapas B: 5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto previsto se obtiene a partir del compuesto de la etapa anterior según el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

35

Punto de fusión: 394-396°C

Análisis espectroscópico de RMN¹-H (500 MHz, DMSO, δ en ppm): 12,06 (ls, 1H); 7,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,74 (s, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J1 = 8,1 Hz, J2 = 10, 4 Hz); 3,62 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,85 (d, 1H, J = 12, 2 Hz); 2,08 (s, 3H).

40

Ejemplo 22: 5-(4-fluor-3-metil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluor-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

45 *Punto de fusión: 321-323°C*

Ejemplo 23: 9-etil-5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

5 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 2 en lugar del compuesto de la Preparación 1.
Punto de fusión: 291-292°C

Ejemplo 24: 5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-9-propil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

10 El producto indicado en el título se obtiene según el procedimiento descrito en las Etapas A y B del Ejemplo 1 utilizando 4-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 3 en lugar del compuesto de la Preparación 1, seguido del procedimiento descrito en el Ejemplo 18.
Punto de fusión: 299-300°C

Ejemplo 25: 5-(4-fluor-3-metil-1-benzotien-2-il)-8-metil-9-propil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

15 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluor-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 3 en lugar del compuesto de la Preparación 1.
Punto de fusión: 269-271°C

Ejemplo 26: 5-(4-fluor-7-yodo-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

20 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluor-7-yodo-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 324-326°C

Ejemplo 27: 5-(4-cloro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3] benzodiazepin-2-ona

25 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 4-cloro-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.
Punto de fusión: 333-335°C

Ejemplo 28: 5-(4-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

30 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 305-307°C

Ejemplo 29: 5-(4-bromo-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3] benzodiazepin-2-ona

35 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-bromo-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 336-338°C

Ejemplo 30: 5-(4-yodo-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

40 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-yodo-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 326-328°C

Ejemplo 31: 8-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

45 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.
Punto de fusión: 343-345°C

Análisis espectroscópico de RMN¹-H (500 MHz, DMSO, δ en ppm): 12,12 (ls, 1H); 8,38 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 7,70 (s, 1H); 7,61 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 7,45 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 3,64 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,88 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,09 (s, 3H).

5 **Ejemplo 32:** **5-(5-cloro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona**

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-cloro-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofen-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 322-324°C

10 *Análisis espectroscópico de RMN¹-H (500 MHz, DMSO, δ en ppm):* 12,11 (ls, 1H); 8,03 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,95 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,68 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,44 (dd, 1H, J₁ = 2,1 Hz, J₂ = 8,5 Hz); 7,38 (s, 1H); 3,62 (d, 1H, J = 12,5 Hz); 2,86 (d, 1H, J = 12,2 Hz); 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 33: **5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona**

15 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-cloro-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofen-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 310-312°C

Ejemplo 34: **5-(5-fluor-3-metil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona**

20 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-fluor-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofen-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 291-292°C

Ejemplo 35: **8-metil-5-[5-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona**

25 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 282-284°C

Ejemplo 36: **5-(6-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona**

30 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 6-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofen-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 345-347°C

Ejemplo 37: **5-(6-fluor-3-metil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona**

35 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 6-fluor-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 286-288°C

Ejemplo 38: **8-metil-5-[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona**

40 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 6-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofen-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 329-331°C

Ejemplo 39: **2-(8-metil-2-oxo-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-5-il)-1-benzotiofen-6-carbonitrilo**

45 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 2-formil-1-benzofuran-6-carbonitrilo en lugar de 1-benzotiofen-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 388-390°C

Ejemplo 40: 5-(7-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

5 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 324-326°C

Análisis espectroscópico de RMN¹-H (500 MHz, DMSO, δ en ppm): 12,09 (bs, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,63 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 7,42 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,27 (s, 1H); 3,62 (d, 1H, J = 12,5 Hz); 2,86 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 2,08 (s, 3H).

10 Ejemplo 41: 5-(7-fluor-3-metil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-fluor-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 307-309°C

15 Ejemplo 42: 5-(7-cloro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 333-335°C

20 Ejemplo 43: 5-(7-cloro-4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-4-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 364-366°C

25 Ejemplo 44: 5-(7-cloro-4-fluor-3-metil-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 7-cloro-4-fluor-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 319-320°C

30 Ejemplo 45: 5-[7-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 340-342°C

35 Ejemplo 46: 5-(7-bromo-4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-bromo-4-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 345-347°C

40 Ejemplo 47: 8-metil-5-[7-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 336-338°C

45 Ejemplo 48: 8-metil-5-(1-metilnafto[2,1-b]tien-2-il)-1,9-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 1-metilnafto[2,1-b]tiofen-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 318-320°C

Ejemplo 49: 8-etil-5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-1,5-dihidro-2H-[1,3]oxazolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

5 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 295-297°C

Ejemplo 50: 8-etil-5-[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,5-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

10 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 301-303°C

Ejemplo 51: 8-etil-5-[4-fluor-3-metil-1-benzotien-2-il]-1,5-dihidro-2H-[1,3]-oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

15 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluor-3-metil-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 289-291°C

Ejemplo 52: 5-(5-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona

20 El producto indicado en el título se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 5-fluor-1-benzotiofen-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 291-293°C

25 ESTUDIO FARMACOLÓGICO

Ejemplo A: Estudio de la actividad receptora GABA_A

30 Los compuestos se ensayan en células HEK-293 (*Human Embryonic Kidney* - riñón de embrión humano) que expresan de manera estable la subunidad α_5 del receptor humano GABA_A y las subunidades beta2 (corta) y gamma2 (larga). Las células se mantienen en presencia de una selección de tres antibióticos - neomicina, zeocina y puromicina - en un medio Dulbecco (DMEM) que contiene un 10% (v/v) de suero fetal bovino. La víspera del experimento, las células se disponen en placas de 96 pocillos (densidad 50.000 células/pocillo). A continuación, las células se preincuban durante 40 minutos con los compuestos a ensayar y se tratan con GABA. El potencial de membrana se controla mediante un marcador FMP azul (Molecular Devices) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las respuestas se registran durante 120 segundos en un lector de placas FlexStation3 (Molecular Devices, EEUU). Los valores IC₅₀ de los compuestos ensayados se determinan mediante ajuste de curva obtenido por regresión no lineal utilizando el *software* SoftMax Pro (Molecular Devices, EEUU).

	alfa5 IC ₅₀ [nM]
Ejemplo 5	430
Ejemplo 6	130
Ejemplo 9	250
Ejemplo 21	200
Ejemplo 31	500
Ejemplo 32	172
Ejemplo 36	100
Ejemplo 40	227

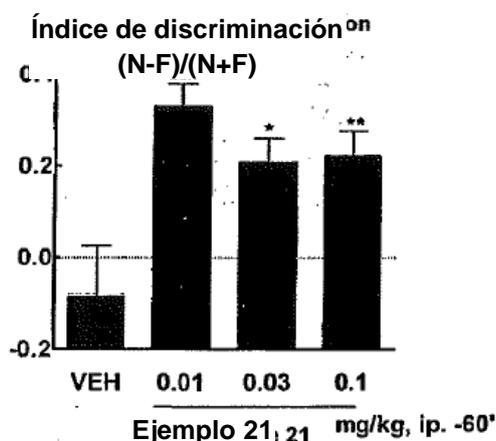
Así, los compuestos de la invención demuestran una excelente afinidad y son selectivos en relación con el receptor alfa5.

Ejemplo B: Ensayo de reconocimiento de nuevos objetos con ratones

Este ensayo mide la memoria de trabajo no espacial en roedores. Se basa en la tendencia natural del animal a pasar más tiempo explorando un objeto nuevo que un objeto familiar. La voluntad de explorar un objeto nuevo demuestra una utilización de la memoria de aprendizaje y de reconocimiento.

5 El día 0 (fase de familiarización), ratones macho NMRI se introducen durante 2,5 minutos en una caja negra de PVC (32 x 45 x 27 cm) sin ningún objeto. El primer día, los ratones pueden explorar libremente durante 3 minutos dos objetos idénticos (fase de adquisición). El segundo día, uno de los objetos se sustituye por uno nuevo y se cronometra la duración de la exploración de cada objeto durante un período de 4 minutos (fase de retención). El tratamiento previo mediante los compuestos de la invención se realiza vía i.p. el día de la fase de adquisición. La duración de la exploración se mide con el software TSE System (TSE System GmbH, Bad Homburg, Alemania).

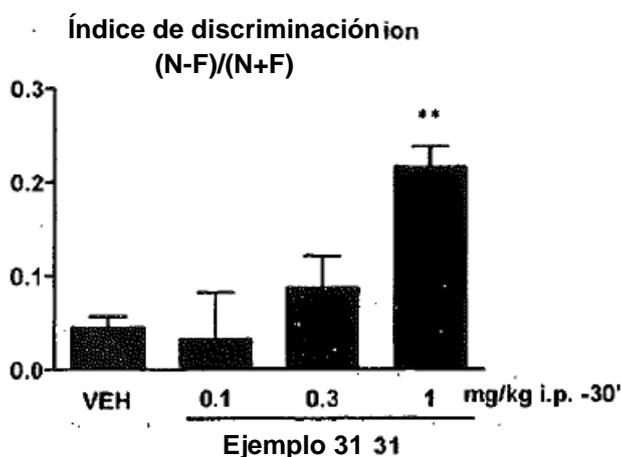
10 *Resultados:*



Efecto procognitivo del compuesto del Ejemplo 21 en el modelo de reconocimiento de objetos por ratones después de la administración i.p. (aprox. en el pico de concentración). Valores medios ± E.E.M. (n = 20-22/grupo); prueba de Dunnett después de ANOVA (*: p < 0,05, **: p < 0,01, ***: p < 0,001). Índice de discriminación:

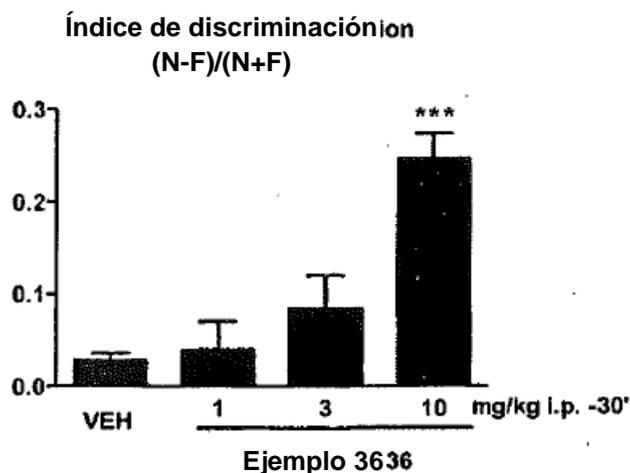
15

$$DI = \frac{\text{Duración de exploración objeto nuevo (s)} - \text{Duración exploración objeto familiar (s)}}{\text{Duración exploración objeto nuevo (s)} + \text{Duración exploración objeto familiar (s)}}$$



Efecto procognitivo del compuesto del Ejemplo 31 en el modelo de reconocimiento de objetos por ratones después de la administración i.p. (aprox. en el pico de concentración). Valores medios ± E.E.M. (n = 12/grupo); prueba de Dunnett después de ANOVA (**: p < 0,01).

20



Efecto procognitivo del compuesto del Ejemplo 36 en el modelo de reconocimiento de objetos por ratones después de la administración i.p. (aprox. en el pico de concentración).

Valores medios \pm E.E.M. (n = 12/grupo); prueba de Dunnett después de ANOVA (***: p < 0,001).

Los resultados indican que los compuestos de la invención demuestran un efecto procognitivo en el modelo de reconocimiento de objetos por ratones. En particular, el compuesto del Ejemplo 21 presenta un efecto procognitivo significativo a dosis de 0,01, 0,03 y 0,1 mg/kg i.p. Además, el compuesto del Ejemplo 31 presenta un efecto procognitivo significativo a dosis de 1 mg/kg, i.p., y el compuesto del Ejemplo 36 presenta un efecto procognitivo significativo a dosis de 10 mg/kg, i.p.

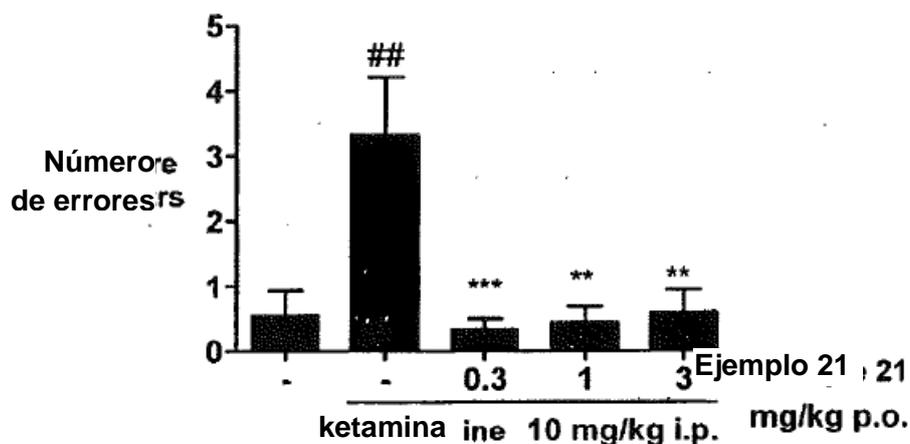
Ejemplo C: Prueba del laberinto radial con ratas

Esta prueba es muy utilizada para evaluar la memoria de trabajo y referencial en los roedores. El equipo consiste en una pequeña plataforma central octogonal de la que salen ocho pasillos diferentes separados de forma equidistante. Al final de cada pasillo hay alimento, que no es visible desde la plataforma central. Durante el experimento, todos los pasillos contienen una recompensa y el animal ha de visitar cada uno de los pasillos una sola vez. Cada visita adicional se considera como un error.

El primer día del experimento, las ratas son privadas de alimento durante 24 horas. El aprendizaje comienza al día siguiente. Las ratas son colocadas en la plataforma central del laberinto, en el que los ocho pasillos están provistos de alimento. Los animales tienen libertad para comer el alimento de los ocho pasillos. Si una rata no ha consumido la totalidad del alimento al cabo de 20 minutos, es retirada del laberinto.

Los experimentos continúan una vez al día hasta que los animales llegan al objetivo fijado: obtener una cantidad total de errores (TE) (es decir, cualquier visita adicional a un pasillo) inferior a 3. Estos animales serán incluidos en la continuación del estudio. El último día, las ratas seleccionadas son tratadas p.o. con ketamina (10 mg/kg i.p.) coadministrada bien con un vehículo, bien con un compuesto de la invención. Las pruebas comienzan 120 minutos después de la administración. Cada una dura un máximo de 5 minutos.

Resultados:



5 **Reducción del déficit de memoria de trabajo inducido por ketamina mediante el compuesto del Ejemplo 21 en ratas después de la administración p.o.** Valores medios \pm E.E.M. (n = 9-10); prueba de Mann-Whitney U (## p < 0,01, control frente a control tratado con vehículo); prueba de Dunn después de ANOVA Kruskal-Wallis (** p < 0,01, *** p < 0,001 frente a control tratado con ketamina).

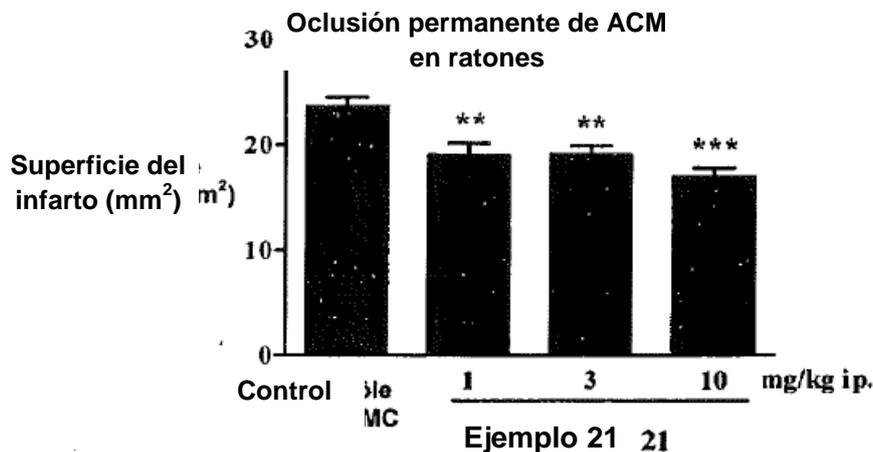
10 Los resultados indican que los compuestos de la invención demuestran una mejoría significativa de la memoria de los animales sometidos a prueba. En particular, el compuesto del Ejemplo 21 invierte significativamente el déficit de memoria referencial inducido por ketamina de forma dependiente de la dosis (de 0,3 a 3 mg/kg p.o.).

Ejemplo D: Oclusión de la arteria cerebral media (ACM) en ratones

15 En este ensayo se produce una isquemia cerebral focal permanente por electrocoagulación de la ACM izquierda (según el método de Welsh SA y col., *J. Neurochem.* 1987, 49, 846-851). Ratones NMRI macho se anestesian con 2,2,2-tribromoetanol (500 mg/kg i.p., 20 ml/kg). Se practica una incisión en la región temporo-parietal izquierda de la cabeza entre la órbita y la oreja. A continuación se realiza una incisión en el músculo temporal y éste se repliega para dejar expuesto el cráneo. Luego se taladra un pequeño orificio de trepanación en la parte lateral exterior del cráneo, justo al nivel de la ACM, para a continuación ocluir el tronco de la ACM por electrocoagulación.

20 Los compuestos de la invención se administran vía i.p. 30 minutos después de la oclusión de la ACM. Dos días más tarde, los animales son sometidos a anestesia profunda con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p., 10 ml/kg) administrado por perfusión a través del corazón con una solución de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio 4%. Finalmente, los animales son decapitados y los cerebros se retiran y disponen durante al menos 24 horas en una solución salada que contiene un 8% de formalina. La medición de la superficie necrosada se determina por medio de un sistema de análisis de imagen (DigiCell para Windows 4.0).

25 Resultados:



Efectos neuroprotectores del compuesto del Ejemplo 21 en el modelo de oclusión permanente de la ACM en ratones después de la administración i.p. Valores medios \pm E.E.M. (n = 6-8/grupo); prueba de Dunn después de ANOVA (** p < 0,01, *** p < 0,001 frente a control); MCV: 0,4% metilcelulosa.

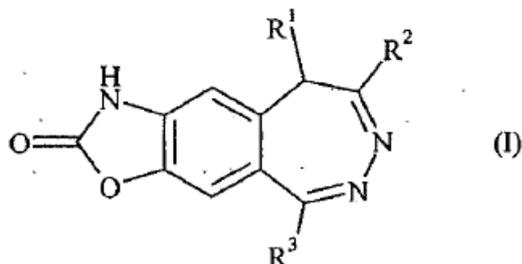
- 5 Los resultados indican que los compuestos de la invención muestran un efecto neuroprotector significativo. En particular, el compuesto del Ejemplo 21 inhibe significativamente los daños cerebrales a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg i.p. en el modelo de oclusión de la ACM en ratones.

Ejemplo E: Composición farmacéutica

10	Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 10 mg de 5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona (Ejemplo 21)	10 g
	Hidroxiopropilcelulosa	2 g
	Almidón de trigo	10 g
	Lactosa	100 g
15	Estearato de magnesio	3 g
	Talco	3 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



5 donde

- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;
- R² representa un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado;
- R³ representa un grupo arilo o heteroarilo;

10 sus isómeros de posición, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, sus solvatos, sus complejos y sus aductos.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ representa un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R² representa un grupo metilo.

15 4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R³ representa un grupo heteroarilo.

20 5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R³ representa un grupo aromático bicíclico que incluye de 1 a 3 heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo alquilcarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo alcóxicarbonilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados; o un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados.

25 6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R³ representa un grupo benzotienilo o quinolinilo, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

30 7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R³ representa un grupo 1-benzotienilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

35 8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R³ representa un grupo 1-benzotien-2-ilo, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

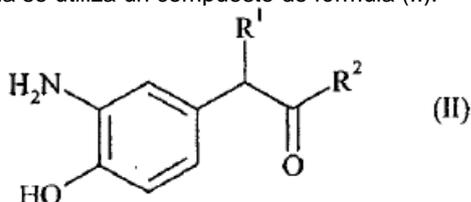
9. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R³ representa un grupo 1-benzotien-2-ilo, eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo o un grupo metilo.

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

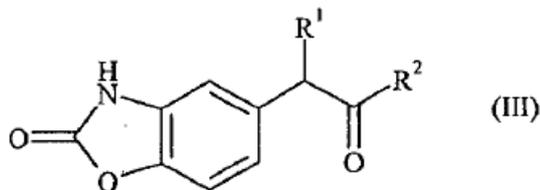
- 5-(4-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 8-metil-5-(6-quinolinil)-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 5-(1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona;

- 5-(5-cloro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]- benzodiazepin-2-ona;
- 5-[3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 8-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 5-(6-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 5-(7-fluor-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-2-ona.

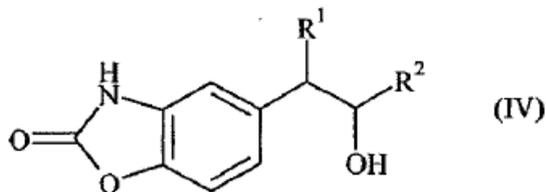
- 5
11. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (II):



- 10 donde R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I),
- compuesto de fórmula (II), en forma libre o salificada, que a continuación se somete a una reacción de ciclación en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol para obtener el compuesto de fórmula (III):



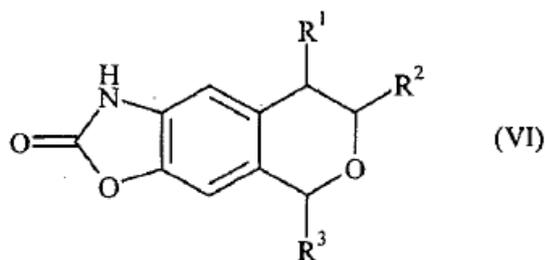
- 15 en la que R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I),
- que se somete a reacción con un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula (IV):



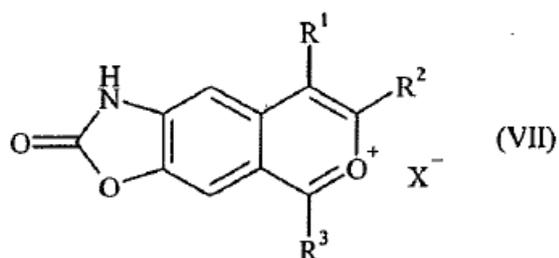
- en la que R¹ y R² tienen los significados definidos en la fórmula (I),
- que a continuación se somete a la acción del compuesto de fórmula (V):



- 20 en la que R³ tiene el significado definido en la fórmula (I),
- para obtener el compuesto de fórmula (VI):



- 25 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la fórmula (I),
- el cual a continuación se somete a la acción de un agente oxidante, seguida de la formación de una sal, para obtener el compuesto de fórmula (VII):

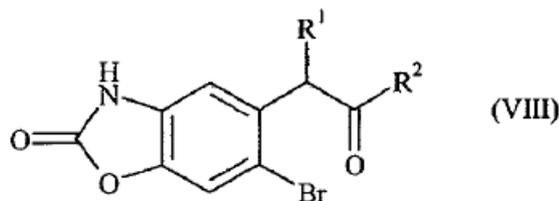


en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la fórmula (I) y X representa un contraión tal como ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

que se somete a continuación a la acción de hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (I),

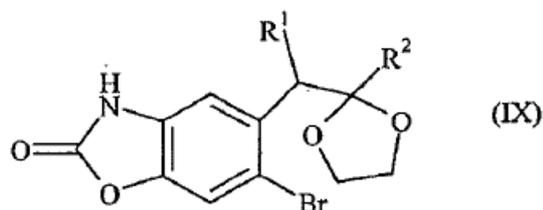
5 compuesto de fórmula (I) que se puede purificar a continuación de acuerdo con técnicas clásicas de separación, que se transforma, si así se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que eventualmente se separan los isómeros, si existen, de acuerdo con técnicas clásicas de separación.

10 **12.** 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 (VIII):



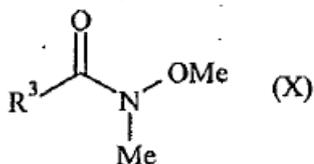
en la que R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos,

que se somete a una etapa de protección del grupo carbonilo para obtener el compuesto de fórmula (IX):



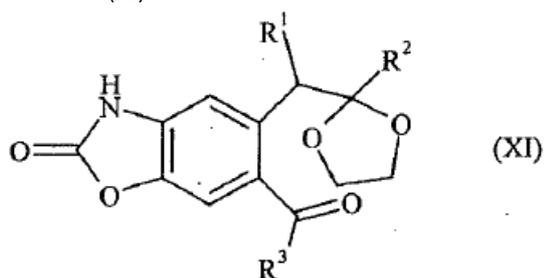
15 en la que R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos,

que a continuación se somete a la acción del compuesto de fórmula (X):



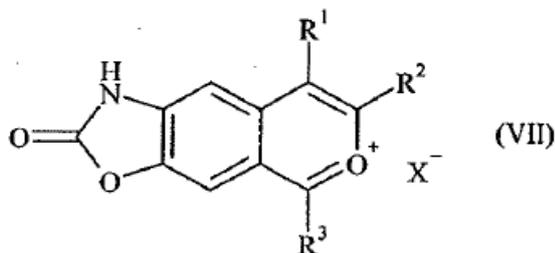
en la que R^3 tiene el significado definido en la fórmula (I),

para obtener el compuesto de fórmula (XI):



20 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la fórmula (I),

el cual se somete a continuación a una reacción de ciclación para obtener el compuesto de fórmula (VII):



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la fórmula (I) y X representa un contraión tal como ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

- 5 que se somete a continuación a la acción de hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (I),
- compuesto de fórmula (I) que se puede purificar a continuación de acuerdo con técnicas clásicas de separación, que se transforma, si así se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que eventualmente se separan los isómeros, si existen, de acuerdo con técnicas clásicas de separación.
- 10 **13.** Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
- 14.** Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 13, útiles para el tratamiento o la prevención de la
- 15 esquizofrenia, la depresión unipolar, la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, enfermedades del espectro autista, síndrome de Down, síndrome de X frágil, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por estrés posttraumático, trastornos bipolares, secuelas de accidentes vasculares cerebrales y secuelas de traumatismos cerebrales, raquídeos o medulares.
- 15.** Utilización de los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la
- 20 fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, la depresión unipolar, la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, enfermedades del espectro autista, síndrome de Down, síndrome de X frágil, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por estrés posttraumático, trastornos bipolares, secuelas de accidentes vasculares cerebrales y secuelas de
- 25 traumatismos cerebrales, raquídeos o medulares.
- 16.** Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, útiles para el tratamiento o la
- 30 prevención de la esquizofrenia, la depresión unipolar, la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, las enfermedades del espectro autista, el síndrome de Down, el síndrome de X frágil, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por estrés posttraumático, trastornos bipolares, secuelas de accidentes vasculares cerebrales y secuelas de traumatismos cerebrales, raquídeos o medulares.