

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 054**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2008 PCT/US2008/006271**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2008 WO08143963**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2008 E 08767737 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2154970**

54 Título: **Amidas disustituidas para mejorar las respuestas sinápticas glutamatérgicas**

30 Prioridad:

**17.05.2007 US 930633 P**

**02.07.2007 US 958069 P**

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

**01.03.2018**

73 Titular/es:

**RESPIRERX PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
126 Valley Road, Suite C  
Glen Rock, NJ 07452, US**

72 Inventor/es:

**STREET, LESLIE;  
MUELLER, RUDOLF y  
LEE, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 657 054 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

Amidas disustituidas para mejorar las respuestas sinápticas glutamatérgicas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas para uso en la prevención y  
tratamiento de insuficiencia cerebral, incluyendo mejora del funcionamiento receptor en las sinapsis en redes  
neuronales cerebrales responsables de diversos comportamientos. Estas redes cerebrales están implicadas en  
funciones básicas como respiración, en funciones más complejas tales como la memoria y cognición. Los  
desequilibrios en las actividades neuronales entre diferentes regiones cerebrales pueden dar lugar a una serie de  
10 trastornos, que incluyen trastornos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen alteración de la memoria, enfermedad  
de Parkinson, esquizofrenia, déficit de atención y trastornos afectivos o del las de ánimo, depresión respiratoria y en  
trastornos en los que está implicada una deficiencia de los factores neurotróficos. En un aspecto en particular, la  
invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de las afecciones de este tipo, y procedimientos para el  
uso de estos compuestos para un tratamiento de este tipo.

**Antecedentes de la invención**

15 La liberación de glutamato en las sinapsis en muchos sitios en el prosencéfalo de mamífero estimula dos clases de  
receptores de glutamato ionotrópicos inactivos. Estas clases normalmente se denominan receptores AMPA y ácido  
N-metil-D-aspartico (NMDA). Los receptores AMPA median una corriente postsináptica excitatoria rápida  
independiente del voltaje (el EPSC rápido), mientras que los receptores NMDA generan una corriente excitatoria  
lenta dependiente del voltaje. Los estudios realizados en segmentos de hipocampo o corteza, indican que el EPSC  
20 rápido mediado por receptores AMPA es generalmente el componente dominante en muy gran medida en la mayoría  
de las sinapsis glutamatérgicas, y la activación de los receptores AMPA normalmente es un requisito previo para la  
activación de los receptores NMDA.

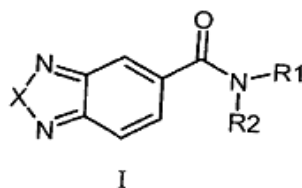
Los receptores AMPA se expresan en todo el sistema nervioso central. Estos receptores se encuentran en altas  
concentraciones en las capas superficiales del neocórtex, en cada una de las principales zonas sinápticas del  
25 hipocampo, y en el complejo estriado, como informaron Monaghan y col., en Brain Research 324: 160-164 (1984).  
Los estudios en animales y seres humanos indican que estas estructuras organizan complejos procesos perceptivo-  
motores y proporcionan los sustratos para comportamientos de orden superior. Por lo tanto, los receptores AMPA  
median la transmisión en aquellas redes cerebrales responsables de una serie de actividades cognitivas. Además,  
los receptores AMPA se expresan en regiones cerebrales que regulan el impulso inspiratorio responsable del control  
30 de la respiración (Paarmann y col., Journal of Neurochemistry, 74: 1335-1345 (2000).

Por las razones presentadas anteriormente, los fármacos que modulan y por lo tanto mejoran el funcionamiento de  
los receptores AMPA podrían tener beneficios significativos para el rendimiento intelectual, así como la inversión de  
la depresión respiratoria inducida por agentes farmacológicos tales como opioides y opiáceos, o por otros medios.  
Los fármacos de este tipo también podría facilitar la codificación de la memoria. Los estudios experimentales, tales  
35 como los presentados por Arai y Lynch, Brain Research 598: 173-184 (1992), indican que el aumento del tamaño de  
la respuesta o respuestas sináptica(s) mediada(s) por receptores AMPA mejora la inducción de la potenciación a  
largo plazo (LTP). La LTP es un aumento estable de la fuerza de los contactos sinápticos que sigue a la actividad  
fisiológica repetitiva de un tipo que se sabe que se produce en el cerebro durante el aprendizaje.

Los compuestos que mejoran el funcionamiento del subtipo AMPA de receptores de glutamato facilitan la inducción  
de LTP y la adquisición de tareas aprendidas tal como se mide mediante una serie de paradigmas. Véase, por  
ejemplo, Granger y col., Synapse 15: 326-329 (1993); Staubli y col., PNAS 91: 777-781 (1994); Arai y col., Brain  
Res. 638: 343-346 (1994); Staubli y col., PNAS 91: 11158-11162 (1994); Shors y col., Neurosci. Let. 186: 153-156  
(1995); Larson y col., J. Neurosci. 15: 8023-8030 (1995); Granger y col., Synapse 22: 332-337 (1996); Arai y col.,  
JPET 278: 627- 638 (1996); Lynch y col., Internat. Clin. Psychopharm. 11: 13-19 (1996); Lynch y col., Exp. Neurology  
45 145: 89-92 (1997); Ingvar y col., Exp. Neurology 146: 553-559 (1997); Hampson, y col., J. Neurosci. 18: 2748-2763  
(1998); Porrino y col., PLoS Biol 3 (9): 1-14 (2006) y Lynch y Rogers, documento de Patente de Estados Unidos  
N.º 5.747.492. Existe un considerable cuerpo de evidencia que muestra que la LTP es el sustrato de la memoria. Por  
ejemplo, los compuestos que bloquean la LTP interfieren con la formación de la memoria en animales, y ciertos  
fármacos que interrumpen el aprendizaje en seres humanos antagonizan la estabilización de la LTP, de acuerdo con  
50 lo presentado por del Cerro y Lynch, Neuroscience 49: 1-6 (1992). El aprendizaje de una tarea sencilla induce la LTP  
en el hipocampo que ocluye la LTP generada por estimulación de alta frecuencia (Whitlock y col., Science 313:  
1093-1097 (2006)) y con un mecanismo que mantiene la LTP sostiene la memoria espacial (Pastalkova, y col.,  
Science 313: 1141-1144 (2006)). En el campo del aprendizaje es de importancia significativa el hallazgo de que los  
tratamientos *in vivo* con un modulador positivo del receptor de glutamato de tipo AMPA restablece la estabilización  
55 de la LTP dendrítica basal en animales de mediana edad (Rex, y col., J. Neurophysiol. 96: 677-685 (2006)).

Los fármacos que mejoran el funcionamiento de los receptores AMPA pueden invertir de forma eficaz la depresión  
respiratoria inducida por opioides y barbitúricos sin invertir la respuesta analgésica (Ren y col., American Journal of  
Respiratory and Critical Care Medicine, 174: 1384-1391 (2006). Por lo tanto, estos fármacos pueden ser útiles para

- prevenir o invertir la depresión respiratoria inducida por opioides y para aliviar otras formas de depresión respiratoria, incluyendo el uso de sedantes y apnea del sueño. La transmisión sináptica excitatoria proporciona una vía principal por la cual los factores neurotróficos aumentan dentro de regiones cerebrales específicas. Como tal, se ha encontrado que la potenciación de la función de receptores AMPA por moduladores aumenta los niveles de neurotrofinas, en particular el factor neurotrófico obtenido a partir del cerebro, o BDNF. Véase, por ejemplo, Lauterborn, y col., J. Neurosci. 20: 8-21 (2000); Gall, y col., documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.030.968; Lauterborn, y col., JPET 307: 297-305 (2003); y Mackowiak, y col., Neuropharmacology\_ 43: 1-10 (2002). Otros estudios han relacionado los niveles de BDNF con una serie de trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson, el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD), autismo, Síndrome del cromosoma X Frágil y Síndrome de Rett (RTT). Véase, por ejemplo, O'Neill, y col., Eur. J. Pharmacol. 486: 163-174 (2004); Kent, y col., Mol. Psychiatry 10: 939-943 (2005); Riikonen, y col., J. Child Neurol. 18: 693-697 (2003) y Chang, y col., Neuron 49: 341-348 (2006). Por lo tanto, los potenciadores de receptores AMPA pueden ser útiles para el tratamiento de estas, así como de otras, enfermedades neurológicas que son el resultado de un desequilibrio glutamatérgico o un déficit de factores neurotróficos.
- Un prototipo para un compuesto que facilita selectivamente los receptores AMPA ha sido descrito por Ito y col., J. Physiol. 424: 533 - 543 (1990). Estos autores encontraron que el fármaco nootrópico aniracetam (N-anisoil-2-pirrolidinona) aumenta las corrientes mediadas por receptores AMPA cerebrales expresados en oocitos de *Xenopus* sin influir en las respuestas de los receptores ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), ácido kaínico (KA), o NMDA. También se demostró que la infusión de aniracetam en porciones de hipocampo aumenta sustancialmente el tamaño de los potenciales sinápticos rápidos sin alterar las propiedades de la membrana en reposo. Desde entonces se ha confirmado que el aniracetam mejora las respuestas sinápticas en varios sitios en el hipocampo, y que no tiene ningún efecto en los potenciales mediados por receptores NMDA (Staubli y col., Psychobiology 18: 377-381 (1990) y Xiao y col., Hippocampus 1: 373-380 (1991)).
- Se ha encontrado que el de aniracetam tiene un comienzo y un lavado extremadamente rápidos, y se puede aplicar repetidamente sin aparentes efectos duraderos, que son características deseables para los fármacos de comportamiento adecuado. Sin embargo el aniracetam presenta varias desventajas. La administración periférica de aniracetam probablemente no influye en los receptores cerebrales. El fármaco solo funciona a altos niveles (aproximadamente 1000  $\mu$ M), y aproximadamente un 80 % del fármaco se convierte en anisoil-GABA después de la administración periférica en seres humanos (Guenzi y Zanetti, J. Chromatogr. 530: 397-406 (1990)). Se ha encontrado que el metabolito, anisoil-GABA, tiene menos actividad que el aniracetam. Además de estos problemas, el aniracetam tiene efectos supuestos en una plétora de otros neurotransmisores y dianas enzimáticas en el cerebro, lo que hace que el mecanismo de cualquier efecto terapéutico del fármaco reivindicado sea incierto. Véase, por ejemplo, Himori, y col., Pharmacology Biochemistry and Behavior 47: 219-225 (1994); Pizzi y col., J. Neurochem. 61: 683-689 (1993); Nakamura y Shirane, Eur. J. Pharmacol. 380: 81-89 (1999); Spignoli y Pepeu, Pharmacol. Biochem. Behav. 27: 491-495 (1987); Hall y Von Voigtlander, Neuropharmacology 26: 1573-1579 (1987); e Yoshimoto y col., J. Pharmacobiodyn. 10: 730-735 (1987).
- Se ha descrito una clase de compuestos potenciadores de receptores AMPA que no presenta la baja potencia y la característica de inestabilidad inherente del aniracetam (Lynch y Rogers, documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.747.492). Estos compuestos, denominados "Ampakinas"<sup>R</sup>, pueden ser benzamidas sustituidas que incluyen, por ejemplo, 6-(piperidin-1-ilcarbonil)quinoxalina (CX516; Ampalex<sup>R</sup>). Por lo general, son químicamente más estables que el aniracetam y presentan una biodisponibilidad mejor. CX516 es activo en ensayos en animales usados para detectar fármacos eficaces para el tratamiento de trastornos de memoria, esquizofrenia, y depresión. En tres ensayos clínicos separados, CX516 mostró evidencias de eficacia en la mejora de diversas formas de memoria humana (Lynch y col., Internat. Clin. Psychopharm. 11: 13-19 (1996); Lynch y col., Exp. Neurology 145: 89-92 (1997); Ingvar y col., Exp. Neurology 146: 553-559 (1997)).
- Se ha descubierto que otra clase de Ampakinas, las benzoxazinas, tienen una actividad muy elevada en modelos *in vitro* e *in vivo* para evaluar la probabilidad de producir una mejora de la cognición (Rogers y Lynch, documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.736.543). Las benzoxazinas sustituidas son análogos de benzamida rígidos con diferentes propiedades de modulación del receptor de la benzamida flexible, CX516.
- Se ha encontrado que algunos compuestos de benzoxadiazol 2,1,3 sustituidos son de forma significativa y sorprendente más potentes en modelos animales de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), esquizofrenia y cognición que los compuestos desvelados anteriormente en los documentos US 2002/0055508 y US 2002/0099050. Esta nueva clase de amidas *N,N*-disustituidas (I) presenta una actividad significativa para mejorar las respuestas sinápticas glutamatérgicas mediadas por AMPA.



### **Sumario de la Invención**

La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención incluye, en un aspecto, un compuesto como se muestra con la estructura I, y como se describe en la Sección II de la Descripción Detallada, que sigue a continuación. Se ha encontrado que la administración de los compuestos de esta clase aumenta las respuestas sinápticas glutamatérgicas mediadas por AMPA y mejora de forma significativa el comportamiento de los proveedores en el ensayo de locomoción estimulada con d-anfetamina. Este ensayo de comportamiento ha demostrado ser útil para evaluar la eficacia de los fármacos neurolépticos para el tratamiento de esquizofrenia y ADHD. Los compuestos son significativa y sorprendentemente más potentes que los compuestos descritos anteriormente para aumentar las respuestas sinápticas glutamatérgicas *in vivo*. Esta actividad se traduce en compuestos farmacéuticos y procedimientos de uso correspondientes, que incluyen procedimientos de tratamiento, que usan concentraciones de los presentes compuestos significativamente menores en comparación con las composiciones de la técnica anterior. Además, los compuestos dentro de la presente invención demuestran propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con los compuestos descritos anteriormente y tienen una buena biodisponibilidad oral.

La capacidad de los compuestos de la invención para aumentar las respuestas mediadas por receptores AMPA hace que los compuestos sean útiles para una variedad de fines. Estos incluyen facilitar el aprendizaje de comportamientos que dependen de los receptores de glutamato, tratar afecciones en las que los receptores AMPA, o sinapsis que usan estos receptores, presentan una reducción de sus números o eficacia, y potencial la actividad sináptica excitatoria para restablecer un desequilibrio entre las subregiones cerebrales o aumentar los niveles de factores neurotróficos.

También se describe un procedimiento para el tratamiento de un sujeto mamífero que padece una afección hipoglutamatérgica, o de una deficiencia del número o potencia de las sinapsis excitatorias, o del número de receptores AMPA, de modo que la memoria u otras funciones cognitivas se ven alteradas. Las afecciones de este tipo también pueden producir un desequilibrio cortical/estriado, que conduce a esquizofrenia o comportamiento esquizofrénico.

También se describe un procedimiento para reducir o inhibir la depresión respiratoria en un sujeto que tiene depresión respiratoria, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, siendo la cantidad suficiente para reducir o inhibir la depresión respiratoria. El sujeto puede ser un ser humano, o un mamífero. También se describe un procedimiento para reducir o inhibir la depresión respiratoria que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención en combinación con un analgésico opioide; los ejemplos de los opiáceos de este tipo incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo y fentanilo.

También se describe un procedimiento para reducir o inhibir los trastornos del sueño relacionados con la respiración o apnea del sueño en un sujeto que tiene apnea del sueño, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, siendo la cantidad suficiente para reducir o inhibir el trastorno del sueño relacionado con la respiración.

De acuerdo con los procedimientos, un sujeto de este tipo se trata con una cantidad eficaz de un compuesto como se muestra en la estructura I, y se describe en la Sección II de la Descripción Detallada, a continuación, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estos y otros objetos y características de la invención llegarán a ser más completamente evidentes cuando la siguiente descripción detallada de la invención se lea en conjunto con las figuras adjuntas.

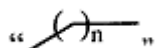
### **Descripción detallada de la invención**

#### **I. Definiciones**

Los términos que siguen a continuación tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo. Otros términos que no se definen de forma específica en el presente documento que se usan para describir la presente invención tienen el mismo significado dado a esos términos dentro del contexto de su uso por los expertos en la materia.

El término "alquilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a un radical monovalente totalmente saturado que contiene carbono e hidrógeno, y que puede tener una cadena lineal, ramificada o cíclica. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, n-heptilo, isopropilo, 2-metilpropilo.

El símbolo



se usa para describir un grupo alquileo en el que la unión entre las dos líneas representa un grupo metileno (CH<sub>2</sub>) y n es un número entero de 0 a 7. El número entero de n = 0 se usa para indicar que el grupo metileno no existe.

5 El término "cicloalquilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a un radical monovalente totalmente saturado que contiene hasta 8 carbonos e hidrógeno en un anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término cicloalquilo, cuando se usa en el contexto, también puede hacer referencia a un grupo cicloalquilo que contiene un grupo B heteroatómico (heterociclo).

10 El término "bicicloalquilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a un radical monovalente totalmente saturado que contiene hasta 10 carbonos e hidrógeno en un anillo bicíclico. Los ejemplos de grupos bicicloalquilo son biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.3]nonilo y biciclo[3.2.1]octilo.

15 El término "azabicicloalquilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a un radical monovalente totalmente saturado que contiene hasta 10 carbonos e hidrógeno y 1 átomo de nitrógeno en un anillo bicíclico. Los ejemplos de grupos azabicicloalquilo incluyen 1-azabiciclo[2.2.2]octilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octilo, 1-azabiciclo[2.2.1]heptilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptilo y 1-azabiciclo[3.2.1]octilo.

El término "alqueno" se usa en el presente documento para hacer referencia a un radical monovalente que contiene carbono e hidrógeno que contiene uno o dos sitios de insaturación, y que puede ser una cadena lineal, ramificada o cíclica. Los ejemplos de grupos alqueno son etenilo, n-butenilo, n-heptenilo, isopropenilo, ciclopentenilo, ciclopenteniletilo y ciclohexenilo.

20 El término "sustituido" por referencia a grupos "alquilo sustituido" (incluyendo grupos cicloalquilo y bicicloalquilo), grupos "alqueno sustituido" y grupos "alquino sustituido", entre otros grupos sustituidos relacionados (por ejemplo, carboxialquilo, sulfonilalquilo), se refiere a uno o más grupos funcionales (que contienen de 1-8 átomos de carbono, 1-7 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-7 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 3-8 átomos de carbono, etc. dependiendo del sustituyente) que se usan como un sustituto para H, tal como alquilo que contiene de 1-8 átomos de carbono incluyendo cicloalquilo que contiene de 3-7 átomos de carbono, arilo, arilo sustituido, acilo, halógeno (es decir, halo alquilo, por ejemplo, CF<sub>3</sub>), amido, tioamido ciano, nitro, alquino, azido, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquilo y dialquil-amino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxamido, tio, tioéteres, hidrocarburos cíclicos tanto saturados como insaturados, heterociclos y similares, o como se describe de otro modo en el presente documento (véase el término "sustituido" en lo sucesivo en el presente documento).

35 El término "arilo" se refiere a un radical aromático monovalente sustituido o no sustituido que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). Otros ejemplos incluyen grupos con anillos aromáticos heterocíclicos que tienen uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo, tales como oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, piridilo, tienilo e indolilo. Por lo tanto, el término "arilo" incluye el término "heteroarilo" de modo que tales términos se usan en el contexto.

40 El término "sustituido" como se usa en la expresión "arilo sustituido, aromático sustituido, heteroarilo sustituido, o heteroaromático sustituido", en el presente documento significa que uno o más sustituyentes pueden estar presentes, siendo dichos sustituyentes seleccionados entre átomos y grupos, que cuando están presentes, no evitan que el compuesto funcione como un agente potenciador de la función de los receptores AMPA. Los ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo aromático o heteroaromático sustituido incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo, halógeno, ciano, nitro, amido (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), tioamido (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), azido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) y dialquil amino, acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), ariloxi, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), carboxamido, tio, tioéteres (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), hidrocarburos cíclicos (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) tanto saturados como insaturados, heterociclos (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y similares. Se indica que cada uno de los sustituyentes desvelados en el presente documento puede estar sustituido por sí mismo.

50 "Heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un anillo carbocíclico en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido con uno o más heteroátomos (hasta 6 átomos, hasta 4 átomos, 1, 2 o 3 átomos) tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2-pirrolidinona, δ-valerolactama, δ-valerolactona y 2-cetopiperazina.

55 La expresión "heterociclo sustituido" se refiere a un heterociclo tal como se ha descrito que contiene uno o más grupos funcionales tales como alquilo inferior, acilo, arilo, halógeno, amido, tioamido, azido, hidroxilo, alcoxi,

alcoxialquilo, amino, alquilo y dialquil-amino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxamido, tio, tioéteres, hidrocarburos cíclicos tanto saturados como insaturados, heterociclos y similares, como se describe de otro modo en el presente documento.

5 El término "compuesto" se usa en el presente documento para hacer referencia a cualquier compuesto químico específico desvelado en el presente documento. Dentro de su uso en el contexto, el término generalmente se refiere a un solo compuesto, pero en ciertos casos también puede hacer referencia a estereoisómeros e/o isómeros ópticos (incluyendo compuestos enantiopuros, compuestos enantioméricamente enriquecidos y mezclas racémicas) de los compuestos desvelados.

10 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula I seleccionado que se usa dentro del contexto de su uso pretendido para producir un resultado pretendido, por ejemplo, para aumentar la respuesta sináptica glutamatérgica aumentando la actividad de los receptores AMPA. La cantidad precisa usada variará dependiendo del compuesto en particular seleccionado y su uso pretendido, la edad y peso del sujeto, vía de administración, etc., incluyendo la duración de su uso, pero también se puede determinar fácilmente mediante experimentación de rutina. En el caso del tratamiento de una afección o patología, una cantidad eficaz es la cantidad  
15 que se usa para tratar de manera eficaz la afección o patología en particular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o excipiente que no es inaceptablemente tóxico para el sujeto al que se le administra. Los excipientes farmacéuticamente aceptables los describen con detalle E.W. Martin, en "Remington's Pharmaceutical Sciences".

20 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de amina, tales como los que se contemplan en la presente invención, es una sal de amonio que tiene como contraión un anión inorgánico tal como cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, sulfito, nitrato, nitrito, fosfato, similares, o un anión orgánico tal como acetato, malonato, piruvato, propionato, fumarato, cinnamato, tosilato, y similares.

25 El término "paciente" o "sujeto" se usa a través de la memoria descriptiva para describir un animal, generalmente un animal mamífero, incluyendo un ser humano, al que se le proporciona tratamiento o uso con los compuestos o composiciones de acuerdo con la presente invención. Para tratamiento o uso con/o las afecciones o patologías que son específicas para un animal específico (especialmente, por ejemplo, un sujeto o paciente humano), el término paciente o sujeto se refiere a ese animal en particular.

30 La expresión "problemas motores sensoriales" se usa para describir un problema que surge en un paciente o sujeto a partir de la incapacidad para integrar la información externa obtenida a partir de los cinco sentidos conocidos de un modo tal como para dirigir las respuestas fisiológicas que implican movimiento y acción.

35 La expresión "tarea cognitiva" o "función cognitiva" se usa para describir un esfuerzo o proceso de un paciente o sujeto que implica pensamiento o conocimiento. Las diversas funciones de las cortezas de asociación de los lóbulos parietal, temporal y frontal, que representan aproximadamente un 75 % de todo el tejido cerebral humano, son responsables de gran parte del procesamiento de la información que se produce entre la entrada sensorial y la producción motora. Las diversas funciones de las cortezas de asociación a menudo se denominan cognición, que significa literalmente el proceso por el cual llegamos a conocer el mundo. Asistir de forma selectiva a un estímulo particular, reconocer e identificar estas características de estímulo pertinentes y planificar y experimentar la respuesta son algunos de los procesos o habilidades mediadas por el cerebro humano que están relacionadas con la cognición.

40 La expresión "red cerebral" se usa para describir diferentes regiones anatómicas del cerebro que se comunican entre sí a través de la actividad sináptica de las células neuronales.

La expresión "receptor AMPA" se refiere a un agregado de proteínas encontrado en algunas membranas, que permite que los iones positivos atraviesen la membrana como respuesta a la unión de glutamato o AMPA (ácido DL- $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), pero no NMDA.

45 La expresión "sinapsis excitatoria" se usa para describir una unión célula-célula en la que la liberación de un mensajero químico por parte de una célula provoca la despolarización de la membrana externa de la otra célula. Una sinapsis excitatoria describe una neurona postsináptica que tiene un potencial de inversión que es más positivo que el potencial umbral y, en consecuencia, en una sinapsis de este tipo, un neurotransmisor aumenta la probabilidad de que se produzca un potencial postsináptico excitatorio (una neurona se activará produciendo potencial de acción).  
50 Los potenciales de inversión y los potenciales de umbral determinan la excitación e inhibición postsináptica. Si el potencial de inversión para un potencial postsináptico ("PSP") es más positivo que el umbral del potencial de acción, el efecto de un transmisor es excitatorio y produce un potencial postsináptico excitatorio ("EPSP") y la activación de un potencial de acción por la neurona. Si el potencial de inversión para un potencial postsináptico es más negativo que el umbral del potencial de acción, el transmisor es inhibitorio y puede generar potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSP), lo que reduce la probabilidad de que una sinapsis active un potencial de acción. La regla general para la acción postsináptica es: si el potencial de inversión es más positivo que el umbral, aparece excitación; la inhibición se produce si el potencial de inversión es más negativo que el umbral. Véase, por ejemplo, Capítulo 7, NEUROSCIENCE, editado por Dale Purves, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA 1997.  
55

La expresión "tarea motora" se usa para describir un esfuerzo realizado por un paciente o sujeto que implica movimiento o acción.

La expresión "tarea perceptual" se usa para describir un acto de un paciente o sujeto en el que se dedica atención a las entradas sensoriales.

- 5 La expresión "respuesta sináptica" se usa para describir reacciones biofísicas en una célula como consecuencia de la liberación de mensajeros químicos por otra célula con la que está en contacto cercano.

La expresión "afección hipoglutamatérgica" se usa para describir un estado o afección en el que la transmisión mediada por glutamato (o aminoácidos excitatorios relacionados) se reduce a niveles inferiores a los normales. La transmisión consiste en la liberación de glutamato, la unión a receptores postsinápticos y la apertura de canales integrales para esos receptores. El punto final de la afección hipoglutamatérgica es una reducción de la corriente excitatoria post sináptica. Puede surgir a partir de cualquiera de las tres fases de transmisión indicadas anteriormente. Las afecciones o patologías que se consideran afecciones hipoglutamatérgicas y que se pueden tratar usando los compuestos, composiciones y procedimientos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, pérdida de memoria, demencia, depresión, trastornos de atención, disfunción sexual, trastornos del movimiento, incluyendo la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia o comportamiento esquizofrénico, trastornos de memoria y aprendizaje, incluyendo los trastornos que surgen a partir del envejecimiento, traumatismos, apoplejía y trastornos neurodegenerativos, tales como los asociados con estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, enfermedad de Alzheimer y envejecimiento, depresión respiratoria y apnea del sueño. Estas afecciones son fácilmente reconocidas y diagnosticadas por los expertos en la materia.

20 La expresión "desequilibrio córtico-estriado" se usa para describir un estado en el que el equilibrio de las actividades neuronales en la corteza interconectada y el complejo estriado subyacente se desvía de lo que se encuentra normalmente. La 'actividad' se puede evaluar mediante técnicas de grabación eléctrica o biología molecular. El desequilibrio se puede establecer aplicando estas medidas a las dos estructuras o mediante criterios funcionales (conductuales o fisiológicos).

25 La expresión "trastorno afectivo" o "trastorno del estado de ánimo" describe la afección cuando la tristeza o euforia se ve superada en gran medida y continúa más allá del impacto esperado de un suceso vital estresante, o surge de manera endógena. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno efectivo" incluye todos los tipos de trastornos del estado de ánimo como se describe, por ejemplo, en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición (DSM IV), páginas 317-391.

30 El término "esquizofrenia" se usa para describir una afección que es un tipo común de psicosis, que se caracteriza por un trastorno en los procesos de pensamiento, tales como delirios y alucinaciones, y una amplia pérdida del interés del individuo hacia otras personas y el mundo exterior, y la inversión de esto en sí mismo. En la actualidad la esquizofrenia se considera un grupo de trastornos mentales en lugar de una sola entidad, y se hace una distinción entre esquizofrenias reactivas y de proceso. Como se usa en el presente documento, el término esquizofrenia o 35 "esquizofrénico" incluye todos los tipos de esquizofrenia, incluyendo esquizofrenia ambulatoria, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia hebefrénica, esquizofrenia latente, esquizofrenia de procesos, esquizofrenia pseudoneurótica, esquizofrenia reactiva, esquizofrenia simple y trastornos psicóticos relacionados que son similares a la esquizofrenia, pero que necesariamente se diagnostican como esquizofrenia *per se*. La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se pueden diagnosticar siguiendo las directrices establecidas, por ejemplo, en Diagnostic and 40 Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición (DSM IV) Secciones 293.81, 293.82, 295.10, 295.20, 295.30, 295.40, 295.60, 295.70, 295.90, 297.1, 297.3, 298.8.

La expresión "función cerebral" se usa para describir las tareas combinadas de percepción, integración, filtración y respuesta a estímulos externos y procesos motivacionales internos.

45 El término "alterado" se usa para describir una función que funciona en un nivel que es inferior al normal. Las funciones alteradas se pueden ver significativamente afectadas de un modo tal que una función apenas se realiza, es prácticamente inexistente o está trabajando de una manera significativamente menor de lo normal. Las funciones alteradas también pueden ser subóptimas. La gravedad de la alteración de la función variará de paciente a paciente y la afección a tratar.

50 La expresión "depresión respiratoria", como se usa en el presente documento, se refiere a una diversidad de afecciones caracterizadas por reducción de la frecuencia respiratoria e impulso inspiratorio a las neuronas motoras craneales y espinales. De forma específica, la depresión respiratoria se refiere a afecciones en las que la red neuronal medular asociada con la actividad que genera el ritmo respiratorio no responde a niveles acumulados de PCO<sub>2</sub> (o niveles decrecientes de PO<sub>2</sub>) en la sangre y posteriormente bajo estímulos de las neuronas motoras que controlan la musculatura pulmonar.

55 La expresión "apnea del sueño", como se usa en el presente documento, se refiere a trastornos del sueño relacionados con la respiración de los cuales hay dos tipos: centrales y obstructivos. La Apnea Central del Sueño se define como una afección neurológica que produce el cese de todos los esfuerzos respiratorios durante el sueño, normalmente con disminuciones de la saturación de oxígeno en sangre, si el centro del tronco cerebral que controla

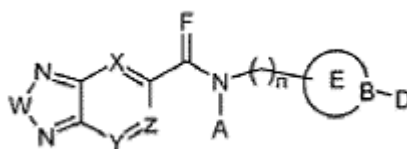
la respiración se apaga, no hay esfuerzo respiratorio ni respiración. La persona se despierta del sueño por un reflejo de respiración automático, por lo que puede terminar durmiendo muy poco. La apnea del sueño obstructiva se caracteriza por pausas repetitivas en la respiración durante el sueño debido a la obstrucción y/o colapso de las vías aéreas aérea superiores y va seguido de un despertar para respirar. El esfuerzo respiratorio continúa durante los episodios de apnea.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado metabólicamente inestable que es farmacológicamente inactivo en la forma precursora pero que se metaboliza rápidamente en plasma humano o animal con respecto a una forma farmacológicamente activa. Los ejemplos de profármacos tal como se usan en el presente documento incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, cuando sea aplicable, derivados de éster de restos que contienen hidroxilo o derivados de amida de restos que contienen amina, tales ésteres o amidas incluyen, pero no se limitan a, los formados a partir de aminoácidos naturales o no naturales sustituidos o sin sustituir.

El término "coadministración" o "terapia de combinación" se usa para describir una terapia en la que al menos dos compuestos activos en cantidades eficaces se usan para tratar una patología o afección como se describe en el presente documento de otra manera al mismo tiempo. Aunque el término coadministración incluye preferentemente la administración de dos compuestos activos al paciente al mismo tiempo, no es necesario que los compuestos se administren al paciente al mismo tiempo, aunque las cantidades eficaces de los compuestos individuales estarán presentes en el paciente al mismo tiempo.

## II. Compuestos de la Presente Invención

La presente invención se dirige, en un aspecto, a compuestos que tienen la propiedad de mejorar la función del receptor AMPA. Se trata de compuestos que tienen la estructura I, que sigue a continuación:



I en la que:

W es oxígeno,  
X, Y y Z son independientemente -CR,

en la que :

R es H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado,

en la que:

R<sup>1</sup> es H, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado,

F = O o S,

A es H, o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, alqueno -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, alquino -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilcicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> arilo o heterociclo, alquilarilo, alquilheterociclo

n = 0;



es un cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un azacicloalquilo -C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, un bicicloalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> un azabicicloalquilo -C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, arilo o un heterociclo;

B es -C=, C-R<sup>a</sup>, O, N, S, C=O, S=O o SO<sub>2</sub>;

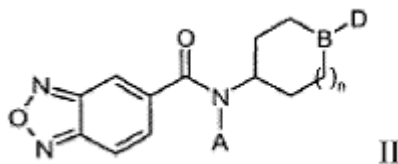
R<sup>a</sup> es H, un halógeno, OH, O-alquilo, ciano, o un grupo alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que opcionalmente, forma un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> con D; y D está ausente cuando B es O, S, S=O, C=O o SO<sub>2</sub>, o si está presente, está unido a B

cuando B es -C=, -C-R<sup>a</sup> o N, y es H, un halógeno, OR<sup>b</sup>, un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, y que opcionalmente, forma un grupo cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> con R<sup>a</sup>, un grupo alqueno -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, un grupo alquino -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, un cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un arilo, un heterociclo, un carboxialquilo -C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un carboxiarilo, un carboxiheteroarilo, un sulfonilalquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un sulfonilarilo o un sulfonilheteroarilo, o cuando B es -C-R<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> y D opcionalmente forman un grupo =N-R<sup>c</sup> o un grupo =N-OR<sup>c</sup> con B, en el que R<sup>c</sup> es H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, y

R<sup>b</sup> es H, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar ramificado o no ramificado, o un grupo acilo -C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; o una sal, solvato, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

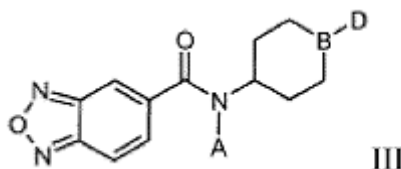


Las realizaciones preferentes incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula π que sigue a continuación:



en la que:

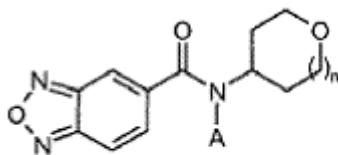
- 5 A es alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, un cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
 n es 0, 1, 2 o 3;  
 B es C-R<sup>a</sup>, O o C=O;  
 R<sup>a</sup> es H, F, -OH o alquilo y  
 D está ausente, es H u OH cuando R<sup>a</sup> es H o alquilo, o es F cuando R<sup>a</sup> es F, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Una realización preferente incluye compuestos de acuerdo con la fórmula III que sigue a continuación:



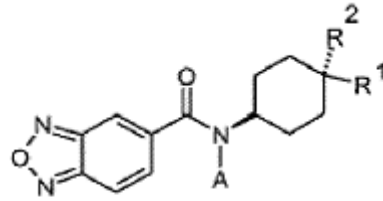
en la que:

- 15 A es un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 B es C-R<sup>a</sup>, O o C=O;  
 R<sup>a</sup> es H, F, -OH o alquilo y  
 D está ausente, es H u OH cuando R<sup>a</sup> es H o alquilo, o es F cuando R<sup>a</sup> es F, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo,

Una realización adicionalmente preferente incluye compuestos de acuerdo con la fórmula IV que sigue a continuación:



- 20 en la que:
- A es un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 n es 0, 1 o 2, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Una realización adicionalmente preferente incluye compuestos de acuerdo con la fórmula V que sigue a continuación:

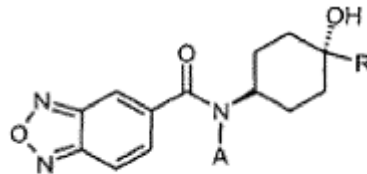


V

en la que:

- 5 A es un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>1</sup> es H, F, o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 R<sup>2</sup> es H, F, CN, un heterociclo u OR<sup>3</sup>,  
 R<sup>3</sup> es H, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido o sin sustituir, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicionalmente preferente incluye compuestos de acuerdo con la fórmula VI que sigue a continuación:



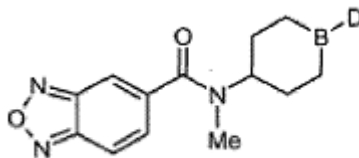
VI

10

en la que:

- A es un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R es H, o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización aún más preferente incluye compuestos de acuerdo con la fórmula VII que sigue a continuación:



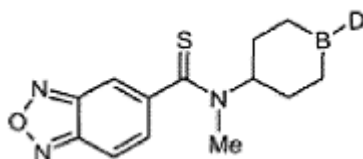
VII

15

en la que:

- 20 B es C-R<sup>a</sup>, O o C=O;  
 R<sup>a</sup> es H, F, -OH o alquilo y  
 D está ausente, es H u OH cuando R<sup>a</sup> es H o alquilo, o es F cuando R<sup>a</sup> es F, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización aún más preferente se incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula que VIII sigue a continuación:



VIII

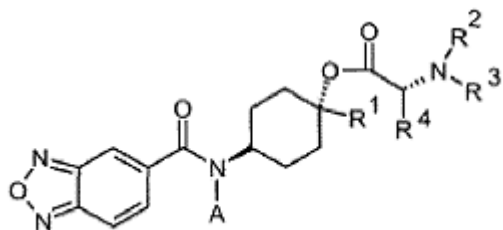
en la que:

B es C-R<sup>a</sup>, O o C=O;

R<sup>a</sup> es H, F, -OH o alquilo y

- 5 D está ausente, es H u OH cuando R<sup>a</sup> es H o alquilo, o es F cuando R<sup>a</sup> es F, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización aún más preferente incluye compuestos de acuerdo con la fórmula IX que sigue a continuación:



IX

en la que:

- 10 A es un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>1</sup> es H, o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 R<sup>2</sup> es H, o a alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>3</sup> es H, o a alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>4</sup> es H, o a alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmulas I - IX seleccionados entre:

- N-Cicloheptil-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-(4,4-Dimetilciclohexil)-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Metil-N-espiro[2,5]oct-6-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Ciclohexil-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 20 N-Ciclopentil-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Ciclobutil-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Ciclohexil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Ciclopentil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Ciclobutil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 25 N-(cis-4-Cianociclohexil)-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-(trans-4-Cianociclohexil)-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Metil-N-tetrahidro-2H-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-D3-Metil-N-tetrahidro-2H-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 30 N-(Tetrahidro-2H-piran-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Metil-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Etil-N-tetrahidro-2H-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Ciclohexil-N-etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-(Ciclohexilmetil)-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 35 N-Bencil-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Metil-N-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Metil-N-piridin-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Metil-N-fenil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 N-Ciclopropil-N-tetrahidro-2H-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 40 N-Tetrahidro-2H-piran-4-il-N-(2,2,2-trifluoroetil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
 4-[[[2.1.3]-benzoxadiazol-5-ilcarbonil](metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- Clorhidrato de *N*-metil-*N*-piperidin-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N* (1-Acetilpiperidin-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
5 *N*-(1-Formilpiperidin-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-[2, 1, 3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-[1-oxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(4-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
10 *N*-[4-(Hidroxiimino)ciclohexil]-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-[4-(Metoxiimino)ciclohexil]-*N*-metil-[2, 1, 3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4,4-Difluorociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4-fluorociclohex-3-en-1-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4-*trans*-Hidroxiciclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
15 *N*-(*trans*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*cis*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-Hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*cis*-4-Hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-Hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
20 *N*-(*cis*-4-Hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-Hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*cis*-4-Etinil-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*cis*-4-But-3-en--il-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-But-3-en-1-il-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
25 *N*-(4-*trans*-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4-*trans*-Hidroxiciclohexil)-*N*-D<sub>3</sub>-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-Metoxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-Metoxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbotioamida  
*N*-(4-*cis*-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
30 *N*-Metil-*N*-[*trans*-4-(2*H*-tetrazol-2-il)ciclohexil]-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-Azidociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-Aminociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*cis*-3-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-3-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
35 *N*-Metil-*N*-(3-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(3,3-difluorociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(2-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(2-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(2,2-difluorociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
40 *N*-(2-Hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(2-oxotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(2-oxotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(2-Hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
Clorhidrato de *N,N*-dimetil glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo  
Clorhidrato de L-alaninato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo  
45 *N*-(*R*)-tetrahidrofuran-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(*R*)-tetrahidrofurano-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
Clorhidrato de glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo  
*N*-2-(4-Morfolinil)etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
Clorhidrato de *N*-metil-*N*-2-(4-morfolinil)etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
50 *N*-Metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbotioamida  
Clorhidrato de L-valinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo  
Clorhidrato de *N,N*-dimetil glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-Benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]-1-metilciclohexilo  
*N*-Metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
Clorhidrato de glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-Benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]-1-metilciclohexilo

### 55 III. Síntesis

La síntesis de los compuestos de la invención se realiza preferentemente con el siguiente Esquema. También se pueden usar síntesis alternativas que por analogía subyacen a la metodología que existe en la técnica.

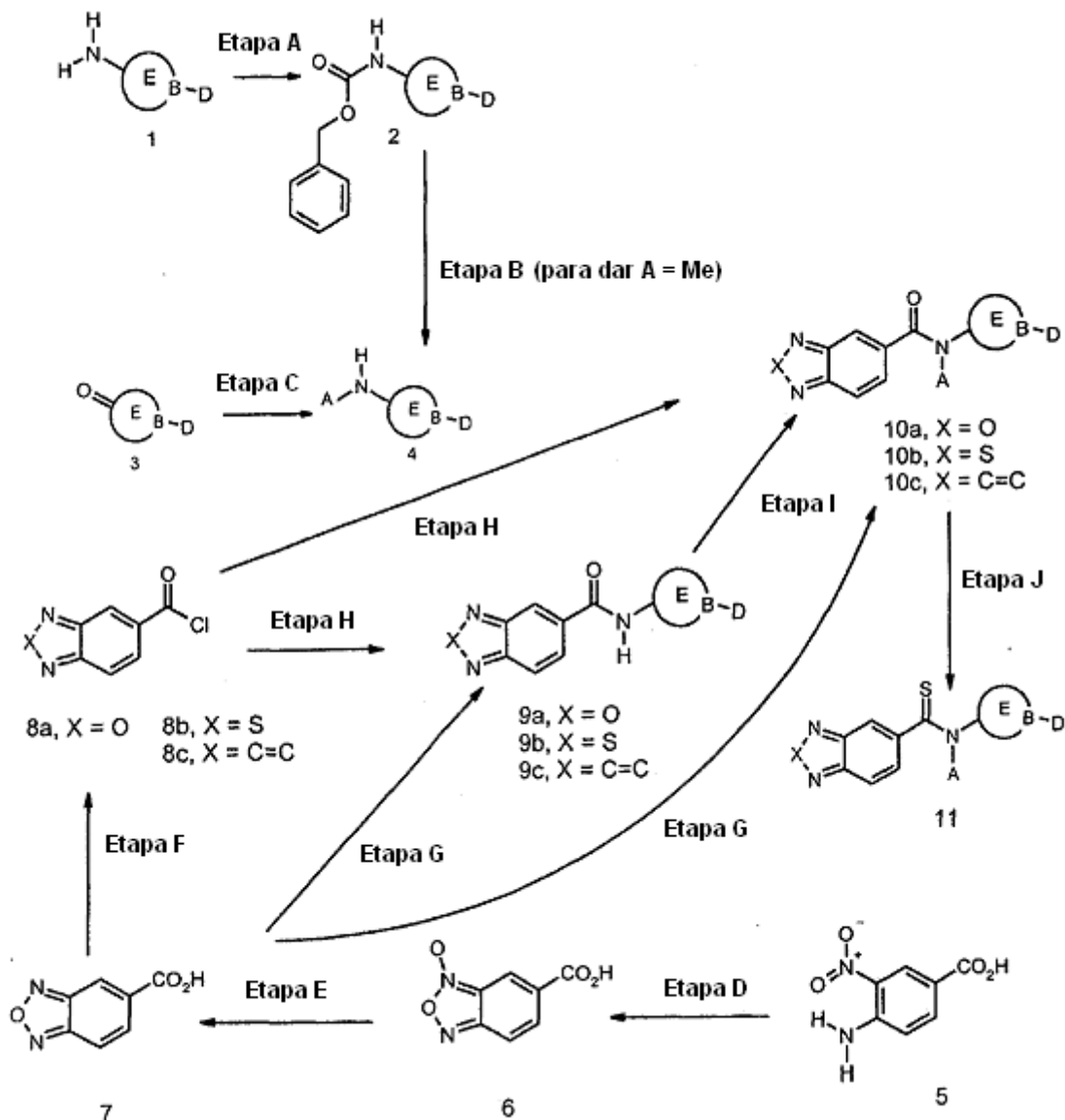
- En el Esquema, las Etapas A y B, usadas para producir las *N*-metilaminas 4 (A = Me) se realizan usando condiciones convencionales, por ejemplo, las aminas 1 se disuelven en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo diclorometano, se añade una base (por ejemplo, NEt<sub>3</sub> o NaHCO<sub>3</sub> en agua) y a continuación se añade una solución de cloruro de benciloxycarbonilo (Cbz-Cl) en un disolvente orgánico por ejemplo diclorometano, que da como resultado la formación de los carbamatos de bencilo 2 (etapa A). A continuación los carbamatos 2 se reducen por ejemplo con hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>) en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo que

tetrahidrofurano (THF) para dar las aminas 4 (A = Me, Etapa B). Como alternativa, las aminas 4 se pueden preparar por aminación reductora de las cetonas 3 en presencia de una amina (ANH<sub>2</sub>), usando condiciones convencionales, por ejemplo Pd/C en un disolvente apropiado por ejemplo etanol, como se muestra en la Etapa C. El cloruro de ácido 8a se sintetiza partiendo de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico 5, oxidándolo en primer lugar usando hipoclorito sódico en etanol en presencia de hidróxido potásico para dar el compuesto intermedio 6 (Etapa D) y a continuación reduciendo 6 con fosfito de trietilo (P(OEt)<sub>3</sub>) en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, para dar ácido benzofurazano carboxílico 7 como se muestra en la Etapa E. El ácido carboxílico 7 se transformó en el cloruro de ácido 8a en la Etapa F mediante calentamiento a reflujo con cloruro de tionilo en tolueno. El ácido benzofurazano carboxílico 7 se puede transformar en las amidas 9a y 10a usando las aminas 1 y 4, respectivamente, usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales por ejemplo 1-metil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBT), dimetilaminopiridina (DMAP) y trietilamina en un disolvente adecuado por ejemplo diclorometano Etapa G). Como alternativa, el cloruro de ácido 8a se puede transformar en las amidas 9a y 10a usando condiciones de acoplamiento convencionales con las aminas 1 y 4, respectivamente, en presencia de una base por ejemplo trietilamina en diclorometano como disolvente, o hidrogenocarbonato sódico acuoso en agua y diclorometano (Etapa H). Las amidas de benzotiadiazol 9b y 10b se preparan a partir del benzotiadiazol cloruro de ácido 8b disponible en el mercado usando usando condiciones de acoplamiento convencionales con las aminas 1 y 4, respectivamente, en presencia de una base por ejemplo trietilamina en diclorometano como disolvente, o hidrogenocarbonato sódico acuoso en agua y diclorometano (Etapa H). El cloruro del ácido quinoxalina-6-carboxílico 8c se prepara por condensación del ácido 3,4-diaminobenzoico disponible en el mercado con glicoxal seguido de calentamiento a reflujo con cloruro de tionilo y una cantidad catalítica de DMF en tolueno usando procedimientos convencionales. 8c se convirtió en las amidas 9c y 10c por reacción de acoplamiento con las aminas 1 y 4 usando los procedimientos convencionales descritos anteriormente (Etapa H). Como alternativa, las amidas 10a-c se pueden preparar a partir de las amidas 9a-c por desprotonación con una base adecuada por ejemplo hidruro sódico en un disolvente por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF) seguido de tratamiento con un agente de alquilación (RX) para producir 10a-c (Etapa I). Las tioamidas 11 se pueden preparar a partir de las amidas 10 usando procedimientos convencionales, por ejemplo, haciendo reaccionar a 10 con pentóxido de fósforo en un disolvente adecuado por ejemplo tolueno (Etapa J).

#### IV. Procedimiento de Tratamiento

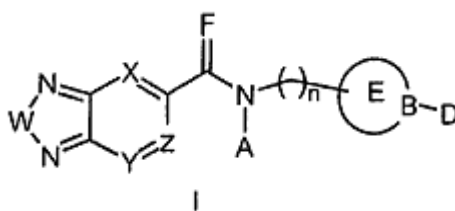
Se describió un procedimiento para tratar a un sujeto mamífero que padece una afección hipoglutamatérgica, o deficiencias del número o potencia de las sinapsis excitatorias o del número de receptores AMPA. En un sujeto de este tipo, la memoria u otras funciones cognitivas se pueden ver alteradas, o se puede producir un desequilibrio cortical/estriado, que conduce a pérdida de memoria, demencia, depresión, trastornos de atención, disfunción sexual, trastornos del movimiento, esquizofrenia o comportamiento esquizofrénico. Los trastornos de memoria y trastornos de aprendizaje, que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen los trastornos que resultan de, por ejemplo, envejecimiento, traumatismos, apoplejía y trastornos neurodegenerativos. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, los asociados con estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, enfermedad de Alzheimer, y envejecimiento. Estas afecciones se reconocen fácilmente y las diagnostica alguien con una experiencia habitual en la materia y se tratan mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

Esquema



También se desvela un procedimiento para reducir o inhibir la depresión respiratoria en un sujeto que tiene una afección de este tipo, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, siendo la cantidad suficiente para reducir o inhibir la depresión respiratoria. También se desvela un procedimiento para reducir o inhibir la depresión respiratoria que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención en combinación con un opiáceo; los ejemplos de los opiáceos de este tipo incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo y fentanilo. También se desvela un procedimiento para reducir o inhibir los trastornos del sueño relacionados con la respiración o apnea del sueño en un sujeto que tiene apnea del sueño, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, siendo la cantidad suficiente para reducir o inhibir el trastorno del sueño relacionado con la respiración.

El procedimiento de tratamiento comprende administrar al sujeto con necesidad de tratamiento, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I que sigue a continuación:



en la que:

W es oxígeno,

X, Y y Z cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -CR,

5 en la que:

R es H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado,

en la que:

R<sup>1</sup> es H, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado,

F=O o S

10 A es H, o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, alquenilo -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, alquinilo -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, alquenilo -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alilcicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heterociclo, alquilarilo, alquilheterociclo  
n = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;



15 es un cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un azacicloalquilo -C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, un bicicloalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, un azabicicloalquilo -C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, o un heterociclo;

B es -C=, C-R<sup>a</sup>, O, N, S, C=O, S=O o SO<sub>2</sub>;

20 R<sup>a</sup> es H, un halógeno, OH, O-alquilo, ciano, o un grupo alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y que opcionalmente, forma un grupo cicloalquilo con D; y D está ausente cuando B es O, S, C=O, S=O o SO<sub>2</sub>, o si está presente, está unido a B cuando B es -C=, C-R<sup>a</sup> o N, y es H, un halógeno, OR<sup>b</sup>, un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, y que opcionalmente, forma un grupo cicloalquilo con R<sup>a</sup>, a alquenilo -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, a alquinilo -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, un cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, an arilo, un heterociclo, un carboxialquilo -C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un carboxiarilo, un carboxiheteroarilo, un sulfonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un sulfonilarilo, o un sulfonilheteroarilo, o cuando B es -C-R<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> y D opcionalmente forman un grupo =N-R<sup>c</sup> o un grupo =N-OR<sup>c</sup> con B, en los que R<sup>c</sup> es H o grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>; y

25 R<sup>b</sup> es H, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar ramificado o no ramificado, o un grupo acilo -C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; o una sal, solvato, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un vehículo, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 El procedimiento de tratamiento comprende administrar al sujeto con necesidad de tratamiento, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, una cantidad eficaz de un compuesto que tiene las Fórmulas II-IX como se ha definido previamente.

35 Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan un aumento de la biodisponibilidad en la mayoría de los casos debido, al menos en parte, a un aumento de la farmacocinética presentada por los presentes compuestos. Por consiguiente, los presentes compuestos se pueden formular de manera favorable en composiciones farmacéuticas en una diversidad de formas de clasificación, y en particular, formas de dosificación oral.

40 Como se ha indicado anteriormente, el tratamiento de un sujeto es útil para aumentar la actividad de los receptores AMPA, y por lo tanto se puede usar para facilitar el aprendizaje de los comportamientos que dependen de los receptores AMPA, y para tratar afecciones, tales como alteración de la memoria, en la que los receptores AMPA, o sinapsis que usan estos receptores, presentan una reducción de los números o eficacia. El procedimiento también es útil para aumentar la actividad sináptica excitatoria para restablecer un desequilibrio entre subregiones cerebrales, lo que se puede manifestar por sí mismo en esquizofrenia o comportamiento esquizofrénico, u otro comportamiento como se ha descrito anteriormente. Se ha encontrado que los compuestos administrados de acuerdo con el procedimiento son más eficaces que los compuestos descritos previamente para aumentar la actividad los receptores AMPA, como se muestra en los ensayos *in vivo* que se describen a continuación.

45

V. Actividad BiológicaA. Aumento de la Función de los Receptores AMPA *In Vivo*

Las respuestas sinápticas mediadas por los receptores AMPA aumentan de acuerdo con el procedimiento de la invención, usando los compuestos que se describen en el presente documento.

- 5 Los efectos electrofisiológicos de los compuestos de la invención se sometieron a ensayo *in vivo* en animales anestesiados de acuerdo con los siguientes procedimientos. Los animales se mantuvieron con anestesia de fenobarbital administrada usando una bomba de jeringa de Hamilton. Los electrodos de estimulación y de registro se insertan en la vía de perforación y el giro dentado del hipocampo, respectivamente. Una vez que se implantan los electrodos, se obtiene una medida inicial estable de respuestas evocadas usando pulsos monofásicos únicos (duración del pulso de 100 [ $\mu$ Js) proporcionados a 3/min al electrodo estimulador. Los EPSP de campo se controlan hasta que se alcanza una medida inicial estable (aproximadamente 20-30 min), tras lo cual una solución del compuesto de ensayo se inyecta por vía intraperitoneal y se registran los potenciales de campo evocados. Los potenciales evocados se registraron durante aproximadamente 2 h después de la administración del fármaco o hasta que la amplitud del campo de EPSP vuelve a la medida inicial. En el último caso, es común que una administración iv también se realice con una dosis apropiada del mismo compuesto de ensayo. Los compuestos de la invención se sometieron ensayo en el ensayo de electrofisiología *in vivo* descrito anteriormente los datos a los compuestos de ensayo representativos se muestran en la columna 1 en la Tabla 1. Los compuestos de la invención son significativamente más activos para aumentar la amplitud de los EPSP de campo en el giro dentado de la rata después de una dosificación i.p. que CX516 (1-(quinoxalin-6-ilcarbonil)piperidina; documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.773.434, documento US2002/0055508) que proporcionaban un aumento de un 9 % de la amplitud de los EPSP de campo a 50 mg/kg por i.p.

Tabla 1

Número del Compuesto Ejemplo	<sup>1</sup> Electrofisiología <i>In vivo</i>	<sup>2</sup> Inhibición de la Locomoción Estimulada por d-Anfetamina
4	17 %	80 %
5	15 %	NT
6	10 %	37 %
11	12 %	NT
12	20 %	66 %
17	12 %	23 %
25	10 % <sup>3</sup>	NT
33	16 % <sup>3</sup>	NT
36	5 % <sup>3</sup>	NT
37	18 %	100 %
40	18 %	84 %
41	18 %	67 %
45	19 %	122 %
51	21 %	100 %
53	17 %	94 %
54	18 % <sup>3</sup>	NT
56	19 %	NT
73	13 %	NT

1. % de aumento de la amplitud de los EPSP de campo en el giro dentado de rata @ 10 mpk por i.p.

2. % de inhibición de locomoción estimulada con d-anfetamina en ratones @ 18 mpk por i.p.

3. Dosificado por vía intravenosa.

NT = No sometido a ensayo

B. Ensayo de Comportamiento: Inhibición de la Locomoción Estimulada con d-Anfetamina

- 25 La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad locomotora estimulada con d-Anfetamina se sometió a ensayo de acuerdo con el siguiente procedimiento. Los ratones CD1 macho, de 25-30 g de peso corporal, se llevaron a la sala experimental y se les permitió al menos 30 minutos de aclimatación. Cada ratón se puso en el recinto de ensayo con una matriz de rayos infrarrojos que controla automáticamente la actividad del animal. Los ratones se habituaron al recinto de ensayo durante 20 minutos y a continuación volvieron a su jaula de alojamiento.
- 30 Los ratones se dosificaron por vía intraperitoneal con el compuesto de ensayo en vehículo apropiado 5 minutos



antes de la inyección de d-Anfetamina (2 mpk). Diez minutos después de la inyección de d-Anfetamina, los ratones se sometieron a ensayo para la actividad locomotora durante un total de 15 minutos. Los datos se recogieron en ordenador y se expresaron como "unidades de movimiento arbitrarias". Todos los datos se analizaron por comparación de los grupos tratados con el compuesto de ensayo con respecto al grupo de control del vehículo. Los datos para los compuestos de ensayo se muestran en la Tabla 1, columna 2. Los datos mostrados son el % de inhibición de la hiperactividad inducida por administración aguda de 2 mg/kg de d-anfetamina en ratones. Los compuestos sometidos a ensayo producían una inhibición estadísticamente significativa de la locomoción estimulada con d-anfetamina.

#### VI. Administración, Dosificaciones, y Formulación

10 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos y el procedimiento de la invención aumentan las respuestas sinápticas glutamatérgicas mediadas por receptores AMPA, y son útiles para el tratamiento de afecciones hipoglutamatérgicas. También son útiles para el tratamiento de afecciones tales como alteración de la memoria u otras funciones cognitivas, producidas por una deficiencia del número o potencia de las sinapsis excitatorias, o del número de receptores AMPA. También se pueden usar en el tratamiento de esquizofrenia o comportamiento esquizofrénico que resultan de un desequilibrio cortical/estriado, y para facilitar el aprendizaje de comportamientos que dependen de los receptores AMPA.

15 En sujetos tratados con los presentes compuestos, las composiciones farmacéuticas y procedimientos, la memoria u otras funciones cognitivas se pueden ver alteradas, o se puede producir un desequilibrio cortical/estriado, que conduce a pérdida de memoria, demencia, depresión, trastornos de atención, disfunción sexual, trastornos del movimiento, esquizofrenia o comportamiento esquizofrénico. Los trastornos de memoria y trastornos de aprendizaje, que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen los trastornos que resultan de, por ejemplo, envejecimiento, traumatismos, apoplejía y trastornos neurodegenerativos. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, los asociados con estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, enfermedad de Alzheimer, y envejecimiento. Estas afecciones se reconocen fácilmente y las diagnostica alguien con una experiencia habitual en la materia y se tratan mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

20 Generalmente, las dosificaciones y vías de administración del compuesto se determinarán de acuerdo con el tamaño y estado del sujeto, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Los niveles de dosis usados pueden variar ampliamente, y los pueden determinar fácilmente las personas con experiencia en la materia. Por lo general, se usa en cantidades en el intervalo de miligramos a gramos. La composición se puede administrar a un sujeto mediante diversas vías, por ejemplo por vía oral, por vía transdérmica, por vía perineural o por vía parenteral, es decir, mediante inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, o intramuscular, entre otras, incluyendo administración bucal, rectal y transdérmica. Los sujetos contemplados para tratamiento de acuerdo con el procedimiento de la invención son animales, especialmente mamíferos, incluyendo seres humanos, animales de compañía, animales domesticados, animales de laboratorio, y similares.

25 Las formulaciones que contienen los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de sólido, semisólido, polvo liofilizado, o formas de dosificación líquida, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios, cremas, pomadas, lociones, aerosoles, parches o similares, preferentemente en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración sencilla de dosificaciones precisas.

30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención y por lo general incluyen un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y pueden incluir adicionalmente otros agentes medicinales, vehículos, adyuvantes, aditivos y similares. Preferentemente, la composición tendrá de aproximadamente un 0,5 a un 75 % en peso o más de un compuesto o compuestos de la invención, con el resto consistiendo esencialmente en excipientes farmacéuticos adecuados. Para administración oral, los excipientes de este tipo incluyen calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Si se desea, la composición también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, o tampones.

35 Las composiciones líquidas se puede preparar por disolución o dispersión de los compuestos (de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 % en peso o más), y adyuvantes farmacéuticos opcionales, en un vehículo, tal como, por ejemplo, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, glicerol, o etanol, para formar una solución o suspensión. Para uso en preparación líquida oral, la composición se puede preparar en forma de una solución, suspensión, emulsión, o jarabe, que se puede suministrar ya sea en forma líquida o en una forma seca adecuada para hidratación en agua o solución salina normal.

40 Cuando la composición se usa en forma de preparaciones sólidas para administración oral, las preparaciones pueden ser comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas o similares. En una formulación de comprimido, la composición por lo general se formula con aditivos, por ejemplo excipiente tal como una preparación de sacárido o celulosa, un aglutinante tal como pasta de almidón o metil celulosa, una carga, un agente disgregante, y otros aditivos usados por

lo general en la fabricación de preparaciones médicas.

Una composición inyectable para administración parenteral por lo general contendrá el compuesto en una solución i.v. adecuada, tal como solución salina fisiológica estéril. La composición también se puede formular como una suspensión en un lípido o fosfolípido, en una suspensión de liposomas, o en una emulsión acuosa.

- 5 Se conocen procedimientos para preparar formas de dosificación de este tipo o serán evidentes para las personas con experiencia en la materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences (17ª Ed., Mack Pub. Co., 1985). La composición a administrar contendrá una cantidad del compuesto seleccionado en una cantidad farmacéuticamente eficaz para producir un aumento de las corrientes de receptores AMPA en un sujeto.

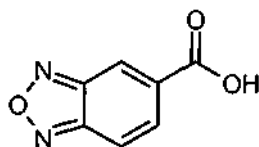
Los siguientes ejemplos ilustran pero no pretenden en modo alguno limitar la invención.

- 10 A menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se proporcionan en grados Celsius. A menos que se indique de otro modo, todos los espectros de RMN son espectros de RMN <sup>1</sup>H y se obtuvieron en deuterocloroformo o DMSO deuterado como disolvente usando tetrametilsilano como patrón interno. Todos los nombres de los compuestos a modo de Ejemplo de acuerdo con la nomenclatura IUPAC tal como se proporcionan con el software informático ChemSketch de ACD Labs.

## 15 I. PROCEDIMIENTOS QUÍMICOS

### COMPUESTO INTERMEDIO 1

#### Ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico

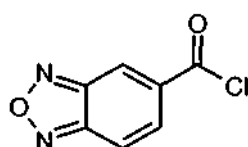


- 20 En un reactor de 3 l equipado con agitación mecánica, condensador de reflujo, termómetro y entrada de nitrógeno, KOH (72,46 g) se disolvió en etanol (250 ml) y agua (250 ml). Se añadió ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (100 g) se añadió y la suspensión de color naranja se calentó a 65-70 °C en 30 minutos. La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos y se enfrió a 0 °C ± 65 °C en 30 minutos. Una solución disponible en el mercado (13 % en p/p) de hipoclorito sódico (448,93 g) se añadió gota a gota en 1,5 horas a 0 °C ± 65 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y se controló por TLC (CHCl<sub>3</sub> 100/ acetona 2/ ácido acético 1). Se añadió agua (350 ml) en 15 minutos a 0 °C ± 65 °C para dar una suspensión fina de color amarillo. A continuación la mezcla de reacción se acidificó con una solución de HCl 6 N (239 ml) hasta que se alcanzó 0,5 < pH < 1. Se añadió cloruro sódico (58,44 g) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C ± 65 °C durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 3 x 400 ml de agua y se secó (40 °C, 3 kPa, 12 horas) para producir 83,6 g (rendimiento de un 88,8 %) de *N*-óxido del ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico.
- 30

- 35 En un reactor de 2 l equipado con agitación mecánica, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno, se disolvió *N*-óxido del ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico (80 g) en etanol absoluto (800 ml). A esta solución se añadió fosfito de trietilo (114,05 g) en 10 minutos a 70 °C ± 2 °C. La mezcla resultante se calentó a reflujo (76-78 °C) y se mantuvo durante 2 horas. El control de la reacción por TLC (CHCl<sub>3</sub> 100/ acetona 2/ ácido acético 1) mostraba una reacción completa. El disolvente se retiró al vacío (3 kPa, 40 °C) que proporcionó un aceite de color negro (180 g). Se añadió agua (400 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 y 160 ml). La fase orgánica se extrajo con 850 ml de agua que contenía NaOH (9,5 < pH < 10). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 240 ml). La fase acuosa se acidificó (78 ml de HCl 6 N) a 1 < pH < 2 a 5 °C ± 2 °C que dio como resultado la cristalización del producto de color amarillo, que se retiró por filtración y se secó (40 °C, 3 kPa, 12 horas) para producir 65,56 g (rendimiento de un 90 %) de ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico: p.f. = 160-161 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 13,8 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 0,6 Hz); 7,87 ppm (d, 1H, J = 0,6 Hz).
- 40

### COMPUESTO INTERMEDIO 2

#### Cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo

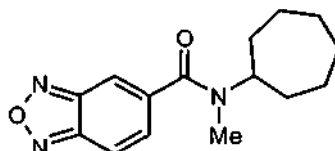


45

En un reactor de 500 ml equipado con agitación mecánica, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno, se suspendió ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico (28 g) en tolueno (245 ml). A esta suspensión se añadió cloruro de tionilo (39,4 g) y DMF (0,35 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo durante 3 horas. Se instaló una columna de paso corto y el tolueno se retiró por destilación (presión atmosférica, 124 ml) para retirar el exceso de reactivo. Después de enfriar, el tolueno restante se retiró por destilación, lo que dio como resultado un aceite pegajoso. Este aceite se destiló (90 °C, 267 Pa) para retirar impurezas y el producto cristalizó después de un periodo de reposo (rendimiento de un 79,8 %), p.f.: 55-58 °C.

### Ejemplo 1

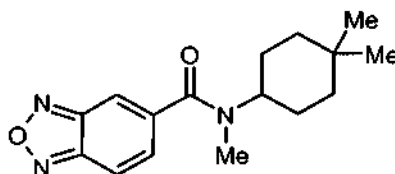
#### *N*-Cicloheptil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



A una solución de cicloheptanona (1,12 g, 10 mmol) en 40 ml de etanol se añadieron una metilamina (2,5 ml de una solución al 33 % en etanol) y 220 mg de Pd sobre C (10 %), y la mezcla se hidrogenó a 345 kPa durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y la mezcla se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. Este material y 1,2 ml de trietilamina se disolvieron en 10 ml de diclorometano y una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (730 mg, 4 mmol) se añadió lentamente. Después de agitar la mezcla durante 2 horas, la fase orgánica se lavó con HCl 1 N y una solución de NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco, después de trituración con éter (405 mg, 37 %). p.f.: 80-81 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámetros) δ 7,93 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,43-7,37 (m, 1H); 4,75-4,60 y 3,70-3,55 (m + m, 1H); 3,01 y 2,87 (s + s, 3H); 2,00-1,20 ppm (m, 12H).

### Ejemplo 2

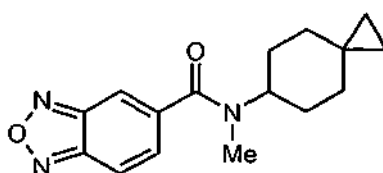
#### *N*-(4,4-Dimetilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



La metilamina, generada por calentamiento de una mezcla de clorhidrato de metilamina (10 g) y gránulos de hidróxido sódico (18 g), se condensó (trampa de hielo seco) en una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (1,0 g, 7,9 mmol) en 40 ml de metanol y 20 ml de THF. Se añadió Pd al 10 % sobre C (400 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración, y la mezcla se concentró al vacío. Este material y la trietilamina (2 ml) se disolvieron en cloroformo (50 ml) y una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (900 mg, 4,9 mmol), en cloroformo (40 ml), se añadió lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, la fase orgánica se lavó con HCl 1 N y una solución de NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío para producir un aceite, que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/acetato de etilo/hexano (10: 20: 70), para dar un sólido de color blanco, después de cristalización en metil-*t*-butil éter (MTBE)/hexano (38 mg). p.f. = 143-5 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámetros) δ 7,91 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,81 (sb, 1H); 7,45-7,36 (m, 1H); 4,52-4,35 y 3,45-3,30 (m + m, 1H); 3,04 y 2,89 (s + s, 3H) y 1,95-0,80 ppm (m, 14H).

### Ejemplo 3

#### *N*-metil-*N*-espiro[2,5]oct-6-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida

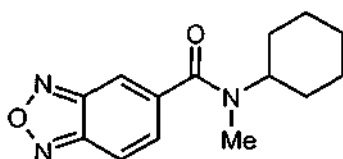


Una solución de espiro[2,5]oct-6-il carbamato de bencilo (1,1 g, 3,85 mmol) en THF (40 ml) se añadió lentamente a

LiAlH<sub>4</sub> (1,0 g) en THF (40 ml), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación la mezcla se enfrió con hielo/agua y se añadió hexano (35 ml), seguido de la adición con cuidado de una solución de hidróxido sódico (1 g) en agua (4 ml). Se añadió Celite, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Una solución de trietilamina (2 ml) en cloroformo (60 ml) se añadió al residuo seguido de una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (704 mg, 6 mmol), en cloroformo (10 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, la fase orgánica se lavó con ácido sulfúrico 1 N y una solución de NaHCO<sub>3</sub> conc., las fases acuosas se volvieron a extraer con cloroformo (100 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se hizo cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (30:70) para dar un sólido de color blanco (410 mg, rendimiento de un 37 %), después de cristalización en diclorometano/MTBE: p.f. = 107-109 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámetros) δ 7,91 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 7,82 (s, 1H); 7,47-7,35 (m, 1H); 4,66-4,50 y 3,55-3,40 (m + m, 1H); 3,05 y 2,91 (s + s, 3H); 2,10-1,55 y 0,99-0,86 (m, 8H) y 0,40-0,20 ppm (m, 4H).

#### Ejemplo 4

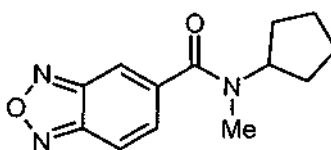
##### *N*-Ciclohexil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



A una solución de ciclohexilamina (4 ml, 17,4 mmol) y trietilamina (3 ml) en 50 ml de diclorometano se añadió lentamente cloroformiato de bencilo (2,4 ml, 17,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se extrajo con HCl 1 N y una solución de NaHCO<sub>3</sub> conc., la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para producir 2,85 g de un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en THF (50 ml), se añadió lentamente a LiAlH<sub>4</sub> (1,09 g) en éter dietílico (50 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. A continuación la mezcla se enfrió con un baño de hielo/agua, se añadió hexano (40 ml), seguido de adición con cuidado de una solución de hidróxido sódico (5 g) en 10 ml de agua. Se añadió Celite y la mezcla se filtró, seguido de concentración al vacío. A una solución del residuo resultante en trietilamina (3 ml) y diclorometano (50 ml) se añadió lentamente cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (1,095 g, 6 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, la fase orgánica se lavó con HCl 1 N y una solución de NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco (1,45 g). El material se cromatografió sobre un gel de sílice eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (4:1) para dar un sólido de color blanco (406 mg, rendimiento de un 26 %). p.f. = 134-5 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 260; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámetros) δ 7,91 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 7,81 (s, 1H); 7,45-7,36 (m, 1H); 4,6-4,45 y 3,5-3,3 (m + m, 3H); 3,01 y 2,87 (s + s, 1H); 1,95-1,00 ppm (m, 10H).

#### Ejemplo 5

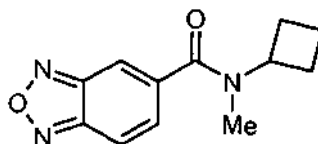
##### *N*-Ciclopentil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de ciclopentanona y cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 2. p.f. = 110-111 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 246; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámetros) δ 7,91 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 7,83 (s, 1H); 7,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 5,1-4,9 y 4,15-3,95 (m + m, 1H); 2,995 (s, 3H); 2,1-1,40 ppm (m, 8H).

#### Ejemplo 6

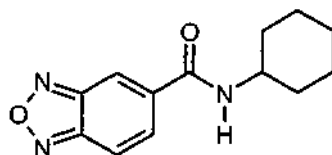
##### *N*-Ciclobutil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de ciclobutilamina y cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 4. p.f. = 51-2 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 232; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámeros) δ 7,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,81 (s, 1H); 7,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 5,1-4,9 y 4,35-4,15 (m + m, 1H); 3,110 (s, 3H); 2,40-1,40 ppm (m, 6H).

## 5 Ejemplo 7

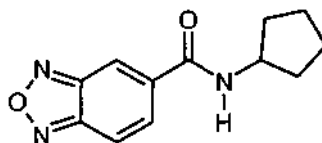
### N-Ciclohexil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



10 A una solución de ciclohexilamina (1 ml) y trietilamina (1,7 ml) en diclorometano (20 ml) se añadió una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (730 mg, 4 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, la fase orgánica se lavó con HCl 1 N y una solución de NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter para dar un sólido de color blanco (265 mg, rendimiento = 27 %). p.f. = 172-173 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,09 ("s", NH, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H) y 2,09-1,18 ppm (m, 10H).

## Ejemplo 8

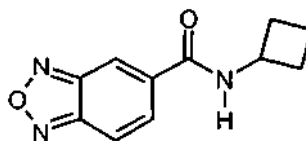
### 15 N-Ciclopentil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Este compuesto se preparó a partir de ciclopentilamina usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7. p.f.: 169-170 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17-8,14 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 9,0 y 0,6 Hz); 7,81 (dd, J = 9,0 y 0,9 Hz, 1H); 6,25 ("s", NH, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H) y 2,16-1,45 ppm (m, 8H).

## 20 Ejemplo 9

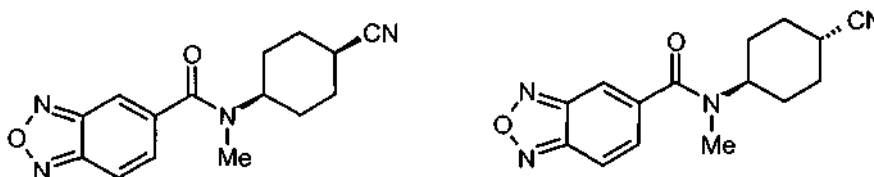
### N-Ciclobutil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó a partir de ciclobutilamina usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7. p.f.: 175-176 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20-8,17 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0 y 0,9 Hz, 1H); 7,82 (dd, J = 9,0 y 0,9 Hz, 1H); 6,46 ("s", NH, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H) y 2,50-1,60 ppm (m, 6H).

## Ejemplo 10 y Ejemplo 11

### N-(cis-4-Cianociclohexil)-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida y N-(trans-4-cianociclohexil)-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



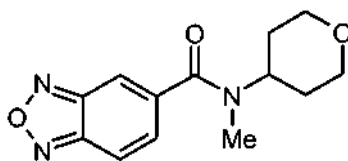
Se disolvieron metil-(4-oxociclohexil)carbamato de *t*-butilo (4,54 g, 20 mmol) e isocianuro de toluenosulfonilmetilo (5,07 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *tert*-butóxido potásico (5,16 g, 46 mmol) lentamente y la mezcla se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre un gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (66:34) para dar 1,43 g de metil-(4-cianociclohexil)carbamato de *tert*-butilo.

Se disolvió metil-(4-cianociclohexil)carbamato de *t*-butilo (710 mg, 3 mmol) en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). El disolvente se evaporó después de 2 horas, el residuo se volvió a disolver en una solución de HCl 4 N (3 ml) en dioxano y el disolvente se evaporó. Se añadieron diclorometano (30 ml) y NEt<sub>3</sub> (2 ml) al residuo seguido de una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (548 mg, 3 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, la fase orgánica se lavó con HCl 1 N y una solución de NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El material se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (1:1) para dar 170 mg de *N*-(*cis*-4-cianociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco y como el isómero menos polar. p.f. = 222-223 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,93 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,85 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,65-4,50 y 3,55-3,40 y 3,15-2,80 (m, 5H) y 2,20-1,30 ppm (m, 8H).

La *N*-(*trans*-4-cianociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida más polar se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de cristalización en éter dietílico (180 mg). p.f. = 180-181 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,83 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,60-4,45 y 3,60-3,40 y 3,05-2,80 (m, 5H) y 2,50-1,40 ppm (m, 8H).

### Ejemplo 12

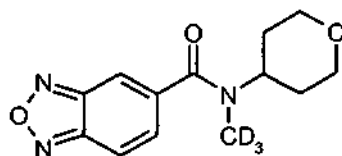
#### *N*-metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Metilamina, generada por calentamiento de una mezcla de clorhidrato de metilamina (10 g) y gránulos de hidróxido sódico (18 g), se condensaron (trampa de hielo seco) en una solución de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (1,0 g, 10 mmol) en metanol (50 ml). Se añadió Pd al 10 % sobre C (350 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 7 horas. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (70 ml) y trietilamina (2 ml) y se añadió lentamente una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (500 mg, 2,73 mmol) en cloroformo (10 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, la fase orgánica se extrajo con 100 ml de agua y ácido sulfúrico (→ pH 2) y la fase acuosa se volvió a extraer con cloroformo (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para dar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo/hexano (75:25) y cloroformo/acetona (85:15) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco después de cristalización en acetato de etilo. p.f. = 160-2 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 262; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámeros) δ 7,93 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,84 (s, 1H); 7,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 4,90-4,70 y 4,20-3,10 (m + m, 5H); 2,927 (s, 3H); 2,1-1,5 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 13

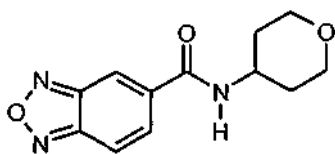
#### *N*-D<sub>3</sub>-Metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 12 partir de D<sub>3</sub>-metilamina y tetrahidro-4*H*-piran-4-ona. p.f. = 165-166 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámeros) δ 7,93 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,84 (s, 1H); 7,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 4,90-4,70 y 4,20-3,10 (m + m, 5H) y 2,1-1,5 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 14

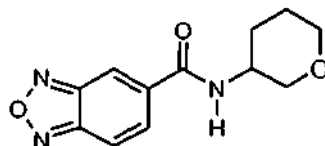
#### *N*-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (5,56 g), acetato sódico (6,56 g) y tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (4 g, 40 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se evaporó. El material restante se suspendió en 100 ml de THF seco y se decantó. LiAlH<sub>4</sub> (6,07 g) se añadió lentamente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla enfriada se interrumpió con una solución de hidróxido sódico al 10 %, se añadió celite, y los sólidos se retiraron por filtración. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a disolver en diclorometano (10 ml) y trietilamina (1 ml). Esta mezcla se añadió lentamente a una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (365 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se lavó con una solución de HCl 1 N (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanco (410 mg). p.f. = 204-205 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H, J = 9,3 y 1,2 Hz); 7,82 (dd, 1H, J = 9,3 y 1,2 Hz); 6,25-6,10 (m, NH, 1H); 4,33-4,17 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H) y 1,69-1,58 ppm (m, 2H).

#### 15 Ejemplo 15

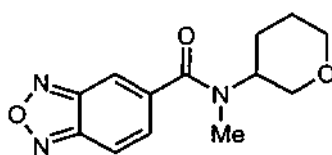
##### **N-(Tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



La *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se preparó a partir de clorhidrato de 3-aminotetrahidropirano y cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7. p.f. = 204-205 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24-8,10 (m, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 9,0 y 0,9 Hz); 7,84 (dd, 1H, J = 9,0 y 1,2 Hz); 6,70-6,60 (m, NH, 1H); 4,24-4,22 (m, 1H), 3,86-3,60 (m, 4H) y 1,97-1,61 ppm (m, 4H).

#### Ejemplo 16

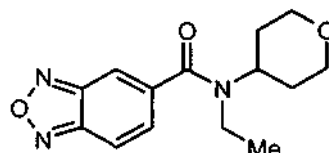
##### **N-metil-N-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



La *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (371 mg, 1,5 mmol) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (216 mg, 9 mmol) en DMF seca (5 ml), seguido de yoduro de metilo (1,0 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío, se añadió diclorometano (30 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución de HCl 1 N (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (100 ml), los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (186 mg). p.f.: 134-135 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,83 (s, 1H); 7,40 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 4,70-3,20 (m, 4H), 3,01 (sb, 3H) y 2,10-1,50 ppm (m, 4H).

#### Ejemplo 17

##### **N-Etil-N-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**

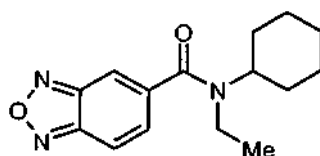


35

A una solución de tetrahydro-4H-piran-4-ona (1,0 g, 10 mmol) en metanol (60 ml) se añadió clorhidrato de etilamina (815 mg, 10 mmol), 1 ml de NEt<sub>3</sub>, y Pd al 10 % sobre C (350 mg). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante una noche (18 horas). Los sólidos se filtraron, se lavaron con metanol (20 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (70 ml) y NEt<sub>3</sub> (2 ml) y se añadió lentamente una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (600 mg, 3,28 mmol) en cloroformo (10 ml). Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla se lavó con agua (100 ml) y una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (75:25) y cloroformo/acetona (85:15), dio un sólido de color blanco después de cristalización en éter dietílico (470 mg). p.f. = 102-4 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 276; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámetros) δ 7,93 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,80 (s, 1H); 7,38 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 4,75-4,45 y 4,15-3,90 y 3,75-3,05 (m + m + m, 7H); 2,04-1,05 ppm (m, 7H).

### Ejemplo 18

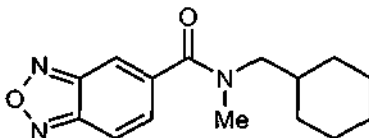
#### *N*-Ciclohexil-*N*-etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de etilamina y ciclohexanona usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 17. Después de cromatografía sobre gel de sílice el producto se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 51-2 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 274; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámetros) δ 7,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,78 (s, 1H); 7,76 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 4,4-4,3 y 3,55-3,2 (m + m, 3H); 1,95-0,95 ppm (m, 13H).

### Ejemplo 19

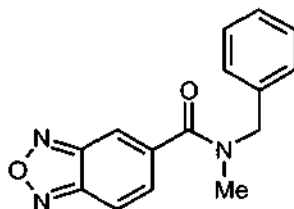
#### *N*-(Ciclohexilmetil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de ciclohexil-4-metilamina usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 4 y se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 71-2 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 274; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámetros) δ 7,94-7,78 (m, 2H); 7,48-7,38 (m, 1H); 3,43 + 3,16 (d+d, 2H); 3,10 y 3,01 (s + s, 3H); 1,90-1,55 y 1,47-0,95 y 0,73-0,57 ppm (m + m + m, 11H).

### Ejemplo 20

#### *N*-Bencil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida

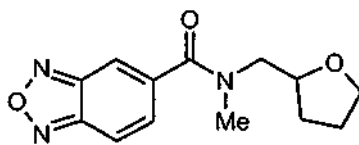


Se preparó a partir de *N*-bencil-*N*-metilamina y cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. La *N*-bencil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 105-106 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 268; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámetros) δ 7,96-7,86 (m, 1H); 7,90 (d, 1H, J = 9,6 Hz); 7,43-7,30 (m, 5H); 7,19 - 7,13 (m, 1H); 4,78 + 4,56 (s + s, 2H); 3,11 y 2,94 ppm (s + s, 3H).

### Ejemplo 21

#### *N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida

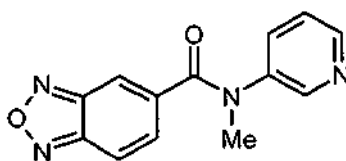




- 5 Se preparó por *N*-metilación del producto de la reacción de tetrahidrofurano-2-metilamina y cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo como se ha descrito para la preparación de los Ejemplos 7 y 16. La *N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se aisló en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC-MS,  $MH^+$  = 262; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , 2 rotámeros)  $\delta$  7,94-7,85 (m, 2H); 7,51-7,44 (m, 1H); 4,31-3,22 (m, 5H); 3,18 y 3,14 (s + s, 3H); 2,18-1,25 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 22

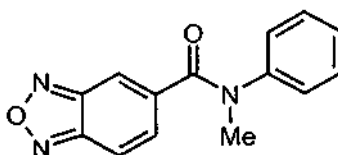
#### *N*-metil-*N*-piridin-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



- 10 Se preparó a partir de 3-aminopiridina usando los procedimientos experimentales descritos para el Ejemplo 4. La *N*-metil-*N*-piridin-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se aisló en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS,  $MH^+$  = 255; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,44 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz); 8,39 (d, 1H,  $J$  = 2,1 Hz); 7,74(s, 1H); 7,72 (d, 1H,  $J$  = 9 Hz); 7,51 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 y 2,1 Hz); 7,35 (d, 1H,  $J$  = 9 Hz); 7,27 (dd, 1H,  $J$  = 8,4 y 4,8 Hz); 3,56 ppm (s, 3H).

### Ejemplo 23

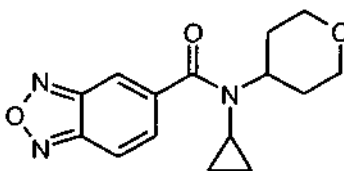
- 15 *N*-metil-*N*-fenil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



- 20 Se preparó a partir de *N*-metilanilina y cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7. La *N*-metil-*N*-fenil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se aisló en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS,  $MH^+$  = 254; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,74 (s, 1H); 7,64 (d, 1H,  $J$  = 9,6 Hz); 7,34(d, 1H,  $J$  = 9,6 Hz); 7,29-7,09 (m, 5H); 3,54 ppm (s, 3H).

### Ejemplo 24

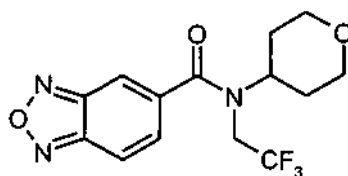
#### *N*-Ciclopropil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



- 25 La *N*-ciclopropil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se preparó a partir de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona y ciclopropilamina usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 17 y se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 108-109 °C, LC-MS,  $MH^+$  = 288; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (t, 1H,  $J$  = 1,0 y 1,0 Hz, 1H); 7,76 (dd,  $J$  = 9,2 y 1,0 Hz, 1H); 7,51 (dd,  $J$  = 9,2 y 1,0 Hz, 1H); 4,50-4,39 (m, 1H); 4,11-4,06 (m, 2H); 3,58-3,49 (m, 2H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,28-2,12 (m, 2H); 1,90-1,85 (m, 2H); 0,75-0,53 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 25

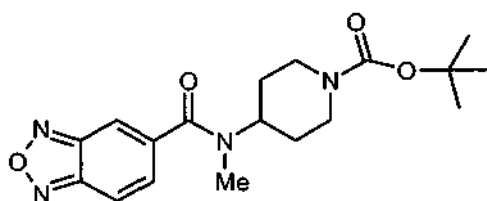
- 30 *N*-Tetrahidro-2*H*-piran-4-il-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó a partir de tetrahydro-4H-piran-4-ona y 2,2,2-trifluoroetilamina usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 17 y se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 134-135 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 330; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (dd, J = 9,2 y 1,0 Hz, 1H); 7,91-7,85 (m, 1H); 7,40 (dd, J = 9,2 y 1,0 Hz, 1H); 4,20-3,85 (m, 5H); 3,35-3,15 (m, 2H); 2,02-1,65 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 26

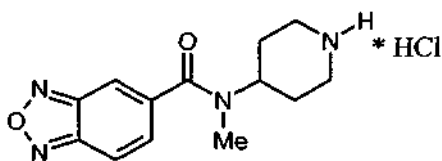
#### 4-[[2.1.3]-benzoxadiazol-5-ilcarbonil](metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



10 La metilamina (generada por calentamiento de una mezcla de 10 g de clorhidrato de metilamina y 18 g de hidróxido sódico) se condensó en una solución de Boc-4-piperidona (3,5 g, 17,6 mmol) en metanol (30 ml) y THF (30 ml). Se añadió Pd al 10 % sobre C (600 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con metanol (20 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (50 ml) y NEt<sub>3</sub> (4 ml), y una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (2,1 g, 11,5 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió lentamente. Después de agitar la mezcla durante 1 h, la fase orgánica se lavó con  
15 agua (100 ml) y una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (40:60) → (60:40) para dar un sólido de color blanco después de cristalización en MTBE/hexano (3,14 g). p.f. = 98-100 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 361; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,80-3,40 (m, 5H); 3,10-2,85 (m, 3H); 1,90-1,60 (m, 4H); 1,47 ppm (s, 9H).

### Ejemplo 27

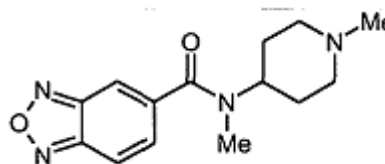
#### N-metil-N-piperidin-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida. Clorhidrato



25 El 4-[[2.1.3]-benzoxadiazol-5-ilcarbonil](metil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,33 mmol) se disolvió en cloroformo (30 ml) y se añadió TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (30 ml) etanol (30 ml) y HCl conc. (1 ml). La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido que se lavó con una mezcla de cloroformo, etanol y THF para producir un sólido de color blanquecino (920 mg). p.f. > 260 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 9,04-8,78 (m, 2H); 8,20-8,05 (m, 2H); 7,62-7,52 (m, 1H); 4,70-4,50 y 3,88-3,72 (m, 1H); 3,30-2,70 (m, 7H) y 2,20-1,80 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 28

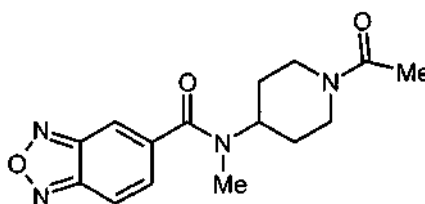
#### N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Preparado por *N*-metilación de *N*-metil-*N*-piperidin-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida como se ha descrito para el Ejemplo 16 y se aisló en forma de un sólido de color beige después de cristalización en acetato de etilo/diclorometano. p.f. > 260 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 275,2; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,20 (m, 2H); 6,67 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 3,70-6,57 y 2,90-2,70 (m, 1H); 3,70-1,95 ppm (m, 14H).

### Ejemplo 29

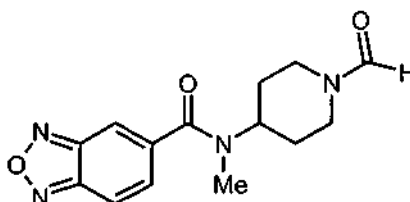
#### *N*-(1-Acetilpiperidin-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El clorhidrato de *N*-metil-*N*-piperidin-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,58 g, 1,9 mmol) se suspendió en cloroformo (50 ml), y anhídrido acético (2 ml) y trietilamina (4 ml), se añadieron. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se lavó con agua (100 ml) y una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/ cloroformo/metanol (50:45:5) para dar un sólido de color blanco después de cristalización en acetato de etilo/ MTBE/hexano (470 mg). p.f. = 173-175 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,90-4,70 y 4,05-3,80 (m, 5H); 2,89 (sb, 3H); 2,13 (sb, 3H), 1,95-1,60 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 30

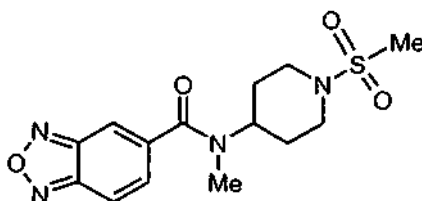
#### *N*-(1-Formilpiperidin-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El clorhidrato de *N*-metil-*N*-piperidin-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,5 g, 1,7 mmol) se suspendió en cloroformo (20 ml) y THF (20 ml) y se añadió trietilamina (6 ml). Una mezcla de ácido fórmico (1 ml) y anhídrido acético (1 ml) se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y a continuación se añadió lentamente a la suspensión. Después de agitar la mezcla durante 1 h, esta se lavó con agua (100 ml) y una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/cloroformo/metanol (50:45:5) para dar un sólido de color blanco (341 mg). p.f. = 163-165 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,90-4,45 y 3,85-2,60 (m, 5H); 2,88 (sb, 3H); y 1,95-1,60 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 31

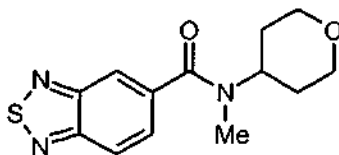
*N*-metil-*N*-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El clorhidrato de *N*-metil-*N*-piperidin-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,38 g, 1,3 mmol) se suspendió en cloroformo (70 ml) y se añadió trietilamina (2 ml). Una solución de cloruro de metano sulfonilo (0,14 g, 1,26 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se lavó con agua (50 ml) y una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron al vacío, y el producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano /THF (85:15) para dar un producto cristalino de color blanco, después de cristalización en MTBE/hexano (204 mg). p.f. = 177-179 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,75- 4,46 y 4,10-3,90 y 3,10-2,40 (m, 5H); 2,92 (s, 3H), 2,83 (s, 3H) y 2,10-1,70 ppm (m, 4H).

### Ejemplo de Referencia 32

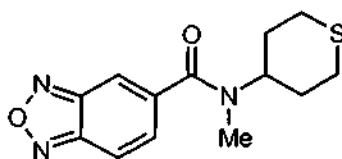
#### *N*-metil-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[2.1.3]-benzotiadiazol-5-carboxamida



*N*-Metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (0,4 g, 3,4 mmol), ácido [2.1.3]-benzotiadiazol-5-carboxílico (0,23 g, 1,4 mmol), DMAP (0,2 g: 1,6 mmol), HOBT (0,2 g, 1,5 mmol), trietilamina (1,0 ml) y EDCI (1 g, 6,4 mmol) se disolvieron en DMF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró al vacío. Se añadió cloroformo (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml) y una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron al vacío, y el producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo/THF (90:10), para dar el producto en forma de un aceite que cristalizó después de un periodo de reposo. p.f. = 106-108 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,92-4,75 y 4,15-3,10 (m, 5H); 3,10-2,80 (m, 3H) y 2,05-1,50 ppm (s, 4H).

### Ejemplo 33

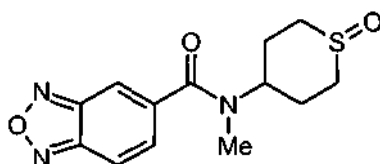
#### *N*-metil-*N*-(tetrahidro-2H-tioplan-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



La tetrahidro-2H-tioplan-4-ona (1,0 g, 8,6 mmol) se disolvió en metanol (40 ml), y se añadió metilamina en etanol (3,3 ml de una solución al 33 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una suspensión de LiBH<sub>4</sub> (0,34 g) en THF (10 ml) y se agitó durante 18 h a la vez que se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió agua (1 ml) y a continuación se evaporó y el residuo se disolvió en cloroformo (20 ml). Se añadió trietilamina (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir lentamente una solución de (1,28 g, 7 mmol) en cloroformo (15 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h y a continuación se lavó con agua (100 ml) y una solución de HCl (→ pH 2) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (1,6 g). p.f. = 155-156 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,83 (sb, 1H); 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,60-4,45 y 3,50-3,30 (m, 1H); 3,10-2,40 (m, 7H) y 2,20-1,85 ppm (s, 4H).

### Ejemplo 34

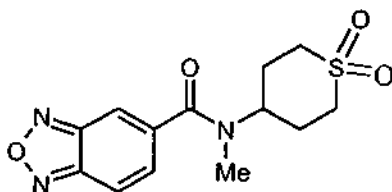
#### *N*-metil-*N*-(1-oxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



La *N*-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-tiopian-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,83 m g, 3 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y metanol (20 ml). Una solución de peryodato sódico (0,71 g) en agua (30 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se evaporaron y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/THF/metanol (60: 20: 20), para dar dos isómeros de sulfona. El isómero menos polar se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,35 g). p.f. = 172-173 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,87 (sb, 1H); 7,43 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,80-4,65 y 3,70-3,50 (m, 1H); 3,0 (s, 3H), 3,30-1,60 ppm (m, 8H). El isómero más polar se aisló en forma de una mezcla a 2:1 con el isómero menos polar (0,45 g). p.f. = 145-146 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,96-7,85 (m, 2H); 7,45-7,39 (m, 1H); 4,80-4,65 y 3,70-3,40 (m, 1H); 3,0 (s, 3H), 3,30-1,70 ppm (m, 8H).

### Ejemplo 35

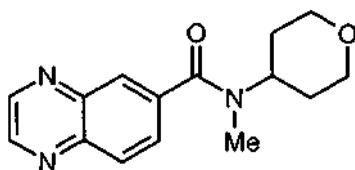
#### *N*-metil-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopian-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



La *N*-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-tiopian-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,5 g, 1,8 mmol) se disolvió en cloroformo (40 ml) y se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,93 g) y se agitó durante 1 h. La mezcla se lavó con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó y el residuo cristalizó a partir de diclorometano/dietil éter para dar un sólido de color blanco (44 mg). p.f. = 238-239 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,87 (sb, 1H); 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,90-4,70 (m, 1H); 3,35-3,10 (m, 4H); 2,97 (s, 3H); 2,60-2,10 ppm (m, 4H).

### Ejemplo de Referencia 36

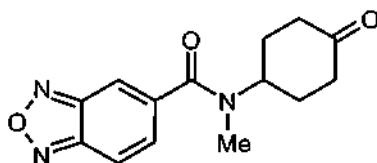
#### *N*-metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilquinoxalina-6-carboxamida



A una suspensión de ácido quinoxalina-6-carboxílico (0,7 g, 4 mmol) y *N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-amina (0,7 g, 6 mmol), en DMF (6 ml) y diclorometano (6 ml), se añadieron DMAP (0,49 g, 4 mmol), HOBT (0,54 g, 4 mmol), NEt<sub>3</sub> (1,6 ml) y EDCI (1,26 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/ trietilamina (95:5:0,5) para dar un aceite (1,5 g) que formó un sólido de color beige después de trituración con diclorometano/éter dietílico. p.f. = 130-131 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 272; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 2H); 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,95-3,50 (m, 5H); 3,07 y 2,91 (s + s, 3H); 2,02-1,65 ppm (m, 4H).

### Ejemplo 37

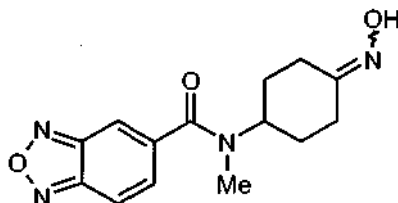
#### *N*-metil-*N*-(4-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



El cetal de 1,4-ciclohexanodiona y mono-etileno (3,12 g, 20 mmol), clorhidrato de metilamina (1,35 g, 20 mmol) y trietilamina (2,42 g) se disolvieron en metanol (80 ml) y se añadió Pd al 10 % sobre C (1 g) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a 345 kPa durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con metanol (40 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El producto se disolvió en cloroformo (75 ml) y se añadió trietilamina (4 ml) seguido de la adición lenta de una solución de cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (2,74 g, 15 mmol) en cloroformo (15 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 h esta se lavó con agua (100 ml) y una solución de HCl (→ pH 2) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (4,2 g). Este material se disolvió en THF (30 ml), y se añadió HCl 2 N (40 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. El THF se evaporó y la fase acuosa restante se extrajo con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y solución de NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml), y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido de color beige (3,5 g) que se cristalizó en diclorometano/dietil éter para dar un sólido de color blanco. p.f. = 183-184 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 274; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámetros) δ 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,40 ("d", J = 9,0 Hz, 1H); 5,10-4,95 y 4,10-3,90 (m, 1H); 2,93 ("s", 3H); 2,70-1,95 ppm (s, 8H).

### Ejemplo 38

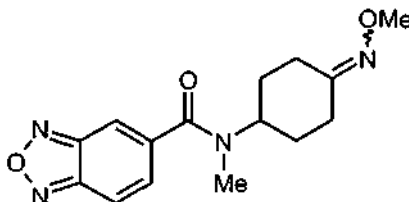
#### *N*-[4-(Hidroxiimino)ciclohexil]-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



La *N*-metil-*N*-(4-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,41 g, 1,5 mmol) se disolvió en cloroformo (10 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,63 g) y trietilamina (1,6 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. La evaporación del disolvente y la cromatografía del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (3:2), proporcionaron un sólido de color blanco (0,37 g). p.f. = 197-198 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (s, 1H); 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,90-4,70 y 3,80-3,35 (m, 1H); 2,99 y 2,88 (s + s, 3H); 2,80-1,50 ppm (s, 8H).

### Ejemplo 39

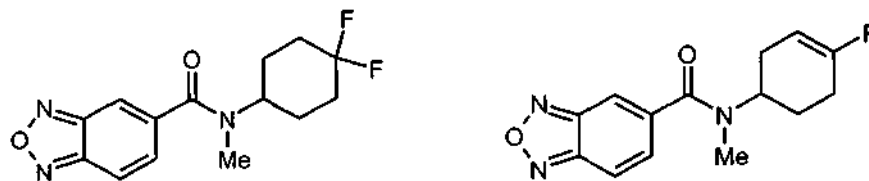
#### *N*-[4-(Metoxiimino)ciclohexil]-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



La *N*-metil-*N*-(4-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,41 g, 1,5 mmol) se disolvió en cloroformo (10 ml), se añadieron clorhidrato de metoxilamina (0,75 g) y trietilamina (1,6 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. La evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (3:2), proporcionaron un sólido de color blanco (0,32 g). p.f. = 167-168 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,85-4,70 y 3,80-3,30 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,99 y 2,88 (s + s, 3H); 2,60-1,60 ppm (s, 8H).

### Ejemplo 40 y Ejemplo 41

*N*-(4,4-Difluorociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida y *N*-(4-fluorociclohex-3-en-1-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida

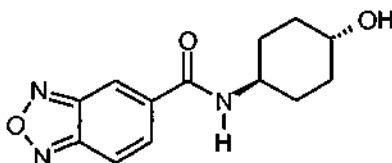


La *N*-metil-*N*-(4-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (1,5 g, 5,5 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre, "DAST" (1,8 ml, 2,4 equivalentes) lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se diluyó con diclorometano (100 ml) y una solución de NaHCO<sub>3</sub> se añadió lentamente hasta que se alcanzó un pH 9. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre un gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (65:35) para dar *N*-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,32 g) en forma de un sólido de color blanco después de trituración con éter. p.f. = 137-138 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 296; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,75-4,60 y 3,65-3,55 (m, 1H); 3,01 y 2,91 (s + s, 3H); 2,30-1,60 ppm (s, 8H).

Un segundo producto se aisló como *N*-(4-fluorociclohex-3-en-1-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,1 g) en forma de un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico. p.f. = 117-118 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 276; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,30-5,00 (m, 1H); 4,90-4,70 y 3,80-3,65 (m, 1H); 3,02 y 2,92 (s + s, 3H); 2,60-1,80 ppm (s, 6H).

#### 15 Ejemplo 42

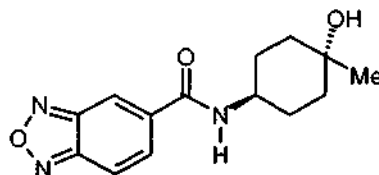
##### *N*-(4-*trans*-Hidroxiciclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



A una mezcla de clorhidrato de *trans* 4-aminociclohexanol (0,46 g, 3,0 mmol) y ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico (0,33 g, 2,0 mmol) en cloroformo (10 ml), se añadieron DMAP (0,24 g, 2,0 mmol), HOBT (0,27 g, 2,0 mmol) y trietilamina (1,6 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió EDCI (1,26 g, 6,6 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (3:1) para dar un sólido de color blanco después de trituración con acetato de etilo (0,4 g). p.f. = 242-243 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO + CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41-8,39 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 9,3 y 1,2 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,82 ("s", NH, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 2H); 2,15-1,95 (m, 4H); 1,55-1,35 ppm (m, 4H).

#### Ejemplo 43

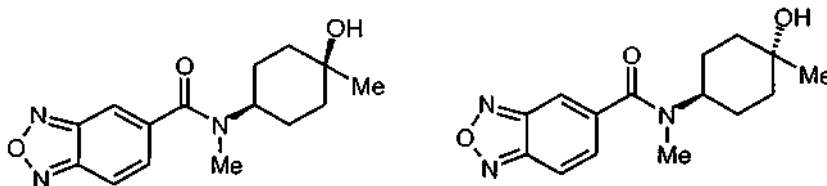
##### *N*-(*trans*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Se preparó a partir de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 42. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 208-209 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO + CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18-8,16 (m, 1H), 7,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 7,82 (dd, J = 9,6 y 0,9 Hz, 1H); 6,10 ("s", NH, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 2,00-1,50 (m, 8H); 1,29 ppm (s, 3H).

#### Ejemplo 44 y Ejemplo 45

*N*-(*cis*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida y *N*-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida

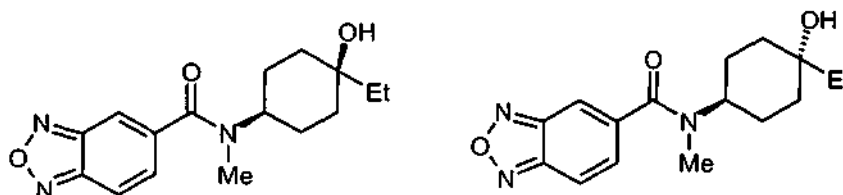


A una mezcla de 1,4-ciclohexanodiona mono-etileno cetal (5,0 g, 32 mmol), clorhidrato de metilamina (2,16 g, 32 mmol) y trietilamina (6,7 ml), en metanol (100 ml), se añadió Pd al 10 % sobre C (1 g) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente (345 kPa) durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavó con metanol (40 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml), THF (50 ml) y HCl 2 N (65 ml) y se agitó durante 18 h. Se añadió una solución de hidróxido sódico (conc) a pH 10, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml), los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dar 4-*N*-metilaminociclohexanona (4,97 g). Este material se añadió lentamente a una solución de bicarbonato de di-*tert*-butilo (8,38 g) en diclorometano (80 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (30:70) para dar (4-ciclohexanona)metilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (6,14 g). A una solución de la cetona precedente (0,91 g, 4,0 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -70 °C se añadió bromuro de metil magnesio (6 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en una solución de NH<sub>4</sub>Cl 2 N y el pH se ajustó a 7 usando ácido cítrico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml), los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite (1 g) que se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar (*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil) metilcarbamato de *tert*-butilo (0,42 g) en forma de un aceite incoloro y como el isómero menos polar, y (*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,4 g) en forma de un sólido de color blanco. El (*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (0,42 g) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió TFA (2 ml), y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y HCl conc. (1 ml). El disolvente se evaporó y el material se secó durante la noche a alto vacío. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) y cloroformo (3 ml), y se añadieron ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico (0,28 g, 1,7 mmol), DMAP (0,21 g, 1,7 mmol), HOBT (0,23 g, 1,7 mmol) y trietilamina (1,4 ml). Después de 0,1 h, se añadió EDCI (1,07 g, 5,6 mmol) y después de agitar durante 2 h a 45 °C, los disolventes se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (3:1) para dar *N*-(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,34 g) después de trituración con éter dietílico. p.f. = 154-155 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,82 (sb, 1H); 7,46-7,37 (m, 1H); 4,60-4,45 y 3,50-3,30 (m, 1H), 3,05 y 2,91 (s + s, 3H); 2,10-1,00 (m, 8H) y 1,29 y 1,16 ppm (s + s, 3H).

La *N*-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se preparó usando los procedimientos mencionados anteriormente a partir de (*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil) metil carbamato de *tert*-butilo y se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 175-176 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,60-4,45 y 3,60-3,40 (m, 1H), 3,02 y 2,90 (s + s, 3H); 1,90-1,20 (m, 8H) y 1,31 ppm (s, 3H).

#### Ejemplo 46 y Ejemplo 47

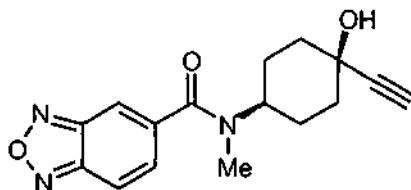
***N*-(*cis*-4-Hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida y *N*-(*trans*-4-hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



Estos compuestos se prepararon usando los procedimientos descritos para los Ejemplos 44 y 45 usando bromuro de etil magnesio.

La *N*-(*cis*-4-hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 145-146 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (sb, 1H); 7,46-7,37 (m, 1H); 4,60-4,45 y 3,50-3,30 (m, 1H), 3,05 y 2,91 (s + s, 3H) y 2,10-0,80 ppm (m, 13H). La *N*-(*trans*-4-hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 110-111 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,60-4,45 y 3,60-3,40 (m, 1H), 3,00 y 2,89 (s + s, 3H) y 1,95-0,90 ppm (m, 13H).

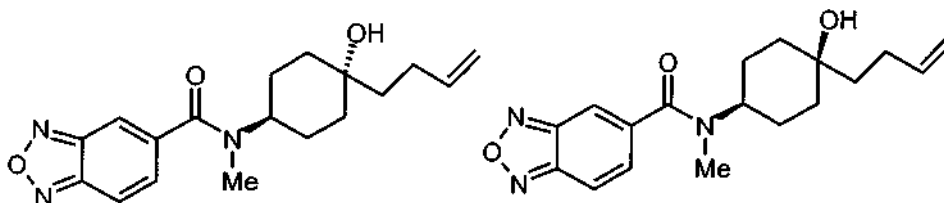


**Ejemplo 48*****N*-(*cis*-4-Etínil-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**

5 Preparada usando los procedimientos descritos para los Ejemplos 44 y 45 usando bromuro de etínil magnesio y aislada en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 160-161 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (sb, 1H); 7,46-7,36 (m, 1H); 4,65-4,50 y 3,60-3,40 (m, 1H), 3,03 y 2,90 (s + s, 3H); 2,60 (s, 1H) y 2,30-1,35 ppm (m, 8H).

**Ejemplo 49 y Ejemplo 50**

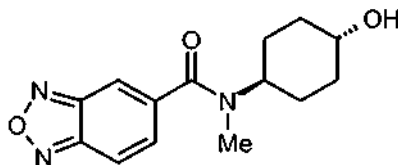
10 ***N*-(*cis*-4-But-3-en-1-il-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida y *N*-(*trans*-4-but-3-en-1-il-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



Los compuestos del título se prepararon usando los procedimientos descritos para los Ejemplos 44 y 45 usando bromuro de but-3-en-1-il magnesio.

15 La *N*-(*cis*-4-but-3-en-1-il-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 143-144 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H); 7,46-7,37 (m, 1H); 5,95-5,70 (m, 1H); 5,15-4,90 (m, 2H); 4,60-4,45 y 3,50-3,30 (m, 1H), 3,05 y 2,91 (s + s, 3H) y 2,60-1,10 ppm (m, 12H).

20 La *N*-(*trans*-4-but-3-en-1-il-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 145-146 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,95-5,80 (m, 1H); 5,12-4,98 (m, 2H); 4,60-4,45 y 3,60-3,40 (m, 1H), 3,01 y 2,90 (s + s, 3H) y 2,25-1,20 ppm (m, 12H).

**Ejemplo 51*****N*-(4-*trans*-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**

25 El clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (60,6 g, 0,40 mol) y NaHCO<sub>3</sub> (140 g) se disolvieron en agua (700 ml). Se añadió acetato de etilo (500 ml) y la mezcla se agitó rápidamente usando un agitador mecánico a la vez que se añadía lentamente una solución de cloroformiato de etilo (48 ml) en acetato de etilo (200 ml). La mezcla se agitó durante una noche y a continuación se añadieron acetato de etilo (11) y agua (500 ml) para disolver el precipitado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 N, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó, para dar un sólido de color blanco (73,7 g). Este material se disolvió en THF seco (600 ml) y la solución se añadió lentamente (~ 1 h) a una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (29,6 g) en THF (600 ml). Después de agitar durante una noche a 20 °C la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución de hidróxido sódico (77 g) en agua (50 ml). Después de 1 h, se añadió una cierta cantidad de celite y la mezcla se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío para dar

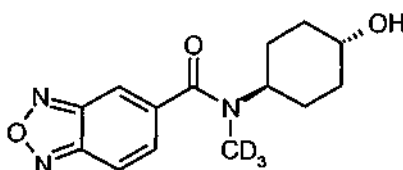
30 *trans*-4-metilaminociclohexanol en forma de un sólido de color blanco (45,9 g).

35

- 5 Se disolvieron *trans*-4-metilaminociclohexanol (37,1 g, 0,28 mol), ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico (42,7 g, 0,26 mol), DMAP (32 g, 0,26 mol), HOBT (11 g, 0,08 mol) y trietilamina (54 ml) en diclorometano (750 ml) y después de 15 minutos, se añadió EDCI (100 g, 0,52 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se lavó con HCl 2 N (500 ml) y solución de NaHCO<sub>3</sub> (500 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo/cloroformo (3:1) como eluyente para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (37 g) después de trituración con acetato de etilo. p.f. = 170-171 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 276; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,60-4,40 y 3,70-3,40 (m, 2H); 2,99 y 2,87 (s + s, 3H); 2,20-1,05 ppm (s, 8H).

#### Ejemplo 52

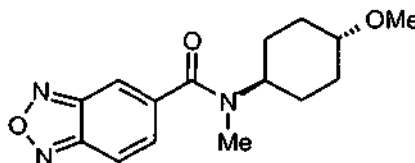
- 10 ***N*-(4-*trans*-Hidroxiciclohexil)-*N*-D<sub>3</sub>-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 51 sustituyendo LiAlD<sub>4</sub> por LiAlH<sub>4</sub>. p.f. = 170-171 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,60-4,40 y 3,70-3,40 (m, 2H) y 2,20-1,05 ppm (s, 8H).

- 15 **Ejemplo 53**

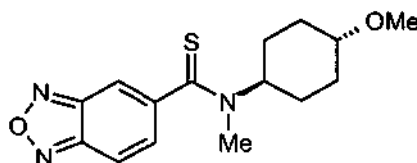
#### ***N*-(4-*trans*-Metoxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



- 20 Se añadió hidruro sódico (0,12 g, 4,8 mmol) seguido de yoduro de metilo (1,1 ml) a una solución de *N*-(4-*trans*-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,55 g, 2,0 mmol), en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La DMF se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (3:1) para dar un sólido de color blanco (0,42 g). p.f. = 143-144 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,60-4,40 y 3,60-3,00 (m, 2H); 3,37 y 3,29 (s + s, 3H); 2,99 y 2,88 (s + s, 3H); 2,30-0,95 ppm (s, 8H).

#### Ejemplo 54

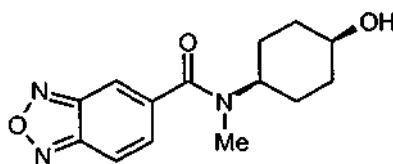
- 25 ***N*-(4-*trans*-Metoxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbotioamida**



- 30 *N*-(4-*trans*-Metoxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,91 g, 3,2 mmol) y pentasulfuro de fósforo (1,42 g) se calentaron a reflujo en tolueno (40 ml) durante 3 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una capa de 2 cm de gel de sílice y se lavó con diclorometano. La evaporación del disolvente y la trituración con éter dietílico proporcionaron un sólido de color amarillo (0,11 g). p.f. = 137-138 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,89-7,83 (m, 1H); 7,58-7,55 (m, 1H); 7,36-7,30 (m, 1H); 5,50-5,40 y 3,90-3,75 y 3,50-3,00 (m, 2H); 3,44 y 3,38 (s + s, 3H); 3,27 y 3,04 (s + s, 3H); 2,30-0,95 ppm (s, 8H).

#### Ejemplo 55

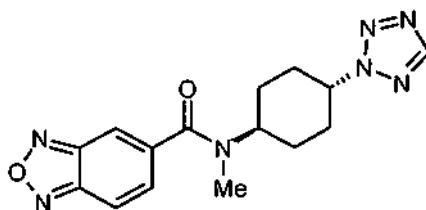
#### ***N*-(4-*cis*-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



5 *N*-(4-*trans*-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (1,26 g, 4,57 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (1,50 g, 9 mmol) y trifenilo fosfina (2,36 g, 9 mmol) se disolvieron en THF (60 ml). Una solución de dietilazodicarboxilato (DIAD, 1,82 g, 9 mmol) en THF (3 ml) se añadió lentamente y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (3:1 → 1:1) como eluyente para dar el éster de 4-nitrobenzoato en forma de un sólido de color blanco (1,4 g). Este material se suspendió en metanol anhidro (150 ml) y se añadió una solución de sodio (0,4 g) en metanol anhidro (50 ml). Después de agitar a 20 °C durante 1 h, la mezcla se acidificó con HCl conc. y se evaporó sobre gel de sílice (10 g). El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/THF/metanol (80:17:3) para dar un sólido de color blanco después de cristalización en diclorometano/MTBE (0,67 g). p.f. = 177-179 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 276; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,65-4,48 y 4,17-3,92 y 3,55-3,37 (m, 2H); 3,05 y 2,91 (s + s, 3H); 2,22-1,25 ppm (s, 8H).

#### 15 Ejemplo 56

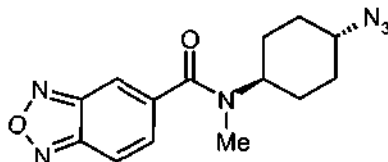
##### *N*-Metil-*N*-[*trans*-4-(2*H*-tetrazol-2-il)ciclohexil]-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



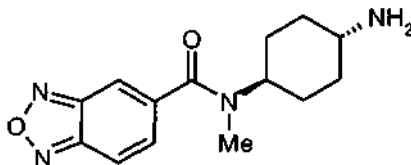
20 *N*-(4-*cis*-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,28 g, 1,0 mmol), 1*H*-tetrazol (0,14 g, 2 mmol) y trifenilo fosfina (0,52 g, 2 mmol) se disolvieron en THF (25 ml) y una solución de DIAD (0,40 g, 2 mmol), en THF (5 ml), se añadió lentamente y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano/cloroformo (35:50:15) como eluyente, seguido de cromatografía eluyendo con tolueno/acetona (80:20), para dar un producto cristalino de color blanco después de cristalización en diclorometano/MTBE/hexano (0,06 g). p.f. = 172-175 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 8,49 (sb, 1H), 7,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,43 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,85-4,60 y 3,75-3,60 (m, 2H); 3,10 - 2,90 (m, 3H); 2,50-1,80 ppm (s, 8H).

#### Ejemplo 57

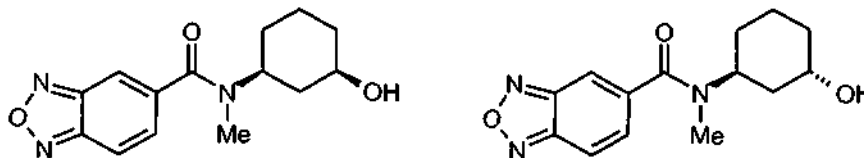
##### *N*-(*trans*-4-Azidociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



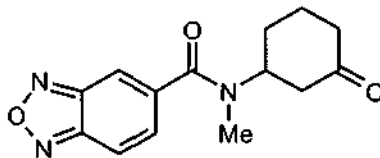
30 Una solución enfriada (-25 °C) de *N*-(4-*cis*-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,55 g, 2,0 mmol), difenilfosforilazida (2,2 ml, 10 mmol) y trifenilo fosfina (2,62 g, 10 mmol), en THF (50 ml), se añadió lentamente una solución de DIAD (2,0 ml, 10 mmol), en THF (5 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h a -25 °C y durante 3 h a 20 °C. Se añadió agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo /hexano/cloroformo (2:1:1) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,29 g). p.f. = 149-150 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,60-4,40 y 3,60-3,10 (m, 2H); 2,99 y 2,88 (s + s, 3H); 2,20-1,10 ppm (s, 8H).

**Ejemplo 58*****N*-(*trans*-4-Aminociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**

5 La *N*-(*trans*-4-azidociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,18 g, 0,6 mmol) se disolvió en piridina (4 ml), se añadió  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,26 g, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución de amoníaco conc. (6 ml) se añadió lentamente y la mezcla se agitó durante 2 h a 20 °C antes de evaporar al vacío y purificar el producto en bruto sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol/trietilamina (90:10:1), para dar un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,067 g). p.f. = 145-146 °C, RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO +  $\text{CDCl}_3$ , rotámeros)  $\delta$  7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,60-4,50 y 3,55-3,35 y 2,80-2,55 (m, 2H); 3,00 y 2,88 (s + s, 3H); 2,10-0,90 ppm (s, 8H).

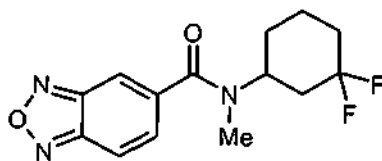
**Ejemplo 59 y Ejemplo 60*****N*-(*cis*-3-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida y *N*-(*trans*-3-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**

15 Los compuestos del título se prepararon a partir de (3-oxociclohexil)carbamato de bencilo usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 51. Los isómeros *cis* y *trans* se separaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (3:1). Isómero menos polar, p.f. = 159-160 °C, RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotámeros)  $\delta$  7,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,95-4,80 y 4,37-3,95 (m, 2H); 2,99 y 2,87 (s + s, 3H); 2,20-1,25 ppm (s, 8H). Isómero más polar, p.f. = 131-132 °C, RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotámeros)  $\delta$  7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,65-4,50 y 3,90-3,37 (m, 2H); 3,02 y 2,89 (s + s, 3H); 2,20-1,00 ppm (s, 8H).

**Ejemplo 61*****N*-Metil-*N*-(3-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**

25 La *N*-(3-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,38 g, 1,38 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió PCC (3 g) y la mezcla se agitó durante 3 h a 20 °C. El disolvente se evaporó sobre gel de sílice y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (3:1) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,19 g). p.f. = 164-165 °C, RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotámeros)  $\delta$  7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 4,90-4,67 y 4,00-3,75 (m, 1H); 3,00 (sb, 3H); 2,71-1,30 ppm (s, 8H).

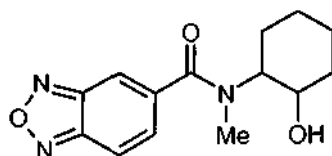
**Ejemplo 62*****N*-Metil-*N*-(3,3-difluorociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



Preparada usando los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 40. p.f. = 119-120 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,80-4,60 y 3,85-3,70 (m, 1H); 2,94 (sb, 3H); 2,40-1,25 ppm (s, 8H).

### 5 Ejemplo 63

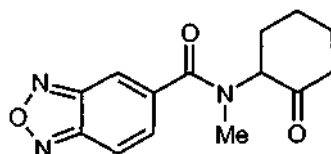
#### *N*-(2-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Se preparó a partir de (2-oxociclohexil)carbamato de bencilo usando los procedimientos descritos para el Ejemplo 51. Solamente se observó un isómero. p.f. = 148-149 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,92-7,86 (m, 2H); 7,51-7,46 (m, 1H); 4,50-4,38 y 3,75-3,35 (m, 2H); 3,05 y 2,94 (s + s, 3H); 2,42-1,00 ppm (s, 8H).

### Ejemplo 64

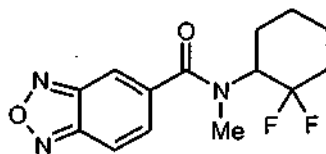
#### *N*-Metil-*N*-(2-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Se preparó a partir de *N*-(2-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 61. p.f. = 144-145 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,94-7,74 (m, 2H); 7,53-7,30 (m, 1H); 5,30-5,20 y 4,20-4,10 (m, 1H); 3,04 y 2,94 (s + s, 3H); 2,62-1,50 ppm (s, 8H).

### Ejemplo 65

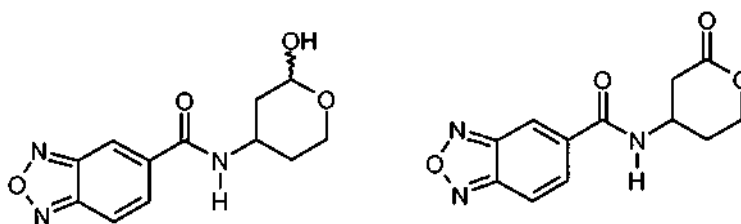
#### *N*-Metil-*N*-(2,2-difluorociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Preparada usando los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 40. p.f. = 101-102 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,95-7,77 (m, 2H); 7,48 (m 1H); 5,10-4,90 y 3,80-3,60 (m, 1H); 3,17 y 3,03 (s + s, 3H); 2,30-1,10 ppm (s, 8H).

### Ejemplo 66 y Ejemplo 67

*N*-(2-Hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida y *N*-(2-oxotetrahydro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida

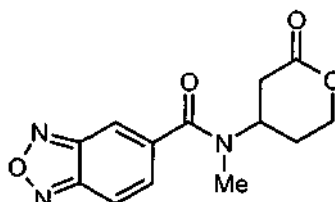


A una solución de 3-aminopentano-1,5-diol (2,38 g, 20 mmol) (Helv. Chim. Acta 1964, 47 (8), 2145-2153) y trietilamina (4 ml), en diclorometano (30 ml), se añadió lentamente, a 0 °C, una solución de cloruro del ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico (1,82 g, 10 mmol), en diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. Una mezcla de metanol (30 ml) y solución de carbonato potásico 4 N (20 ml) se añadieron y se agitó durante 3 h. La mezcla se evaporó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo /cloroformo/ metanol (60:30:10) para dar, después de cristalización en diclorometano/acetato de etilo/éter dietílico, *N*-(1,5-dihidroxipentán-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (p.f.: 87-88 °C). *N*-(1,5-Dihidroxipentán-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,5 g, 1,9 mmol), suspendida en cloroformo (20 ml), se calentó a 45 °C y se añadió peryodinano (reactivo de Dess Martin; 1,6 g) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía, eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (60:40) para dar *N*-(2-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,12 g) en forma de un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico y como el menos polar de dos componentes (Rf: 0,55). p.f. = 91-92 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (s, 1H); 7,96-7,81 (m, 2H); 7,10-7,00 y 6,40-6,05 (m, 2H); 4,65-4,40 (m, 1H); 4,15-3,70 (m, 2H) y 2,15-0,60 ppm (m, 4H).

El componente más polar (Rf: 0,45; 0,035 g) se identificó como *N*-(2-oxotetrahidro-2H-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida. p.f. = 157-158 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42-8,36 (m, 1H); 7,95-7,86 (m, 2H); 7,74-7,66 (m, 1H); 4,77-4,36 (m, 3H); 3,02 (dd, J = 7,2 y 17,7 Hz, 1H); 2,72 (dd, J = 4,5 y 17,7 Hz, 1H) y 2,38-2,07 ppm (m, 2H).

## 20 Ejemplo 68

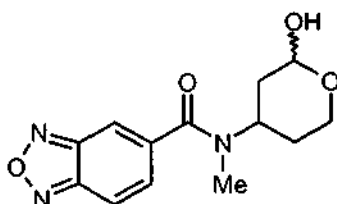
### *N*-Metil-*N*-(2-oxotetrahidro-2H-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



5,6-Dihidro-2H-piran-2-ona (1,0 g, 10,2 mmol) se disolvió en 3 ml de una solución al 33 % de metilamina en etanol y se calentó a 55 °C durante una noche. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en metanol (20 ml) y HCl conc. (20 ml) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 2,5 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en THF (20 ml), diclorometano (20 ml) y trietilamina (3 ml) y se añadió una solución de cloruro del ácido [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxílico (2,0 g, 11 mmol), en diclorometano (5 ml). Después de agitar la mezcla durante 0,75 h, la mezcla se lavó con HCl 1 N y una solución de NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexano/diclorometano (70:20:10), para dar *N*-metil-*N*-(2-oxotetrahidro-2H-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco después de cristalización en diclorometano /metanol (0,21 g). p.f. = 169-171 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,10-4,40 (m, 3H); 3,01 (s, 3H); 3,00-2,74 (m, 2H) y 2,60-2,10 ppm (s, 2H).

## Ejemplo 69

### 35 *N*-(2-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



A una suspensión de *N*-(1,5-dihidroxipentan-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (véase el Ejemplo 66; 0,9 g, 3,4 mmol), en cloroformo (20 ml), se añadió una solución de anhídrido acético (3 ml) y piridina (3 ml), gota a gota, a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió cloroformo (50 ml) y la mezcla se lavó con HCl 1 N y una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (3:2), para dar *N*-(1,5-diacetoxipentan-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

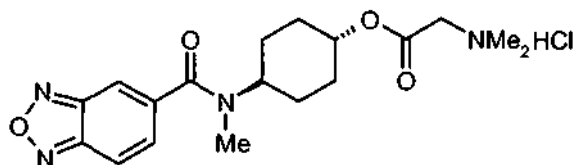
A una solución del di-acetato precedente (2,4 g, 6,8 mmol), en DMF (40 ml), se añadió hidruro sódico (0,49 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 h. Se añadió yoduro de metilo (1,0 ml), la mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 h y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo (100 ml), se lavó con HCl 1 N y una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-(1,5-diacetoxipentan-3-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida en forma de un aceite de color marrón pálido.

A una solución de *N*-(1,5-diacetoxipentan-3-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (1,37 g, 3,8 mmol), en metanol (10 ml), se añadieron 10 ml de solución de carbonato potásico 3 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El metanol se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (100 ml), se lavó con HCl 1 N y una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo/metanol (1:1:8 %) para dar el diol en forma de un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,42 g). p.f. = 90-91 °C.

La *N*-(1,5-dihidroxipentan-3-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida se hizo reaccionar con peryodinano como se ha descrito para los Ejemplos 66 y 67 para dar *N*-(2-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido. p.f. = < 90 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 1H); 6,40-6,05 (m, 1H); 5,20-4,75 (m, 1H); 4,20-3,60 (m, 3H), 3,10-2,80 (m, 3H), y 2,25-1,50 ppm (m, 4H).

#### Ejemplo 70

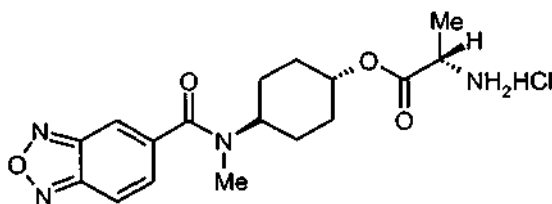
##### Clorhidrato de *N,N*-dimetil glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo



A una solución de *N*-(4-*trans*-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,55 g, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió *N,N*-dimetil glicina (0,52 g, 5,0 mmol), DMAP (0,244 g, 2,0 mmol), HOBT (0,27 g, 2,0 mmol) y EDCI (1,15 g, 6,1 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (100 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo /metanol (1:1:10 %) para dar un sólido de color blanco, p.f. = 174-175 °C. El producto se disolvió en HCl 4 N en dioxano y después se evaporó a sequedad para dar la sal de clorhidrato. p.f. = 252-253 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 2 rotámetros) δ 8,03-7,99 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 0,5H), 4,10 y 4,03 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 0,5H), 3,02-2,91 (m, 9H), y 2,22-1,20 ppm (m, 8H).

#### Ejemplo 71

##### Clorhidrato de L-alaninato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo

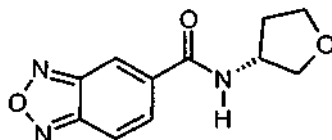


A una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanina (0,38 g, 2,0 mmol) en cloroformo (20 ml) se añadió CDI (0,32 g, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió *N*-(4-*trans*-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,55 g, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y ácido sulfúrico (→ pH 2) y se extrajo con diclorometano (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavó con una solución de bicarbonato sódico (50 ml), se secaron (NaSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El residuo se

5 cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (70:30) para dar el producto en forma de una espuma (0,55 g). Este material se disolvió en cloroformo (20 ml), se añadió TFA (3 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y se añadieron cloroformo (30 ml) y HCl 4 N en dioxano (3 ml). El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo para dar un sólido de bajo punto de fusión (0,59 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 2 rotámetros) δ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 4,94-4,64 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 0,5H), 4,20-4,10 y 4,10-4,00 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,60-3,44 (m, 0,5H), 3,01 y 2,90 (s, 3H), y 2,20-1,20 (m, 8H), 1,55 y 1,45 ppm (d, J = 7,2 Hz, 3H).

### Ejemplo 72

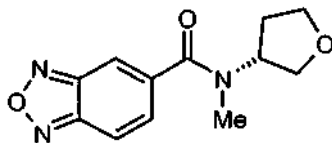
#### N-(R)-Tetrahidrofuran-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



10 Se preparó a partir del Compuesto Intermedio 2 y *p*-toluenosulfonato de (R)-(+)-tetrahidro-3-furilamina de una manera similar a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 1. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después de recristalización en éter dietílico/acetato de etilo. p.f. = 157-158 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 1,2 y 9,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,2 y 9,3 Hz, 1H), 6,48 (s a, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 4H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,03-1,94 ppm (m, 1H).

### Ejemplo 73

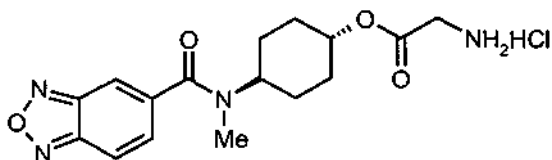
#### N-Metil-N-(R)-tetrahidrofurano-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



20 Se preparó a partir de N-(R)-tetrahidrofurano-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 16. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámetros) δ 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,5-5,25 (m, 0,5H), 4,56-4,30 (m, 0,5H), 4,18-3,5 (m, 4H), 3,16-2,90 (s a, 3H), 2,52-1,90 ppm (m, 2H).

### Ejemplo 74

#### Clorhidrato de glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonyl)(metil)amino]ciclohexilo

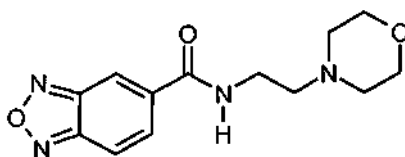


25 El compuesto del título se preparó a partir de N-(4-*trans*-hidroxiciclohexil)-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida como se ha descrito para el Ejemplo 71 y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. p.f. = 245-246 °C (desc.), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, rotámetros) δ 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 2,5 y 9,3 Hz, 1H), 4,98-4,64 (m, 1H), 4,48-4,37 y 3,60-3,44 (m, total 1H), 3,92 y 3,82 (s, total 2H), 3,02 y 2,92 (s, total 3H), 2,03-1,20 ppm (m, 8H).

### Ejemplo 75

#### N-2-(4-Morfolinil)etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida

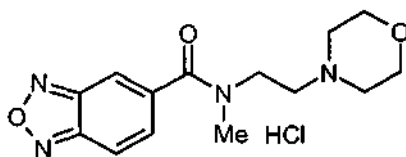




Se preparó a partir del Compuesto Intermedio 1 y 4-(2-aminoetil)morfolina usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1 y se aisló en forma de un sólido cristalino de color blanco. p.f. = 145-148 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (s a, 1H), 7,93 (dd, J = 1,2 y 9,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,5 y 9,3 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,62-3,56 (m, 2H), 2,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,55-2,51 ppm (m, 4H).

#### Ejemplo 76

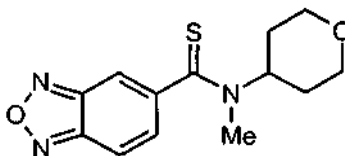
#### Clorhidrato de N-metil-N-2-(4-morfolinil)etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida



Se preparó a partir de N-2-(4-morfolinil)etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 16. La sal de clorhidrato se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. p.f. = 210-212 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,57-4,18 (m, 2H), 4,03 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,00-3,40 (m, 6H), 3,59 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,13 ppm (s, 3H).

#### Ejemplo 77

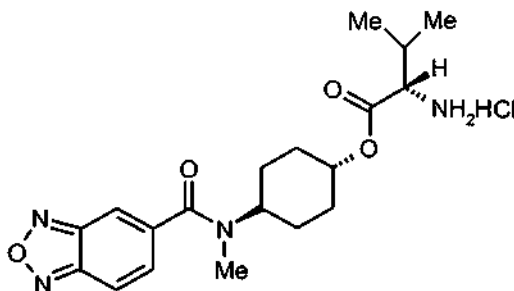
#### N-Metil-N-tetrahidro-2H-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbotioamida



El compuesto del título se preparó a partir de N-metil-N-tetrahidro-2H-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 54 y se aisló en forma de un sólido de color amarillo. p.f. = 174-175 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,89 and 7,86 (dd, J = 1,2 y 9,3 Hz, total 1H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 and 7,33 (dd, J = 1,5 y 9,3 Hz, total 1H), 5,78-5,64 (m, 0,5H), 4,20-3,04 (m, 2,5H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,48 y 3,08 (s, total 3H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,17-1,54 ppm (m, 4H).

#### Ejemplo 78

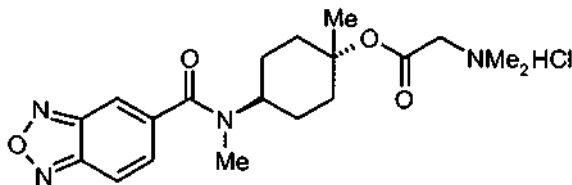
#### Clorhidrato de L-valinato de trans-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo



El compuesto del título se preparó a partir de N-(4-trans-hidroxiciclohexil)-N-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida como se ha descrito para el Ejemplo 71 y se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 257-258 °C (desc.), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, rotámeros) δ 8,06-7,93 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 4,94-4,70 (m, 1H), 4,43-4,35 y 3,60-3,46 (m, total 1H), 4,00 y 3,89 (d, J = 3,6 Hz, total 1H), 3,02 y 2,91 (s, total 3H), 2,43-1,62 (m, 8H), 1,40-1,20 (m, 1H), 1,10-0,92 ppm (m, 6H).

**Ejemplo 79**

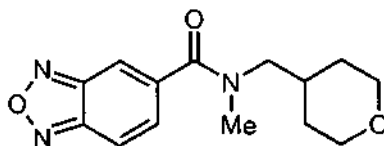
**Clorhidrato de glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]-1-metilciclohexilo y *N,N*-dimetilo**



- 5 A una solución de *N*-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,7 g, 2,4 mmol) en cloroformo (10 ml), a 0 °C, se añadió dimetilaniлина (0,44 g, 3,6 mmol) y a continuación con cloruro de cloroacetilo (0,23 ml, 2,9 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N y solución de bicarbonato sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (5:2) para dar el aducto de cloro y acetilo. Se añadió dimetilamina (3 ml de a 33 % en metanol) a una solución del producto mencionado
- 10 anteriormente (0,275 g, 0,75 mmol), en cloroformo (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se repartió entre cloroformo y agua y la fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo/metanol (1:1,5:7 %). La sal de clorhidrato se preparó por adición de
- 15 una mezcla de HCl 4 N en dioxano a una solución del producto en cloroformo. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto se recristalizó a partir de metanol/éter dietílico para dar el compuesto del título (0,13 g) en forma de un sólido de color blanquecino. p.f. = 201-202 °C, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 2 rotámetros) δ 8,07 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,37 y 3,63-3,50 (ambos m, total 1H), 4,09 y 4,00 (ambos s, total 2H), 3,05, 3,00, 2,95 y 2,91 (todos s, total 9H), 2,40-1,56 (m, 8H), 1,69 y 1,63 ppm (ambos s, total 3H).

**Ejemplo 80**

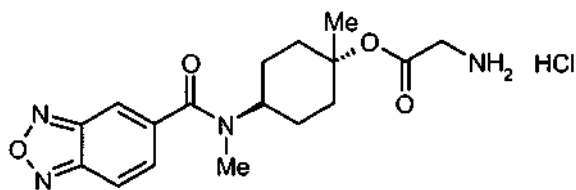
***N*-Metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida**



- Se añadió tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (5 ml, 40,0 mmol) a una solución de metilamina (Generada por calentamiento de una mezcla de clorhidrato de metilamina y gránulos de hidróxido sódico) en THF (30 ml) y la
- 25 mezcla se calentó a 110 °C en un reactor de bomba durante una noche. Los disolventes se evaporaron, el residuo se disolvió en THF (100 ml), y se añadió LiAlH<sub>4</sub> (4,6 g, 121 mmol), y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió una solución de NaOH concentrado y el THF se evaporó. Se añadió cloroformo (100 ml) al residuo y el sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar *N*-metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilamina en forma de un aceite de color marrón pálido. La amina precedente (1 g, 7,8 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml), y trietilamina (4 ml) y se añadieron lentamente cloruro de [2.1.3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (1,7 g, 9,3 mmol), como una solución en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se lavó con HCl 1 N (20 ml), y una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón pálido.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámetros) δ 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,52-3,20 (m, 4H), 3,13 y 3,05 (ambos s, total 3H), 2,18-1,80 (m, 1H), 1,73-1,40 ppm (m, 4H).

**Ejemplo 81**

**Clorhidrato de glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-Benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]-1-metilciclohexilo**



La *N*-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida (0,49 g, 2,0 mmol) se suspendió en THF (40 ml) y se añadió dimetilaniolina (0,3 ml, 2,2 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 0,1 h antes de añadir bromuro de bromoacetilo (0,2 ml, 2,4 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir cloroformo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), HCl 1 N (25 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/cloroformo (1:1) para dar el derivado de bromo acetilo en forma de un sólido de color blanco (0,63 g, 76 %; p.f. = 133-134 °C).

A una solución del bromuro de acetilo precedente (0,61 g, 1,5 mmol) en DMF (8 ml) se añadió azida sódica (0,59 g, 9 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo se repartió entre cloroformo y agua. El extracto de cloroformo se lavó con HCl 1 N y una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar la azida deseada. A este material (0,56 g, 1,5 mmol) se añadió piridina (5 ml) y trifetil fosfina (0,63 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h) antes de añadir una solución de hidróxido de amonio conc. (10 ml) y se agitó durante un periodo adicional de 2 h a temperatura ambiente. La piridina se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) seguido de cloroformo/metanol/trietilamina (90:10:3) para dar glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonyl)(metil)amino]-1-metilciclohexilo en forma de un sólido de color amarillo (0,42 g). La sal de clorhidrato se preparó como se ha descrito anteriormente y se aisló en forma de un sólido de color blanco. p.f. = 188-189 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 2 rotámetros) δ 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,45-4,37 y 3,63-3,50 (ambos m, total 1H), 3,84 y 3,71 (ambos s, total 2H), 3,03 y 2,93 (ambos s, total 3H), 2,40-1,56 (m, 8H), 1,66 y 1,59 ppm (ambos s, total 3H).

## II. PROCEDIMIENTOS BIOLÓGICOS

### Ejemplo 82

#### Electrofisiología *In vivo*

Los efectos electrofisiológicos de los compuestos de la invención se sometieron a ensayo *in vivo* en animales anestesiados de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Los animales se mantuvieron con anestesia de fenobarbital administrada usando una bomba de jeringa de Hamilton. Los electrodos de estimulación y de registro se insertan en la vía de perforación y el giro dentado del hipocampo, respectivamente. Una vez que se implantan los electrodos, se obtiene una medida inicial estable de respuestas evocadas usando pulsos monofásicos únicos (duración del pulso de 100 μs) proporcionados a 3/min al electrodo estimulador. Los EPSP de campo se controlan hasta que se alcanza una medida inicial estable (aproximadamente 20-30 min), tras lo cual una solución del compuesto de ensayo se inyecta por vía intraperitoneal y se registran los potenciales de campo evocados. Los potenciales evocados se registran durante aproximadamente 2 h después de la administración del fármaco o hasta que la amplitud del campo de EPSP vuelve a la medida inicial. En el último caso, es común que una administración iv también se realice con una dosis apropiada del mismo compuesto de ensayo.

### Ejemplo 83

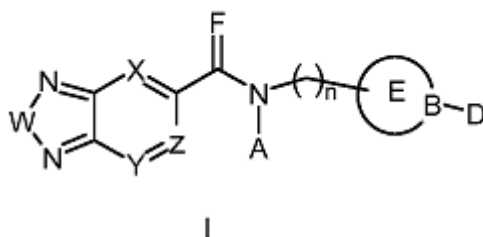
#### Inhibición de la Locomoción Estimulada con d-Anfetamina

Los ratones CD 1 macho, de 25-30 g de peso corporal, se llevaron a la sala experimental y se les permitió al menos 30 minutos de aclimatación. Cada ratón se puso en el recinto de ensayo con una matriz de rayos infrarrojos que controla automáticamente la actividad del animal. Los ratones se habituaron al recinto de ensayo durante 20 minutos y a continuación volvieron a su jaula de alojamiento. Los ratones se dosificaron por vía intraperitoneal con el compuesto de ensayo en vehículo apropiado 5 minutos antes de la inyección de d-Anfetamina. Diez minutos después de la inyección de d-Anfetamina, los ratones se sometieron a ensayo para la actividad locomotora durante un total de 15 minutos. Los datos se recogieron en ordenador y se expresaron como "unidades de movimiento arbitrarias". Todos los datos se analizaron por comparación de los grupos tratados con el compuesto de ensayo con respecto al grupo de control del vehículo. El análisis estadístico se realizó por ANOVA seguido del ensayo t de Dunnet en el que se consideró que los valores de P inferiores a 0,05 eran significativamente diferentes.

Aunque la invención se ha descrito por referencia a procedimientos y realizaciones específicos, se observará que se pueden realizar diversas modificaciones sin apartarse de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula:



I

en la que:

- 5 W es oxígeno,  
 X, Y y Z son cada uno independientemente -CR,  
 en la que: R es H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado,

en la que:

- 10 R<sup>1</sup> es H, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado,  
 F = O o S,  
 A es un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, alqueno -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, alquino -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> alquilcicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heterociclo, alquilarilo, alquilheterociclo;  
 n = 0;

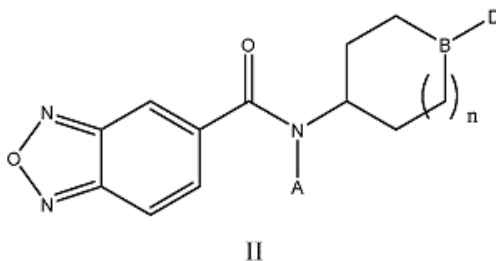


- 15 es un cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un azacicloalquilo -C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, un bicicloalquilo -C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, un azabicicloalquilo -C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, arilo o un heterociclo;

- 20 B es -C=, C-R<sup>a</sup>, O, N, S, C=O, S=O o SO<sub>2</sub>  
 R<sup>a</sup> es H, un halógeno, OH, O-alquilo, ciano, o un grupo alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y que opcionalmente, forma un grupo cicloalquilo con D;

- y  
 D está ausente cuando B es O, S, C=O, S=O o SO<sub>2</sub> o si está presente, está unido a B cuando B es -C=, -C-R<sup>a</sup> o N, y es H, un halógeno, OR<sup>b</sup>, un alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, y que opcionalmente, forma un grupo cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, con R<sup>a</sup>, un alqueno -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, un alquino -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, un cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un arilo, un heterociclo, un carboxialquilo -C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un carboxiarilo, un carboxiheteroarilo, un sulfonilalquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un sulfonarilo o un sulfoniheteroarilo, o cuando B es -C-R<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> y D opcionalmente forman un grupo =N-R<sup>c</sup> o un grupo =N-OR<sup>c</sup> con B, en los que R<sup>c</sup> es H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>; y R<sup>b</sup> es H, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar ramificado o no ramificado, o un grupo acilo -C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Compuestos de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula II:



en la que:

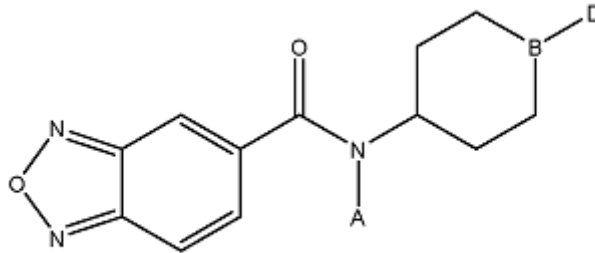
A es alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, un cicloalquilo -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;  
n es 0, 1, 2 o 3; y

B es C-R<sup>a</sup>, C=O u O;

5 R<sup>a</sup> es H, OH, alquilo o F; y

D está ausente, es H u OH cuando R<sup>a</sup> es H o alquilo, o es F cuando R<sup>a</sup> es F, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Compuestos de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula III



III

10 en la que:

A es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

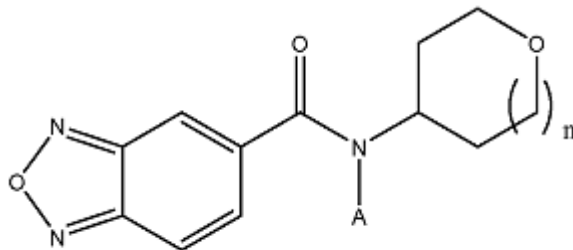
B es C-R<sup>a</sup>, O o C=O;

R<sup>a</sup> es H, F, -OH o alquilo y

D está ausente, es H u OH cuando R<sup>a</sup> es H o alquilo, o es F cuando R<sup>a</sup> es F, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

4. Compuestos de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula IV:



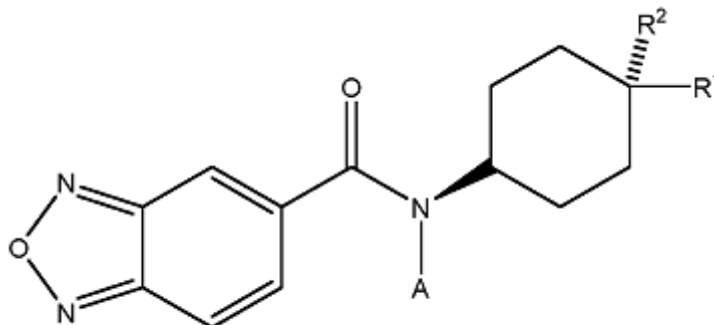
IV

en la que:

A es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 n es 0, 1 o 2, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Compuestos de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula V:



V

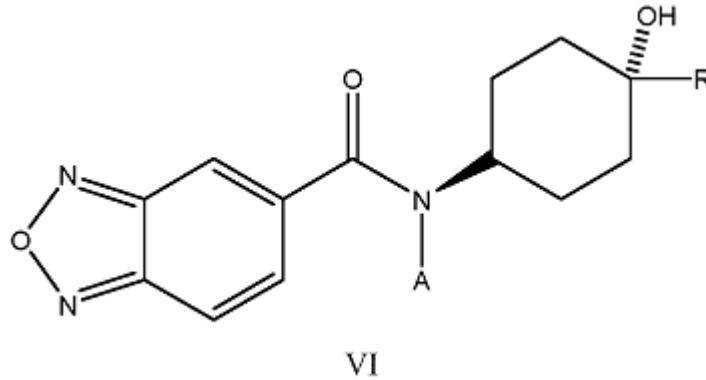
en la que:

A es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>1</sup> es H, F, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>2</sup> es H, F, CN, un heterociclo u OR<sup>3</sup>,

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 6. Compuestos de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula VI:

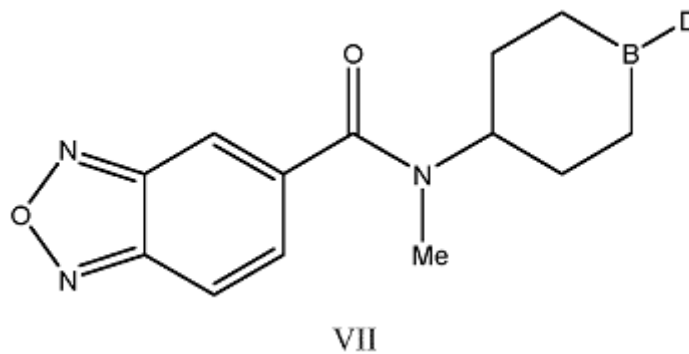


en la que:

A es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R es H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 7. Compuestos de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula VII:



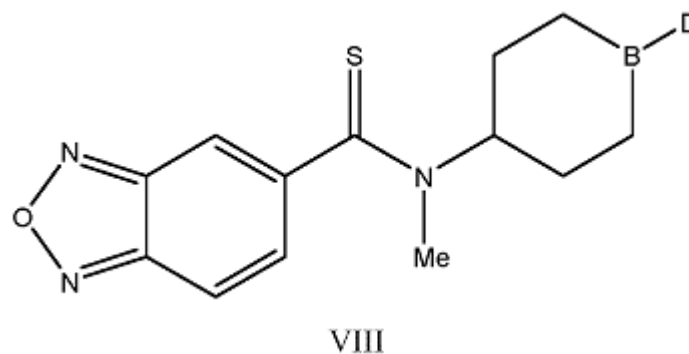
en la que:

B es C-R<sup>a</sup>, O o C=O;

R<sup>a</sup> es H, F, -OH o alquilo y

- 15 D está ausente, es H u OH cuando R<sup>a</sup> es H o alquilo, o es F cuando R<sup>a</sup> es F, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Compuestos de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula VIII:

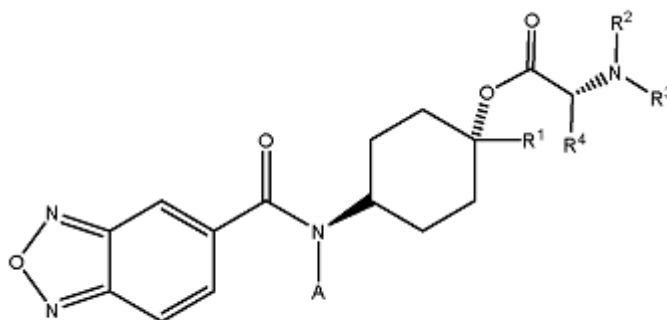


en la que:

B es C-R<sup>a</sup>, O o C=O; R<sup>a</sup> es H, F, -OH o alquilo y

D está ausente, es H u OH cuando R<sup>a</sup> es H o alquilo, o es F cuando R<sup>a</sup> es F, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 9. Compuestos de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula IX:



IX

en la que:

A es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que,

R<sup>1</sup> es H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

10 R<sup>2</sup> es H, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>3</sup> es H, o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>4</sup> es H, o a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal, solvato, o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

- 15 *N*-Ciclohexil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Ciclopentil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-Cianociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(4-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(4-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*trans*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
20 *N*-(4-*trans*-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

- Clorhidrato de *N,N*-dimetil glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo  
Clorhidrato de L-alaninato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo  
Clorhidrato de L-valinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo  
25 *Clorhidrato de N,N*-dimetil glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]-1-metilciclohexilo  
Clorhidrato de glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]-1-metilciclohexilo  
Clorhidrato de glicinato de *trans*-4-[(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)(metil)amino]ciclohexilo.

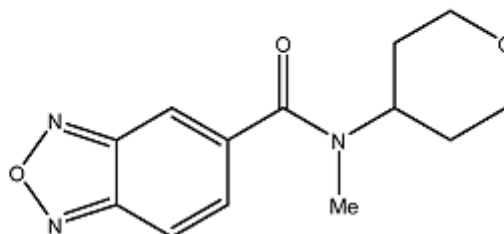
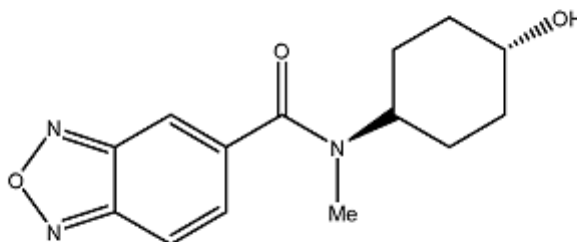
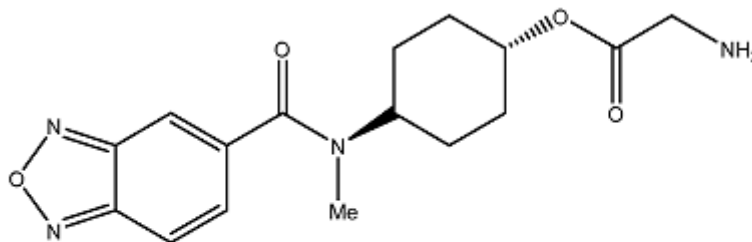
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

- 30 *N*-Cicloheptil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4,4-Dimetilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-espiro[2,5]oct-6-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Ciclobutil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Ciclohexil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Ciclopentil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
35 *N*-Ciclobutil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*cis*-4-Cianociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-D<sub>3</sub>-Metil-*N*-tetrahidro-2H-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(Tetrahidro-2H-piran-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
40 *N*-Metil-*N*-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Etil-*N*-tetrahidro-2H-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Ciclohexil-*N*-etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(Ciclohexilmetil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida

- N*-Bencil-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-piridin-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-fenil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
5 *N*-Ciclopropil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Tetrahidro-2*H*-piran-4-il-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
4-[[[2.1.3]-benzoxadiazol-5-ilcarbonil](metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo  
Clorhidrato de *N*-metil-*N*-piperidin-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
10 *N*-(1-Acetilpiperidin-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(1-Formilpiperidin-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(1-oxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
15 *N*-Metil-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-[4-(Hidroxiimino)ciclohexil]-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-[4-(Metoxiimino)ciclohexil]-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4,4-Difluorociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4-fluorociclohex-3-en-1-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
20 *N*-(4-trans-5-Hidroxiciclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(cis-4-Hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(trans-4-Hidroxi-4-etilciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
25 *N*-(cis-4-Etilil-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(cis-4-But-3-en-1-il-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(trans-4-But-3-en-1-il-4-hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4-trans-Hidroxiciclohexil)-*N*-D<sub>3</sub>-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(trans-4-Metoxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
30 *N*-(trans-4-Metoxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(trans-4-Metoxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(4-cis-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-[trans-4-(2*H*-tetrazol-2-il)ciclohexil]-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(trans-4-Azidociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(trans-4-Aminociclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
35 *N*-(cis-3-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(trans-3-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(3-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(3,3-difluorociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(2-Hidroxiciclohexil)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
40 *N*-Metil-*N*-(2-oxociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(2,2-difluorociclohexil)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(2-Hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(2-oxotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(2-oxotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
45 *N*-(2-Hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*N*-metil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-(*R*)-Tetrahidrofuran-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-(*R*)-tetrahidrofurano-3-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-2-(4-Morfolinil)etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
Clorhidrato de *N*-metil-*N*-2-(4-morfolinil)etil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
50 *N*-Metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida  
*N*-Metil-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil-[2.1.3]-benzoxadiazol-5-carboxamida.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:





o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 1-13 en combinación con un vehículo, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14 en la que dicho compuesto comprende de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 75 % en peso de dicha composición y dicho vehículo, aditivo o excipiente comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 95,5 % de dicha composición.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso como un medicamento.
- 10 17. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de un sujeto mamífero, en el que el sujeto padece una afección hipoglutamatérgica o una deficiencia del número o potencia de las sinapsis excitatorias o del número de receptores AMPA, de modo que la memoria u otras funciones cognitivas se ven alteradas.
- 15 18. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de un sujeto mamífero, en el que el sujeto padece una afección hipoglutamatérgica o una deficiencia del número o potencia de las sinapsis excitatorias o del número de receptores AMPA, de modo que se produce un desequilibrio cortical/estriado que conduce a esquizofrenia o comportamiento esquizofrénico.
19. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
20. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 20 21. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de ADHD.
22. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento del Síndrome de Rett.
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos.
- 25 24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de depresión respiratoria.
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en combinación con un

opiáceo en el tratamiento de depresión respiratoria.

26. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un agente anestésico tal como propofol o barbitúricos para su uso en el tratamiento de depresión respiratoria.

5 27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de trastornos del sueño relacionados con la respiración o apnea del sueño.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento del Síndrome del cromosoma X Frágil.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10 30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en combinación con inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.