



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

_____ NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
_____ FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER _____

DOMICILIO 35, RUE DE VERDUN 92284, FRANCIA _____

74. APODERADO MARÍA VICTORIA LIEBBE LOZANO _____

22. BOGOTÁ, D.C., MARZO DE 2012 _____

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-039236- -00000-0000

Fecha: 2012-03-06 15:46:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Evt: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER Dirección: 35, rue de Verdun 92284 Nacionalidad o domicilio: Francia Lugar de constitución: Francia Teléfono: 01.55.72.60.00 Fax: 01.55.72.72.13 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MARIA VICTORIA LIEBBE Dirección: Calle 122 # 48 - 11 Teléfono: 7420191 Fax: 7420193 E-Mail: estrategiajuridica@estrategiajuridica.net	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 51.819.220 TP 54.845	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: (Anexo No. 7) Dirección: (Anexo No. 7) Nacionalidad o domicilio: (Anexo No. 7)		
5 Título(54): <u>NUEVOS DERIVADOS DE DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.</u>			
6 Clasificación Internacional (51): _____			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33)País de Origen FRANCIA	(32)Fecha 8 de marzo de 2011	(31)N° de Solicitud 11/00682 75 INPI-Paris SP34
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐ Cual _____			
9 Comprobante de Pago No.: _____ Fecha _____			

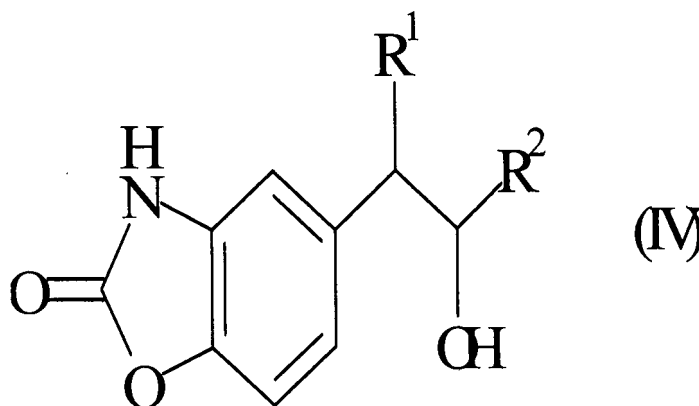
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. **Remítase al Expediente No. 2010 - 145569**
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Remítase al Expediente No. 2010 - 145569**
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud de prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patentes o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados total o parcialmente con la invención de esta solicitud

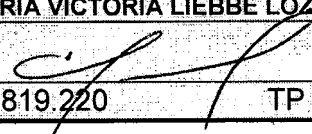
11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

SOLICITO CONCESIÓN DE LA PATENTE,

NOMBRE: MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANOFIRMA: C.C. 51.819.220TP 54.845

2

ANEXO No. 1

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

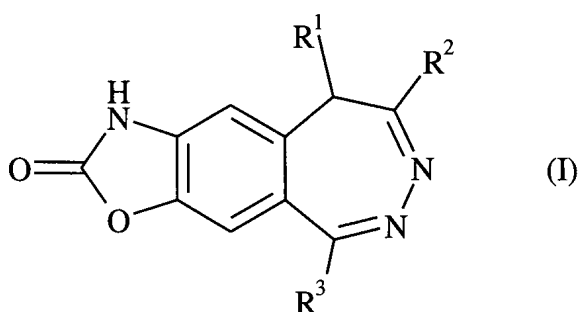
LES LABORATOIRES SERVIER

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
(21) No. De solicitud:	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante (s) LES LABORATOIRES SERVIER
(30) Prioridad: Si (31) No. Prioridad: 11/00682 75 INPI – París SP34 (32) Fecha: Marzo 8 / 2011 (33) País: Francia	(72) Interventor (es) István LING; József BARKÓCZY; István GACSÁLYI; László HÁRSING; Ferenc ANTONI; György LÉVAY; Michael SPEDDING (74) Apoderado (s) María Victoria Liebbe Lozano
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha No. de solicitud PCT	(87) Publicación internacional Fecha Fecha (dd/mm/aa) No. Publicación WO
Resumen reivindicación (es): Ver anexos.	

RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I) :



en la que:

- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;
- R² representa un grupo alquilo;
- R³ representa un grupo arilo o heteroarilo.

Medicamentos.

ANEXO No. 2

DESCRIPCION DE LA INVENCION

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

**NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS,
SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

**LES LABORATOIRES SERVIER
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX
FRANCIA**

**EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT
KERESZTURI UT 30-38
H-1106 BUDAPEST
HUNGRÍA**

INVENTORES: **István LING
József BARKÓCZY
Michael SPEDDING
Ferenc ANTONI
István GACSÁLYI
György LÉVAY
Laszlo HARSING**

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

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

10 Las benzodiazepinas mejoran la acción del GABA sobre los receptores GABA_A interaccionando en los sitios de unión moduladores. Las benzodiazepinas agonistas no-selectivas provocan efectos sedativo, hipnótico, ansiolítico, anti-convulsivo, amnésico, anti-nociceptivo y miorrelajante.

Los experimentos genéticos de knock-in han mostrado que la subunidad α_1 es responsable de los efectos sedativos mientras que la subunidad α_2 y puede que la α_3 son responsables de los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas agonistas. Los ligandos de los sitios de uniones de las benzodiazepinas que producen los efectos contrarios *via* la reducción de la activación del receptor GABA_A inducida por GABA se denominan « agonistas inversos ». Estos compuestos muestran una actividad beneficiosa contra los trastornos cognitivos; sin embargo, los efectos indeseables proconvulsivos y ansiógenos han impedido la continuación de los estudios clínicos más profundos de estos compuestos.

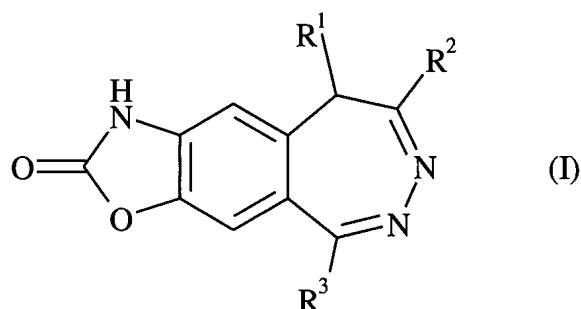
Las funciones del receptor GABA_A que contiene la subunidad α_5 están menos definidas. En los ratones, la delección o la reducción del número de receptores GABA_A que contienen la subunidad α_5 está asociada a una mejora de las funciones cognitivas. Además, el tratamiento con un agonista inverso selectivo α_5 produce un efecto procognitivo mejorado en varios modelos de roedores, mientras que, en el ser humano, se ha observado un efecto procognitivo sobre el déficit de la memoria inducido por el alcohol.

Existe una necesidad importante no satisfecha en el tratamiento de los déficits cognitivos asociados con diferentes enfermedades ligadas a la edad, con enfermedades neurodegenerativas o vasculares, o incluso con la esquizofrenia. Los tratamientos actuales

contra la enfermedad de Alzheimer, patología que tiene la frecuencia más grande, se basan bien en la inhibición de la colinesterasa (por ejemplo donepezil), bien en el antagonismo NMDA (memantina). Sin embargo, los inhibidores de la colinesterasa poseen un gran número de efectos indeseables ligados al mecanismo de acción mientras que la eficacia real de la memantina es limitada. Consecuentemente, es particularmente interesante disponer de nuevas terapias que tengan una mayor eficacia y una mejor tolerabilidad.

Los compuestos de esta invención, además del hecho de que sean nuevos, poseen propiedades particularmente interesantes fijándose selectivamente sobre un subtipo receptorial de GABA_A y disminuyendo los efectos de GABA.

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



en la que:

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

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

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, trifluoroacético, láctico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, maleico, fosfórico, cítrico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, canfórico, etc...

- 5 Por grupo arilo, se entiende un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo alquilcarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo alcoxycarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; un
- 10 grupo hidroxí; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; o un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

- Por grupo heteroarilo, se entiende un grupo bicíclico o tricíclico en el que al menos uno de los ciclos es aromático, que contiene de 1 a 3 heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos
- 15 entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo alquilcarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo alcoxycarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo hidroxí; un
- 20 grupo ciano; un grupo nitro; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; o un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

En los compuestos de fórmula (I), R^1 representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

- De manera ventajosa, los compuestos de fórmula (I) son los compuestos para los que R^2
- 25 representa un grupo metilo.

El grupo R^3 representa preferentemente el grupo heteroarilo.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) preferidos son los compuestos para los que R^3 representa un grupo aromático bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo alquilcarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo alcóxicarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; o un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos son los compuestos para los que R^3 representa un grupo benzotienilo, benzofuranilo o quinolinilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos para los que R^3 representa un grupo 1-benzotienilo ó 6-quinolinilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Otra posibilidad ventajosa consiste en que R^3 representa un grupo 1-benzotienilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

El grupo R^3 representa un grupo 1-benzotien-2-ilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

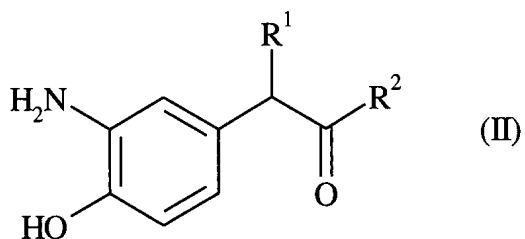
Las sustituciones preferidas del grupo heteroarilo son el átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo y, más particularmente, flúor o cloro; el grupo trifluorometilo; o el grupo metilo.

Los compuestos preferidos de la invención son:

- 5 • 5-(4-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 8-metil-5-(6-quinolinil)-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 5-(1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-
- 10 benzodiazepin-2-ona;
- 5-(5-cloro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 5-[3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 15 • 8-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 5-(6-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 5-(7-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-
- 20 benzodiazepin-2-ona.

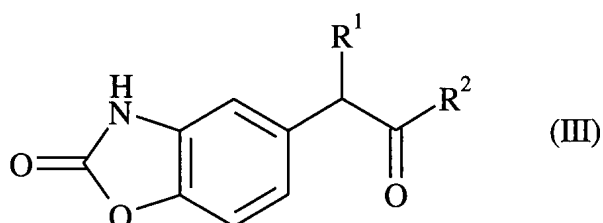
Las sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable así como los solvatos, los complejos y los aductos de los compuestos preferidos de la invención forman parte integrante de la invención.

- La invención engloba igualmente el procedimiento de preparación de los compuestos de
- 25 fórmula (I), caracterizado porque se utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II):



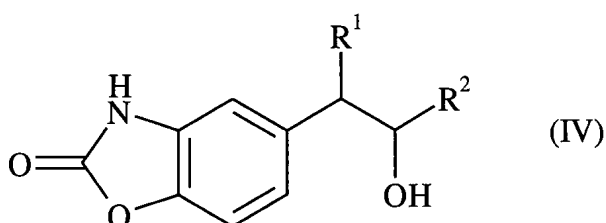
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

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



en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se hace reaccionar con un agente reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (IV):



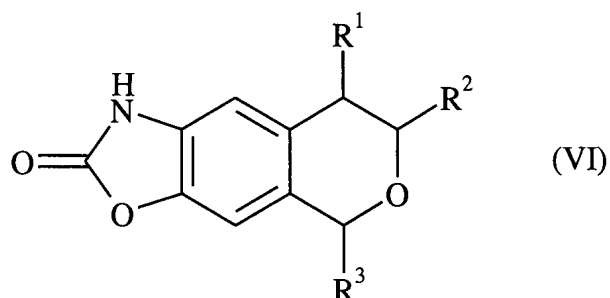
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta la acción del compuesto de fórmula (V):



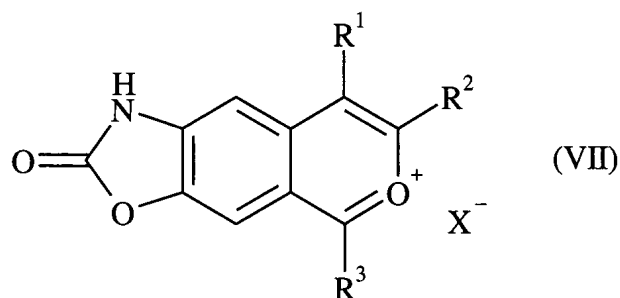
en la que R^3 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VI):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

- 5 que se somete a la acción de un agente oxidante, seguido de la formación de una sal, para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):

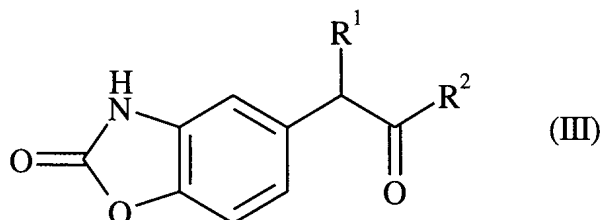


en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I) y X representa un contra-ión tal como ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

- 10 que experimenta la acción de la hidrazina para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

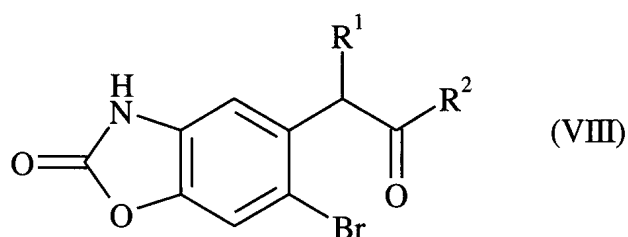
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros, si existen, según una técnica clásica de separación.

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



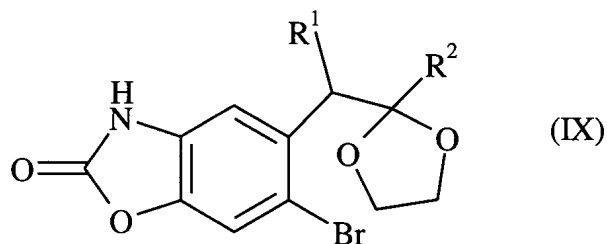
5 en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se somete a una reacción de bromación para dar lugar al compuesto de fórmula (VIII):



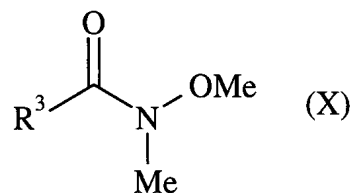
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido anteriormente,

10 que experimenta una etapa de protección del grupo carbonilo para dar lugar al compuesto de fórmula (IX):



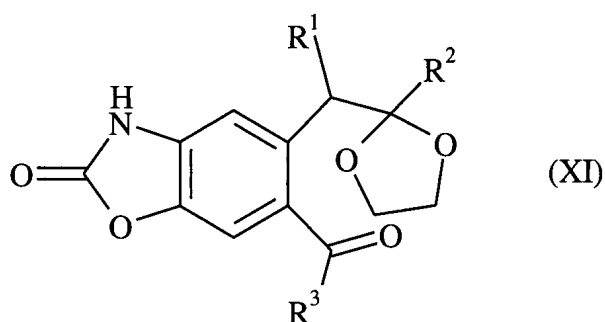
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido anteriormente,

que experimenta la acción del compuesto de fórmula (X):



en la que R^3 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

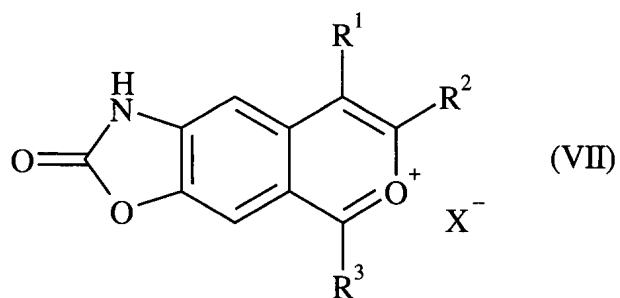
para dar lugar al compuesto de fórmula (XI):



5

en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta una reacción de ciclación para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



10 en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I) y X representa un contra-ión tal como ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

que se somete a la acción de la hidrazina para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros, si existen, según una técnica clásica de separación.

- 5 Los compuestos de fórmula (II), (V) y (X) son comerciales o fácilmente accesibles para el experto en la técnica por reacciones de química clásicas o descritas en la bibliografía.

Los compuestos de la presente invención son selectivos de la subunidad α_5 del receptor GABA_A y disminuyen los efectos del neurotransmisor GABA, lo que les hace útiles en el tratamiento o la prevención de las enfermedades psiquiátricas y neurológicas
10 caracterizadas por déficits cognitivos, tales como esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autístico, síndrome de Down, síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington. Otras indicaciones terapéuticas posibles están ligadas a diferentes estados de ansiedad tales como ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos
15 obsesivos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático y trastornos bipolares. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en los tratamientos de las secuelas de un accidente vascular cerebral y de las secuelas de un traumatismo cerebral, raquidiano o medular.

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

La invención engloba igualmente las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes no tóxicos. Entre las composiciones farmacéuticas
25 según la invención, se podrán citar más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o

grageados, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables y suspensiones bebibles.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención y no la limitan de ninguna forma. Las estructuras de los compuestos descritos se han confirmado por las técnicas espectroscópicas habituales (como RMN de protón: ls = singlete ancho; s = singlete; d =
10 doblete; t = triplete; dd = doblete desdoblado; m = multiplete).

Las preparaciones descritas a continuación dan lugar a los productos de partida utilizados durante la síntesis de los compuestos de la invención.

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

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

15 A una disolución de hidrocloreuro de (3-amino-4-hidroxifenil)acetona (preparada según EP 101 223 ; *Chemistry Letters* 1980, 1, 85-88 ; o *J. Org. Chem.* 1951, 16, 221-224) (250 mmoles) en tetrahidrofurano (509 mL), se añade 1,1'-carbonildiimidazol (48,25 g ; 290 mmoles) y la mezcla se lleva a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El residuo
20 se disuelve en acetato de etilo (400 mL), la disolución se lava con una disolución acuosa de HCl 5 % (2 x 200 mL) y con disolución salina concentrada (2 x 200 mL) y la fase orgánica se concentra en vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido.

Punto de fusión: 115-116 °C

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

A una disolución del producto de la Etapa anterior (180 mmoles) en acetato de etilo (352 mL) y agua (120 mL), se añade en varias veces borohidruro de sodio (2,1 g ; 550 mmoles) durante 20 minutos a 0-10 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. La mezcla se trata con una disolución acuosa de HCl 10 % hasta pH = 2 y, después de separar las fases, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 90 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. El residuo sólido se pone en suspensión en éter diisopropílico y se filtra para proporcionar el producto del título en forma de un sólido.

10 **Punto de fusión:** 133-134 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Preparación 1, utilizando como reactivo de partida el hidrocloreuro de 3-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-pentanona en lugar del hidrocloreuro de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)acetona.

15 **Punto de fusión:** 107-109 °C

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

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

20 **Preparación 4:** 5-(2-hidroxibutil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Preparación 1, utilizando como reactivo de partida el hidrocloreuro de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-butanona en lugar del hidrocloreuro de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)acetona.

Punto de fusión: 117-119 °C

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

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

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

Punto de fusión: 220-222 °C

10 *EtapA B :* Perclorato de 7-metil-5-(2-naftil)-2-oxo-1H,2H-isocromeno[6,7-d]-
[1,3]oxazol-6-io

15 A una disolución del producto de la Etapa anterior (67,5 mmoles) en acetona (490 mL), se añade gota a gota el reactivo de Jones (88,63 mL ; 236 mmoles) a 0-10 °C durante 40 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se termina y se vierte en agua helada (2.200 mL). El precipitado se filtra, se lava con agua (5 x 50 mL), se seca y se pone directamente a reaccionar en la etapa siguiente.

15 A una suspensión de producto seco en acetato de etilo a reflujo (460 mL), se añade ácido perclórico 70 % (5,87 mL; 67,5 mmoles). El reflujo se mantiene durante 60 minutos adicionales con agitación fuerte. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales obtenidos se filtran y se secan para proporcionar el producto esperado.

20 *Punto de fusión:* 304-307 °C

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

A una disolución del producto de la Etapa anterior (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL), se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica a reflujo en acetonitrilo.

Punto de fusión: 304-306 °C

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

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

10 A una disolución del compuesto de la Preparación 1 (52 mmoles) en metanol (150 mL), se añade *N*-bromosuccinimida (9,8 g; 55 mmoles) en pequeñas partes a 0-10 °C. La mezcla se agita durante una hora adicional y se evapora en vacío. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo (250 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio 5 % (4 x 50 mL), se seca sobre MgSO₄ y se evapora en vacío para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido.

Punto de fusión: 160-162 °C

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

20 Una mezcla del producto de la Etapa anterior (14,7 g; 54 mmoles), de etilen glicol (13,6 mL; 243 mmoles), de ácido *para*-tolueno-sulfónico (1 g; 5 mmoles) y de tolueno (300 mL) se lleva a reflujo utilizando un *Dean-Stark* durante 6 horas. La disolución se enfría a temperatura ambiente y se vierte en acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio 5 % (100 mL), disolución salina concentrada (100 mL), se seca sobre MgSO₄ y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el producto del título en forma sólida.

Punto de fusión: 117-119 °C

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

Una disolución de *n*-butil litio 2,5 M en hexano (10,5 mL; 2.6 mmoles) se añade gota a gota a una disolución del producto de la Etapa anterior (3,1 g; 10 mmoles) en tetrahidrofurano (120 mL) a -78°C . La mezcla de reacción se lleva a -35°C , se agita durante 30 minutos y se añade *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida (16,5 mmoles). La mezcla de reacción se agita a -35°C durante 1,5 horas adicionales y se vierte en una disolución saturada de cloruro de amonio (150 mL). Después de añadir acetato de etilo (150 mL), la fase orgánica se lava con disolución salina concentrada (100 mL), se seca sobre MgSO_4 y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión: $213-215^{\circ}\text{C}$

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

A una suspensión del producto de la Etapa anterior en acetato de etilo a reflujo (460 mL), se añade ácido perclórico 70 % (5,87 mL; 67,5 mmoles). El reflujo se mantiene durante 60 minutos adicionales con agitación fuerte. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales obtenidos se filtran y se secan para proporcionar el producto esperado.

Punto de fusión: $318-320^{\circ}\text{C}$

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

A una disolución del producto de la Etapa anterior (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL), se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica a reflujo en acetonitrilo.

Punto de fusión: 290-292 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando
5 5-cloro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida.

Punto de fusión: 297-298 °C

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

10 A una disolución de perclorato de 7-metil-2-oxo-5-(2-quinolinil)-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A a D descritas en el Ejemplo 2 utilizando *N*-metoxi-*N*-metil-2-quinolinacarboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida) (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL), se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de
15 reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para proporcionar el producto del título.

Punto de fusión: 304-306 °C

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

A una suspensión de perclorato de 7-metil-2-oxo-5-(6-quinolinil)-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A a D descritas en el Ejemplo 2 utilizando *N*-metoxi-*N*-metil-6-quinolinacarboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida) (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL) se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita

durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica por cristalización en una mezcla dimetilformamida/metanol.

Punto de fusión: 302-304 °C

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

EJEMPLO 6 : 5-(1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h]-
10 [2,3]benzodiazepin-2-ona

- A una disolución de 5-(1-benzotien-2-il)-7-metil-1,5,7,8-tetrahidro-2H-isocromeno[6,7-d][1,3]oxazol-2-ona (67,5 mmoles), obtenida según la Etapa A descrita en el Ejemplo 1 utilizando 1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído, en acetona (490 mL), se añade gota a gota el reactivo de Jones (88,63 mL; 236 mmoles) a 0-10 °C durante
15 40 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se termina y se vierte en agua helada (2.200 mL). El precipitado se filtra, se lava con agua (5 x 50 mL), se seca y se pone directamente a reaccionar en la etapa siguiente. A una suspensión de producto seco en acetato de etilo a reflujo (460 mL), se añade ácido perclórico 70 %
(5,87 mL; 67,5 mmoles). El reflujo se mantiene durante 60 minutos adicionales con
20 agitación fuerte. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto bruto se aísla y se pone en suspensión en 2-propanol (434 mL) y se añade hidrazina hidratada (6,17 mL; 127 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el
25 sólido se pone a reflujo en acetonitrilo durante 30 minutos. Después de aislar y de secar, se obtiene el producto del título.

Punto de fusión: 338-340 °C

- Análisis espectroscópico de RMN ^1H (500 MHz, DMSO, δ en ppm) : 12,10 (ls, 1H) ; 7,99 (m, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 7,69 (s, 1H) ; 7,53 (s, 1H) ; 7,39 (m, 2H) ; 7,28 (s, 1H) ; 3,61 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz) ; 2,86 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz) ; 2,08 (s, 3H).
30

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 Punto de fusión: 295-297 °C

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

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

Punto de fusión: 276-278 °C

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

20 El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 322-323 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 Punto de fusión: 301-303 °C

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

10 El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-4-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 313-315 °C

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

15 El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 301-303 °C

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

20 El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 303-305 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-7-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 292-294 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-etil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 293-295 °C

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

A una suspensión de perclorato de 5-(3-etil-4-fluoro-1-benzotien-2-il)-7-metil-2-oxo-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A y B descritas en el Ejemplo 1 utilizando 3-etil-4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído) (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL) se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetonitrilo) para proporcionar el producto del título.

Punto de fusión: 297-299 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 3-etil-4,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 270-272 °C

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

A una suspensión de perclorato de 5-(3-propil-1-benzotien-2-il)-7-metil-2-oxo-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A y B descritas en el Ejemplo 1 utilizando 3-propil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído) (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL) se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el producto del título.

Punto de fusión: 307-308 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 3-butil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 3-propil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 278-280 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 Punto de fusión: 260-262 °C

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

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

10 El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las Etapas A y B del Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído, o según el procedimiento descrito en las Etapas A a D del Ejemplo 2 utilizando 4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-1-benzotiofeno-2-carboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida.

15 Punto de fusión: 278-280 °C

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

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

20 Punto de fusión: 394-396 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 Punto de fusión: 321-323 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la

10 Preparación 2 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 291-292 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en las Etapas A y B del

15 Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 3 en lugar del compuesto de la Preparación 1, seguido del procedimiento descrito en el Ejemplo 18.

Punto de fusión: 299-300 °C

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

20

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 3 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 269-271 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-7-yodo-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 Punto de fusión: 324-326 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 4-cloro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

10 Punto de fusión: 333-335 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-cloro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

15 Punto de fusión: 305-307 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-bromo-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

20 Punto de fusión: 336-338 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-yodo-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 Punto de fusión: 326-328 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

10 Punto de fusión: 343-345 °C

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

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

15

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-cloro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 322-324 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-cloro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

5 Punto de fusión: 310-312 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

10

Punto de fusión: 291-292 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

15

Punto de fusión: 282-284 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

20

Punto de fusión: 345-347 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 6-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 Punto de fusión: 286-288 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

10

Punto de fusión: 329-331 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 2-formil-1-benzofuran-6-carbonitrilo en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

15

Punto de fusión: 388-390 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

20

Punto de fusión: 324-326 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

5 Punto de fusión: 307-309 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

10 Punto de fusión: 333-335 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

15 Punto de fusión: 364-366 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 7-cloro-4-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

20 Punto de fusión: 319-320 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 340-342 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-bromo-4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 345-347 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 336-338 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 1-metilnafto[2,1-*b*]tiofeno-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 318-320 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 295-297 °C

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

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

Punto de fusión: 301-303 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 289-291 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 5-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 291-293 °C

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A : Estudio de la actividad receptorial GABA_A

Los compuestos se ensayan sobre células HEK-293 (Human Embryonic Kidney) que expresan de manera estable la subunidad α_5 del receptor humano GABA_A así como las subunidades beta2 (corta) y gamma2 (larga). Las células se mantienen en presencia de una selección de tres antibióticos – neomicina, zeocina y puomicina – en un medio de Dulbecco (DMEM) que contiene 10 % (v/v) de suero fetal bovino. La víspera del experimento, las células se ponen en placas de 96 pocillos (densidad de 50.000 células/pocillo). A continuación, las células se preincuban durante 40 minutos con los compuestos a ensayar y se tratan con GABA. El potencial membranario se controla gracias a un marcador FMP azul (Molecular Devices) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las respuestas se registran durante 120 segundos en un lector de placas FlexStation3 (Molecular Devices, EEUU). Los valores de CI₅₀ de los compuestos ensayados se determinan por ajuste de curva obtenido por regresión no lineal utilizando el programa informático SoftMax Pro (Molecular Devices, EEUU).

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

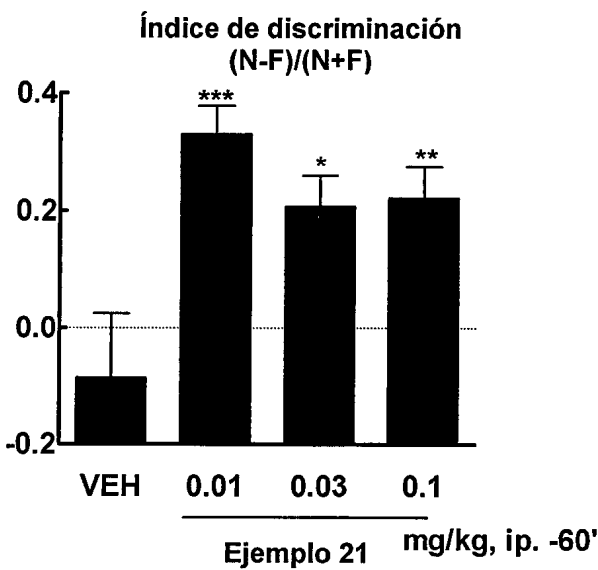
Consecuentemente, los compuestos de la invención demuestran una afinidad excelente y son selectivos para el receptor alfa5.

EJEMPLO B: Ensayo de reconocimiento de objetos nuevos en el ratón

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

En el día 0 (fase de familiarización), los ratones macho NMRI se ponen durante 2,5 minutos en una caja negra de PVC (32x45x27 cm) sin objeto. El primer día, los ratones son libres de explorar dos objetos idénticos durante 3 minutos (fase de adquisición). El segundo día, uno de los objetos se reemplaza por uno nuevo y se cronometra la duración de la exploración para cada objeto durante un periodo de 4 minutos (fase de retención). El pre-tratamiento con los compuestos de la invención se realiza por vía i.p. el día de la fase de adquisición. La duración de la exploración se mide con el programa informático TSE System (TSE System GmbH, Bad Homburg, Alemania).

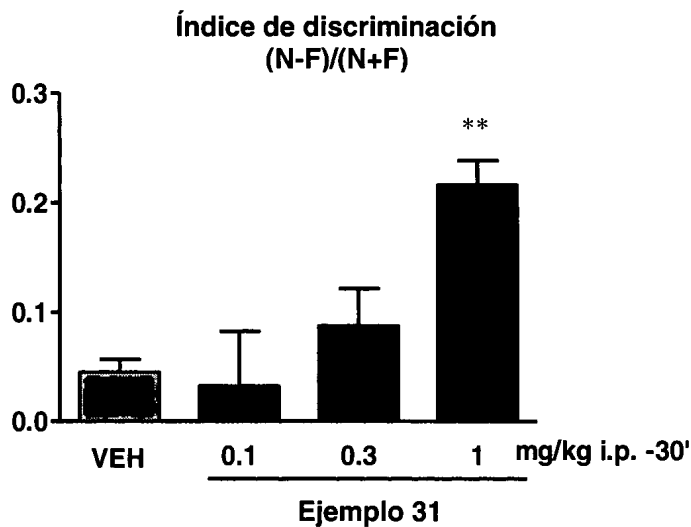
Resultados:



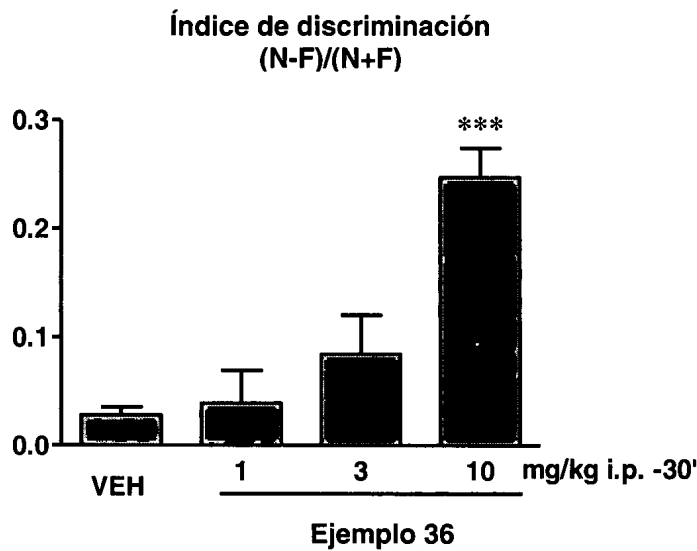
Efecto pro-cognitivo del compuesto del Ejemplo 21 en el modelo de reconocimiento de objeto en el ratón después de administración i.p. (aprox. en el pico de concentración).

Valores medios $\pm$ S.E.M. (n = 20-22/grupo); ensayo de Dunnett después ANOVA (*: p < 0,05, **: p < 0,01, ***: p < 0,001). Índice de discriminación:

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



Efecto pro-cognitivo del compuesto del Ejemplo 31 en el modelo de reconocimiento de objeto en el ratón después de administración i.p. (aprox. en el pico de concentración).
Valores medios $\pm$ S.E.M. (n = 12/grupo) ; ensayo de Dunnett después ANOVA (**: p < 0,01).



Efecto pro-cognitivo del compuesto del Ejemplo 31 en el modelo de reconocimiento de objeto en el ratón después de administración i.p. (aprox. en el pico de concentración).
Valores medios $\pm$ S.E.M. (n = 12/grupo) ; ensayo de Dunnett después ANOVA (***: p < 0,001).

Los resultados indican que los compuestos de la invención demuestran un efecto pro-cognitivo en el modelo de reconocimiento de objeto en el ratón. En particular, el compuesto del Ejemplo 21 presenta un efecto pro-cognitivo significativo a las dosis de 0,01, 0,03 y 0,1 mg/kg, i.p. Además, el compuesto del Ejemplo 31 presenta un efecto pro-

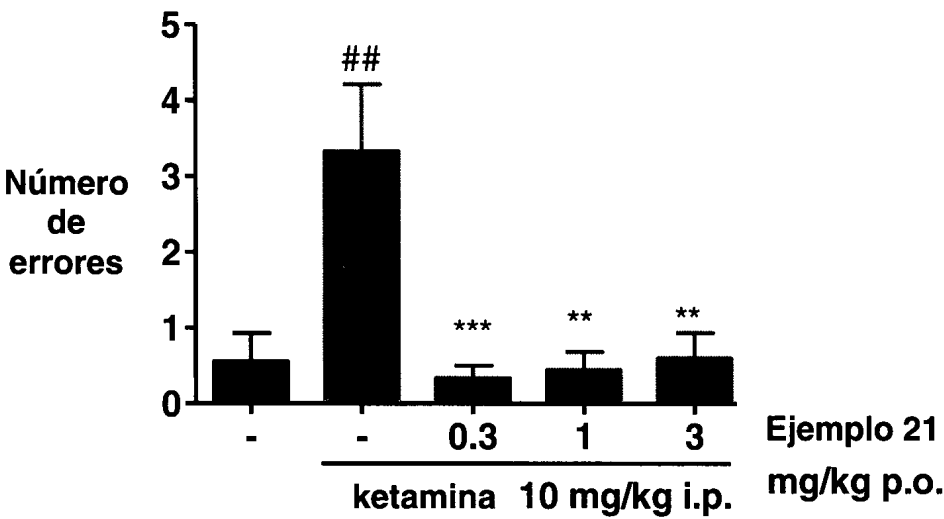
40

cognitivo significativo a la dosis de 1 mg/kg, i.p. y el compuesto del Ejemplo 36 presenta un efecto pro-cognitivo significativo a la dosis de 10 mg/kg, i.p.

EJEMPLO C: Ensayo del laberinto radial en la rata

- Este ensayo se utiliza ampliamente para evaluar la memoria de trabajo y referencial en el roedor. El equipo consiste en una pequeña plataforma central octogonal de la que irradian ocho corredores diferentes espaciados de manera equidistante. Al final de cada corredor, se encuentra el alimento que no es visible desde la plataforma central. Durante el experimento, todos los corredores contienen una recompensa y el animal debe visitar cada uno de los corredores una sola vez. Cada visita adicional se considera como un error.
- 5
- 10 El primer día del experimento, las ratas son privadas de alimento durante 24 horas. El aprendizaje empieza al día siguiente. Las ratas se ponen sobre la plataforma central del laberinto en el que los ocho corredores están provistos de alimento. Los animales son libres para comer el alimento de los ocho corredores. Si una rata no ha consumido la totalidad del alimento al cabo de 20 minutos, se retira del laberinto.
- 15 Los experimentos se continúan una vez al día hasta que los animales consiguen el objetivo fijado, el de obtener un número total de errores (TE) – es decir, cualquier visita adicional a un corredor – inferior a 3. Estos animales se incluirán para lo que sigue del estudio. El último día, las ratas seleccionadas se tratan p.o. con ketamina (10 mg/kg i.p.) co-administrada bien con un vehículo, bien con un compuesto de la invención. Los ensayos
- 20 empiezan 120 minutos después de la administración. Cada uno dura como máximo 5 minutos.

Resultados:



Reducción del déficit de memoria de trabajo inducido por la ketamina por el compuesto del Ejemplo 21 en la rata después de administración p.o.

Valores medios $\pm$ S.E.M. (n = 9-10); ensayo de Mann-Whitney U (## p < 0,01, control frente a control tratado con vehículo); ensayo de Dunn después ANOVA Kruskal-Wallis (** p < 0,01, *** p < 0,001 frente a control tratado con ketamina).

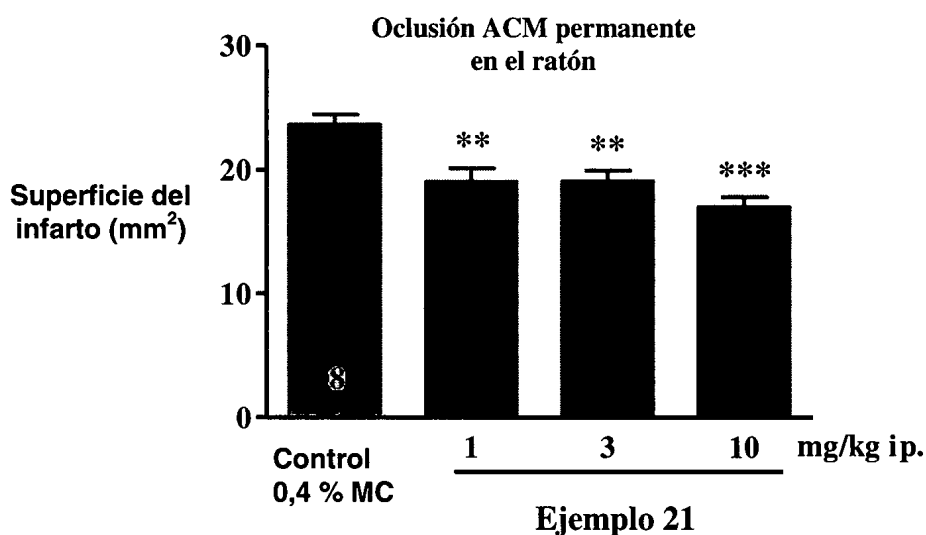
Los resultados indican que los compuestos de la invención demuestran una mejora significativa de la memoria de los animales ensayados. En particular, el compuesto del Ejemplo 21 revierte significativamente el déficit de memoria referencial inducido por la ketamina de manera dependiente de la dosis (de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

EJEMPLO D: Oclusión de la arteria cerebral media (ACM) en el ratón

Se produce una isquemia cerebral focal permanente por electrocoagulación de la ACM izquierda (según el método de Welsh FA et al., *J. Neurochem.* 1987, 49, 846-851). Se anestesian ratones NMRI macho con 2,2,2-tribromoetanol (500 mg/kg i.p., 20 ml/kg). Se practica una incisión en la región temporo-parietal izquierda de la cabeza entre la órbita y la oreja. Se hace una incisión en el músculo temporal y se repliega para dejar aparecer el cráneo. Se abre un pequeño agujero de trepanación en la parte lateral exterior del cráneo justo a nivel de la ACM para ocluir a continuación el tronco de la ACM por electrocoagulación.

Los compuestos de la invención se administran por vía i.p. 30 minutos después de la oclusión de la ACM. Dos días más tarde, los animales se anestesian profundamente con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p., 10 ml/kg) perfundido a través del corazón con una disolución de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio 4 %. Los animales se decapitan finalmente, los cerebros se retiran y se ponen durante al menos 24 horas en una disolución salina que contiene 8 % de formalina. La medida de la superficie necrosada se determina mediante un sistema de análisis de imagen (DigiCell para Windows 4.0).

Resultados:



Efectos neuroprotectores del compuesto del Ejemplo 21 en el modelo de oclusión permanente de la ACM en el ratón después de administración i.p.

Valores medios $\pm$ S.E.M. (n = 6-8/grupo); ensayo de Dunn después ANOVA (** p < 0,01, *** p < 0,001 frente a control); MC: 0,4 % metil celulosa.

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

EJEMPLO E : Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 10 mg de 5-(4-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona

(Ejemplo 21)..... 10 g

5 Hidroxipropilcelulosa 2 g

Almidón de trigo..... 10 g

Lactosa..... 100 g

Estearato de magnesio 3 g

Talco 3 g

ANEXO No. 3

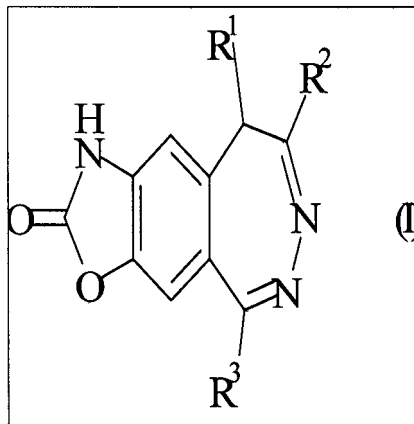
ARTES FINALES 6 X 6 CMS Y 12 X 12 CMS

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

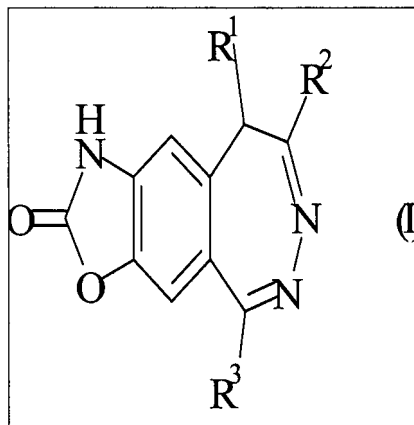
LES LABORATOIRES SERVIER

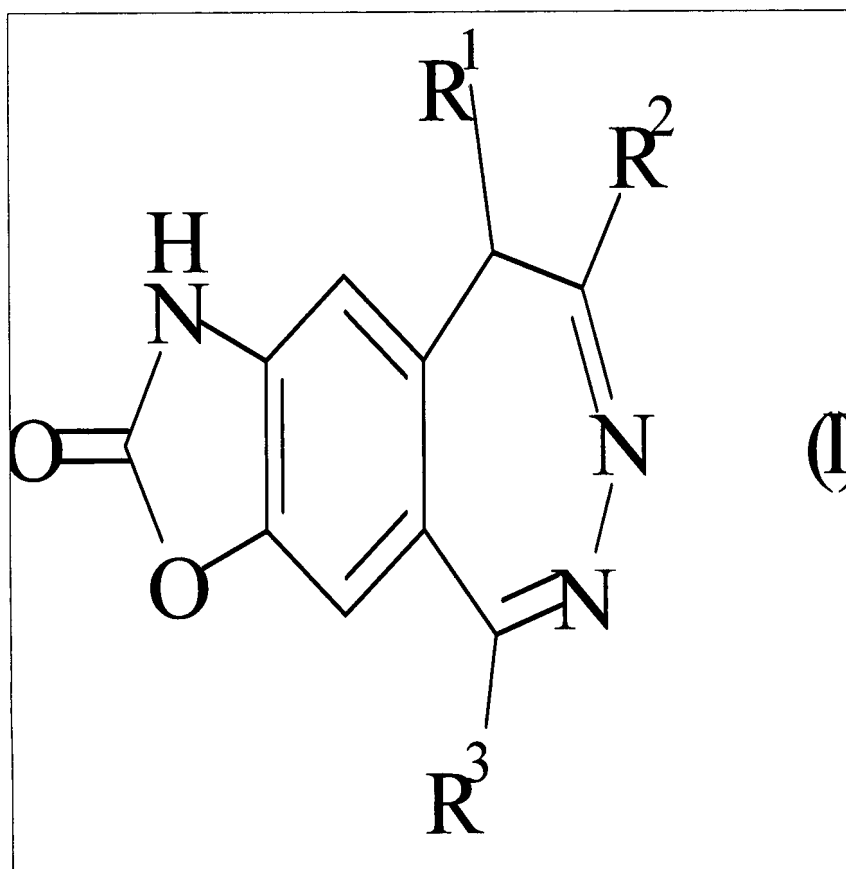
AS

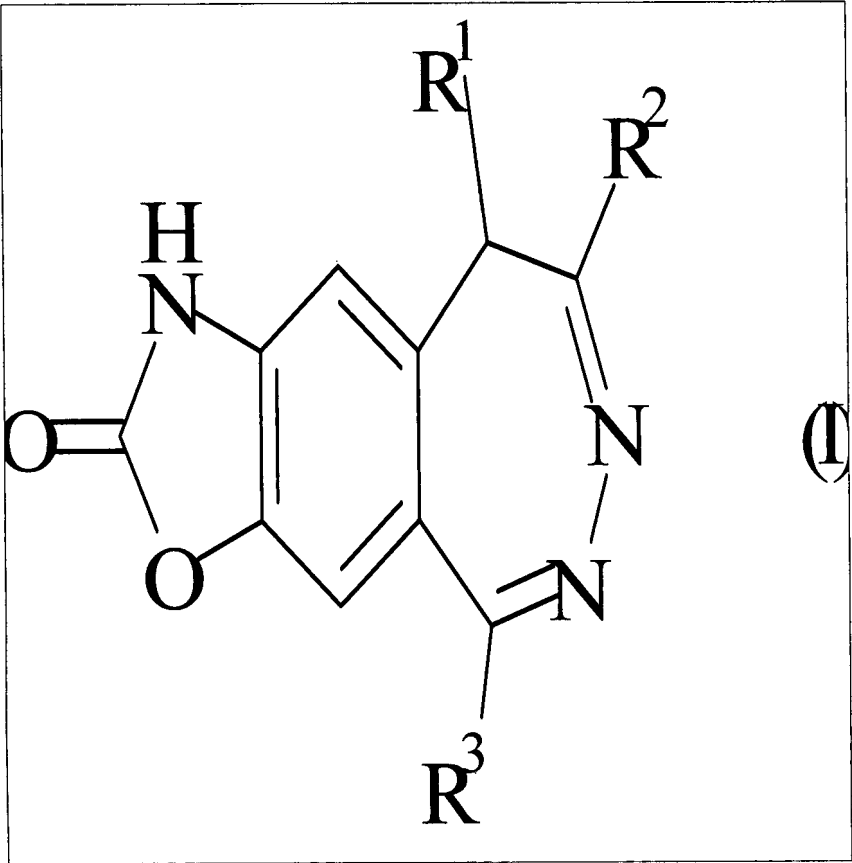
ARTES FINALES 6 x 6



ARTES FINALES 6 x 6







ANEXO No. 4

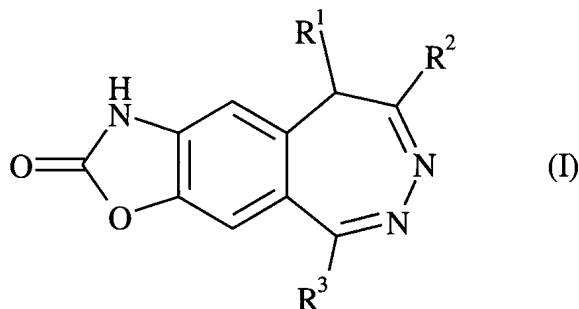
REIVINDICACIONES

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



en la que:

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

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

- 15 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ representa un átomo de hidrógeno.
3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R² representa un grupo metilo.

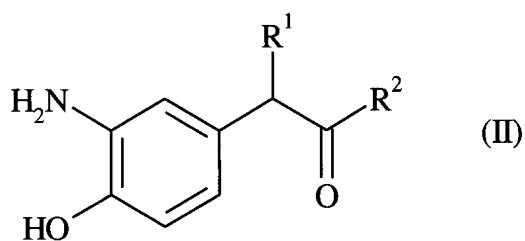
4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo heteroarilo.
- 5 5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo aromático bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo alquilcarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo carboxi; un grupo alcóxicarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; un grupo hidroxí; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; o un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.
- 10 6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo benzotienilo o quinolinilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.
- 15 7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo 1-benzotienilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.
- 20 8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo 1-benzotien-2-ilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.
- 25

9. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo 1-benzotien-2-ilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo o un grupo metilo.

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

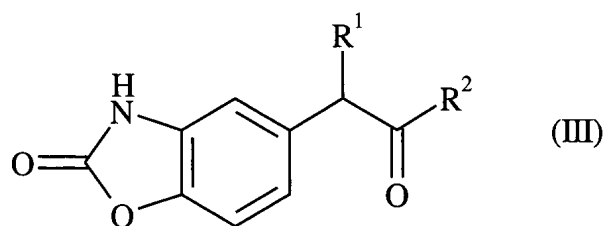
- 5-(4-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 8-metil-5-(6-quinolinil)-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 10 • 5-(1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 5-(5-cloro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 5-[3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-
15 [1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 8-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
- 5-(6-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
- 20 • 5-(7-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona.

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



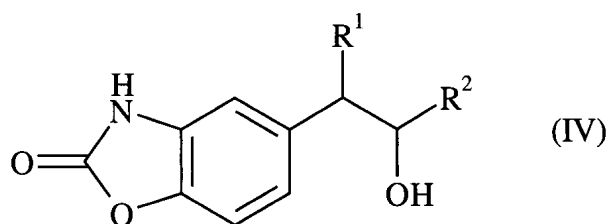
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

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



en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se hace reaccionar con un agente reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (IV):



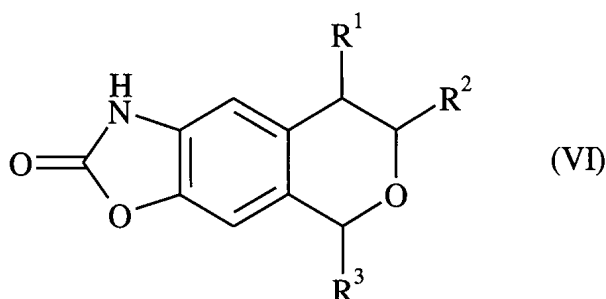
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta la acción del compuesto de fórmula (V):



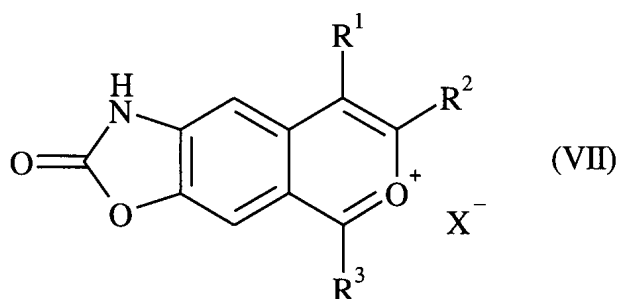
en la que R^3 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VI):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

- 5 que se somete a la acción de un agente oxidante, seguido de la formación de una sal, para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



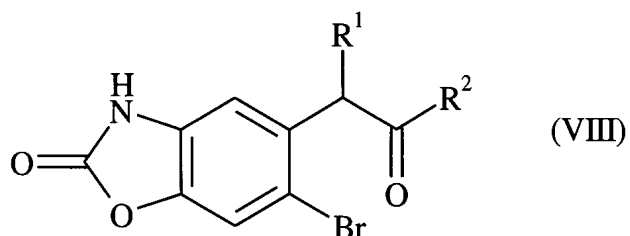
en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I) y X representa un contra-ión tal como ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

- 10 que experimenta la acción de la hidrazina para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros, si existen, según una técnica clásica de separación.

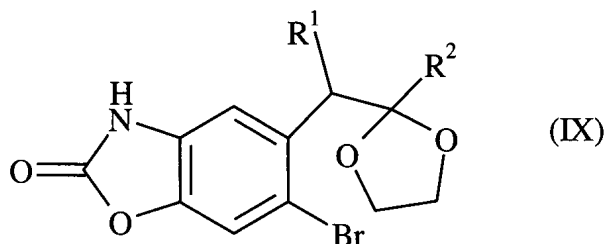
SS

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



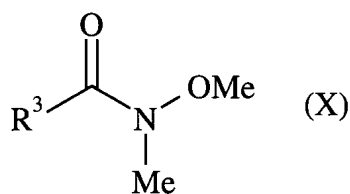
5 en la que R¹ y R² son tales como se han definido anteriormente,

que experimenta una etapa de protección del grupo carbonilo para dar lugar al compuesto de fórmula (IX):



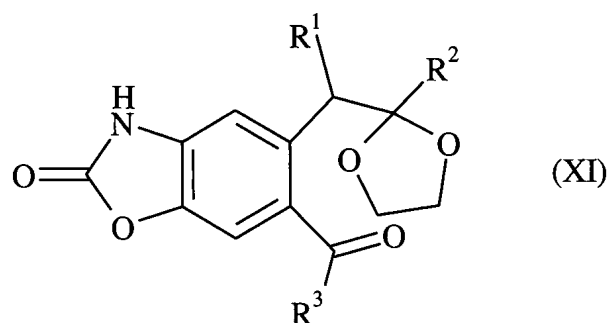
en la que R¹ y R² son tales como se han definido anteriormente,

10 que experimenta la acción del compuesto de fórmula (X):



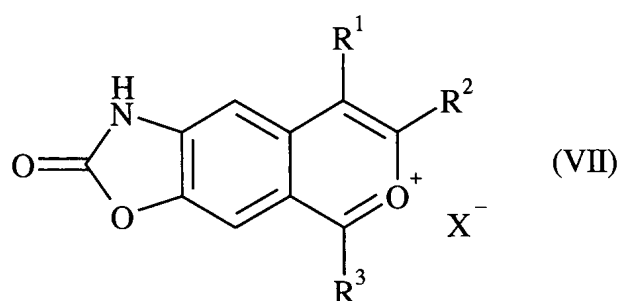
en la que R³ es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (XI):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta una reacción de ciclación para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I) y X representa un contra-ión tal como ClO_4^- , Cl^- , Br^- , HSO_4^- ,

que se somete a la acción de la hidrazina para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

10 compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros, si existen, según una técnica clásica de separación.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
- 5 14. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 13 útiles para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autístico, síndrome de Down, síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, trastornos bipolares, secuelas de un accidente vascular cerebral y secuelas de un traumatismo cerebral, raquidiano o medular.
- 10 15. Utilización de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autístico, síndrome de Down, síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, trastornos bipolares, secuelas de un accidente vascular cerebral y secuelas de un traumatismo cerebral, raquidiano o medular.
- 15 16. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 útiles para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autístico, síndrome de Down, síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, trastornos bipolares, secuelas de un accidente vascular cerebral y secuelas de un traumatismo cerebral, raquidiano o medular.
- 20 25

ANEXO No. 5

**CERTIFICADO DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD
DE PRIORIDAD EXPEDIDA POR LA AUTORIDAD
CORRESPONDIENTE**

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER



d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 04 JAN. 2012

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
La Directrice des brevets

Martine PLANCHE

26bis, rue de Saint-Pétersbourg - 75800 PARIS Cedex 08
Pour vous informer : INPI Direct 0 820 210 211
Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W - 12 08

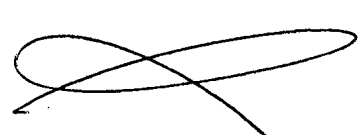
REMISE DES 08/03/2011 DATE LIEU 75 INPI - Paris SP34 N° D'ENREGISTREMENT 11/00682 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI - 8 MARS 2011		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES CEDEX FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 44819			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE Cochez l'une des 4 cases suivantes			
Demande de brevet		☒	
Demande de certificat d'utilité		☐	
Demande divisionnaire		☐	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		☐ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES DIHYDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) ☒ Personne morale ☐ Personne physique			
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	35, rue de Verdun	
	Code postal et ville	92284 SURESNES CEDEX	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.57.72	
Adresse électronique (facultatif)			
☒ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page

61

REMISE DE	08/03/2011	Réservé à l'INPI
DATE	75 INPI - Paris SP34	
LIEU		
N° D'ENREGISTREMENT	11/00682	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W - 12 08

6 MANDATAIRE		
Nom	BERNAD	
Prénom	Stéphane	
Cabinet ou Société	LES LABORATOIRES SERVIER	
Nationalité	FRANCAISE	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	35, rue de Verdun
	Code postal et ville	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)	01.55.72.57.72	
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR(S) Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes	☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 BÉNÉFICIAIRE DE LA RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	☐ Personne(s) physique(s) ☐ PME jusqu'à 1000 salariés (attestation à fournir dans le mois du dépôt) ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche (attestation à fournir dans le mois du dépôt)	
9 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS	☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint	☐	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	1	
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	 Stéphane BERNAD, Ingénieur Brevets	VISA DE L'INPI 

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° . 1 . / . 1 .



REMISE DES	08/03/2011
DATE	75 INPI - Paris SP34
LIEU	
N° D'ENREGISTREMENT	11/00682
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

Veuillez remplir cette page à l'encre noire

DB 829 W - 03 09

Vos références pour ce dossier (facultatif)		44819												
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		<table><tr><td>Pays ou organisation</td><td></td></tr><tr><td>Date</td><td>_____ N°</td></tr><tr><td>Pays ou organisation</td><td></td></tr><tr><td>Date</td><td>_____ N°</td></tr><tr><td>Pays ou organisation</td><td></td></tr><tr><td>Date</td><td>_____ N°</td></tr></table>	Pays ou organisation		Date	_____ N°	Pays ou organisation		Date	_____ N°	Pays ou organisation		Date	_____ N°
Pays ou organisation														
Date	_____ N°													
Pays ou organisation														
Date	_____ N°													
Pays ou organisation														
Date	_____ N°													
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des cases)		☐ Personne morale à compter de 1000 salariés ☐ Personne morale de moins de 1000 salariés ☐ Personne physique												
Nom ou dénomination sociale		EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT												
Prénoms														
Forme juridique														
N° SIREN		_____												
Code APE		_____												
Domicile ou siège	Rue	KERESZTURI UT 30-38												
	Code postal et ville	1106 BUDAPEST												
	Pays	HONGRIE												
Nationalité														
N° de téléphone (facultatif)														
N° de télécopie (facultatif)														
Adresse électronique (facultatif)														
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des cases)		☐ Personne morale à compter de 1000 salariés ☐ Personne morale de moins de 1000 salariés ☐ Personne physique												
Nom ou dénomination sociale														
Prénoms														
Forme juridique														
N° SIREN		_____												
Code APE		_____												
Domicile ou siège	Rue													
	Code postal et ville	_____												
	Pays													
Nationalité														
N° de téléphone (facultatif)														
N° de télécopie (facultatif)														
Adresse électronique (facultatif)														
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE L'INPI												
Stéphane BERNAD, Ingénieur Brevets														

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI. Les données à caractère personnel que vous êtes tenu(e) de nous fournir dans ce formulaire sont exclusivement utilisées pour identifier le titulaire de la demande et son éventuel mandataire.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

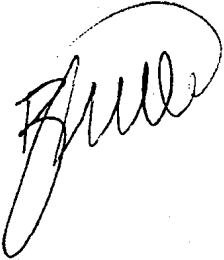
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>		44819	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES DIHYDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER : 35, RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES Cedex FRANCE EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT : KERESZTURI UT 30-38 H-1106 BUDAPEST HONGRIE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		Ling	
Prénoms		István	
Adresse	Rue	Álmos vezér út. 44	
	Code postal et ville	1141	BUDAPEST (Hongrie)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		Barkóczy	
Prénoms		József	
Adresse	Rue	Szirom u. 4-6/B	
	Code postal et ville	1016	BUDAPEST (Hongrie)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		Antoni	
Prénoms		Ferenc	
Adresse	Rue	Szendrő u. 9	
	Code postal et ville	1126	BUDAPEST (Hongrie)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 19 Décembre 2011 Stéphane BERNAD, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Vos références pour ce dossier (facultatif)		44819	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES DIHYDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER : 35, RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES Cedex FRANCE EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT : KERESZTURI UT 30-38 H-1106 BUDAPEST HONGRIE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		Gacsályi	
Prénoms		István	
Adresse	Rue	Baross u. 67	
	Code postal et ville	1201	BUDAPEST (Hongrie)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		Lévay	
Prénoms		György	
Adresse	Rue	Gábor Áron u. 10	
	Code postal et ville	2092	BUDAKESZI (Hongrie)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		Spedding	
Prénoms		Michael	
Adresse	Rue	6, rue Ampère	
	Code postal et ville	78110	LE VESINET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 19 Décembre 2011 Stéphane BERNAD, Ingénieur Brevets			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>		44819	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES DIHYDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER : 35, RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES Cedex FRANCE EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT : KERESZTURI UT 30-38 H-1106 BUDAPEST HONGRIE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		Hársing	
Prénoms		László	
Adresse	Rue	Dembinsky u. 8.	
	Code postal et ville	1071	BUDAPEST (Hongrie)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 19 Décembre 2011 Stéphane BERNAD, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés 1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo [4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one, leur procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

L'acide γ -amino-butérique (ou GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central des mammifères. Dans le prosencéphale, le GABA est principalement synthétisé par les interneurons qui coordonnent les circuits neuronaux complexes *via* les récepteurs GABA_A et GABA_B. Les récepteurs GABA_A sont des canaux chlorures hétéropentamériques ionotropes, comprenant des sous-unités protéiniques α (6 gènes), β (3 gènes), et γ (3 gènes) dans un rapport 2:2:1.

Les benzodiazépines améliorent l'action du GABA sur les récepteurs GABA_A en interagissant sur les sites de liaison modulateurs. Les benzodiazépines agonistes non-sélectives provoquent des effets sédatif, hypnotique, anxiolytique, anti-convulsivant, amnésique, anti-nociceptif et myorelaxant.

Les expériences génétiques de knock-in ont montré que la sous-unité α_1 est responsable des effets sédatifs tandis que la sous-unité α_2 et peut-être α_3 sont responsables des effets anxiolytiques des benzodiazépines agonistes. Les ligands des sites de liaisons des benzodiazépines qui produisent les effets contraires *via* la réduction de l'activation du récepteur GABA_A induite par le GABA sont appelés « agonistes inverses ». Ces composés montrent une activité bénéfique contre les désordres cognitifs ; cependant, des effets indésirables proconvulsivants et anxiogènes ont empêché la poursuite d'études cliniques plus approfondies de ces composés.

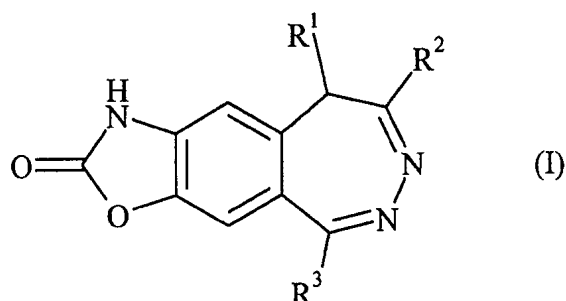
Les fonctions du récepteur GABA_A contenant la sous-unité α_5 sont moins bien définies. Chez la souris, la délétion ou la réduction du nombre de récepteurs GABA_A contenant la sous-unité α_5 est associée à une amélioration des fonctions cognitives. De plus, le traitement par un agoniste inverse sélectif α_5 produit un effet procognitif amélioré dans plusieurs modèles de rongeurs, tandis que, chez l'homme, il a été observé un effet procognitif sur le déficit de la mémoire induit par l'alcool.

Il existe un important besoin non-satisfait dans le traitement des déficits cognitifs associés à différentes maladies liées à l'âge, à des maladies neurodégénératives ou vasculaires, ou encore à la schizophrénie. Les traitements actuels contre la maladie d'Alzheimer,

pathologie ayant la plus forte prévalence, sont basés soit sur l'inhibition de la cholinestérase (e.g. donepezil), soit sur l'antagonisme NMDA (memantine). Cependant, les inhibiteurs de la cholinestérase possèdent un grand nombre d'effets indésirables liés au mécanisme d'action tandis que l'efficacité réelle de la memantine est limitée. Par conséquent, il est particulièrement intéressant de disposer de nouvelles thérapies ayant une plus grande efficacité et une meilleure tolérabilité.

Les composés de cette invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, possèdent des propriétés particulièrement intéressantes en se fixant sélectivement sur un sous-type réceptoriel du GABA_A et en diminuant les effets du GABA.

10 Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié ;
- 15 ➤ R² représente un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié ;
- R³ représente un groupement aryle ou hétéroaryle ;

leurs isomères de position, leurs énantiomères, leurs diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs solvates, leurs complexes et leurs adduits.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, acétique, trifluoroacétique, lactique, malonique, succinique, glutamique, fumarique, maléique, phosphorique, citrique, oxalique, méthane sulfonique, benzène sulfonique, para-toluènesulfonique, camphorique, etc...

- 5 Par groupement aryle, on entend un groupement naphtyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ; ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; alkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; hydroxy ;
- 10 cyano ; nitro ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

- Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement bicyclique ou tricyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant de 1 à 3 hétéroatomes,
- 15 identiques ou différents, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ; ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; alkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou
- 20 ramifié ; hydroxy ; cyano ; nitro ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Dans les composés de formule (I), R^1 représente préférentiellement un atome d'hydrogène.

- De manière avantageuse, les composés de formule (I) sont les composés pour lesquels R^2
- 25 représente un groupement méthyle.

Le groupement R^3 représente préférentiellement le groupement hétéroaryle.

Plus particulièrement, les composés de formule (I) préférés sont les composés pour lesquels R^3 représente un groupement aromatique bicyclique comportant de 1 à 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis
5 parmi un atome d'halogène ; ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; alkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; hydroxy ; cyano ; nitro ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué
10 par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les composés de formule (I) préférés sont les composés pour lesquels R^3 représente un groupement benzothiényl, benzofuranyl ou quinoliny, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un
15 groupement alkyle (C_1-C_4) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R^3 représente un groupement 1-benzothiényl ou 6-quinoliny, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un
20 groupement alkyle (C_1-C_4) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Une autre possibilité avantageuse consiste en ce que R^3 représente un groupement 1-benzothiényl, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C_1-C_4) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

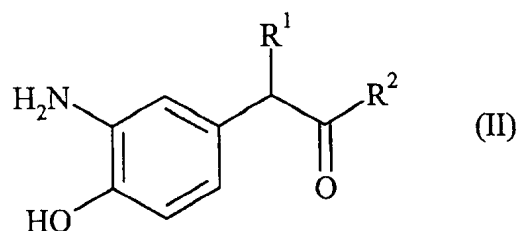
25 Les substitutions préférées du groupement hétéroaryle sont l'atome d'halogène tel que le fluor, le chlore, le brome et l'iode et, plus particulièrement, le fluor et le chlore ; le groupement trifluorométhyle ; ou le groupement méthyle.

Les composés préférés de l'invention sont le :

- 5-(4-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 8-méthyl-5-(6-quinolinyl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 5-(1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 5-(5-chloro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 5-[3-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl]-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 8-méthyl-5-[4-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 5-(6-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 5-(7-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one.

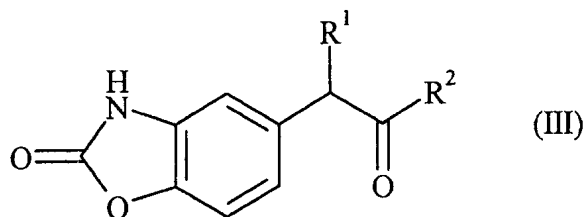
Les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ainsi que les solvates, les complexes et les adduits des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

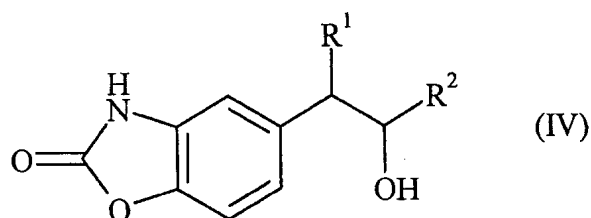
composé de formule (II), sous forme libre ou salifiée, qui est ensuite soumis à une réaction de cyclisation en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole pour conduire au composé de formule (III) :



5

dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est mis en réaction avec un agent réducteur pour conduire au composé de formule (IV) :



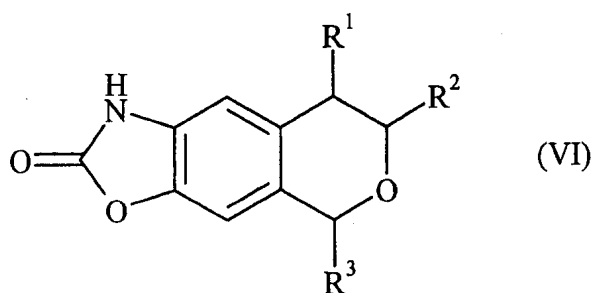
10 dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

qui subit ensuite l'action du composé de formule (V) :



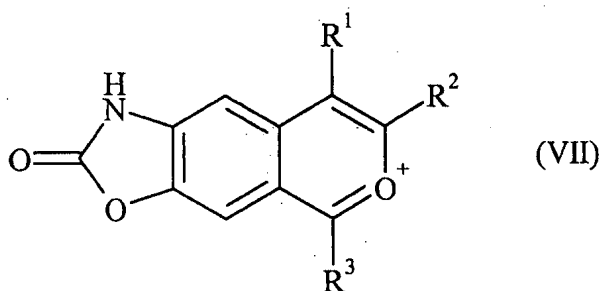
dans laquelle R^3 est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est ensuite soumis à l'action d'un agent oxydant, suivie de la formation d'un sel, pour conduire au composé de formule (VII) :



5

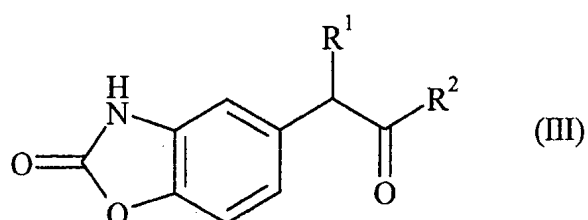
dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui subit ensuite l'action de l'hydrazine pour conduire au composé de formule (I),

composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

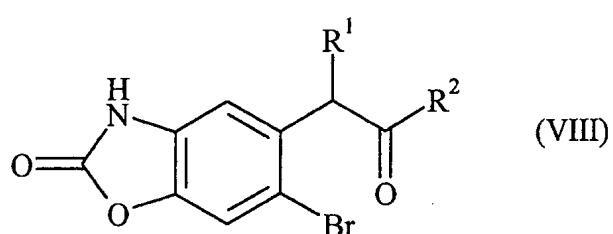
10

Une variante avantageuse concerne le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (III) :



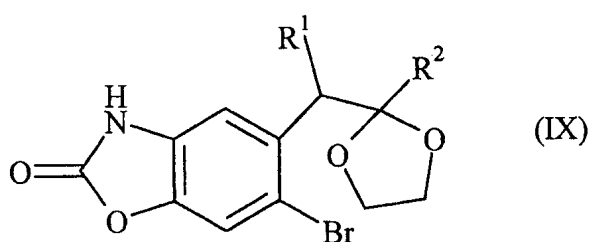
dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est soumis à une réaction de bromation pour conduire au composé de formule (VIII) :



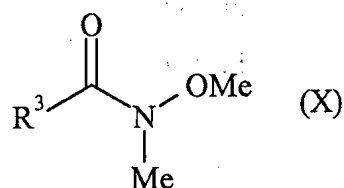
5 dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment,

qui subit une étape de protection du groupement carbonyle pour conduire au composé de formule (IX) :



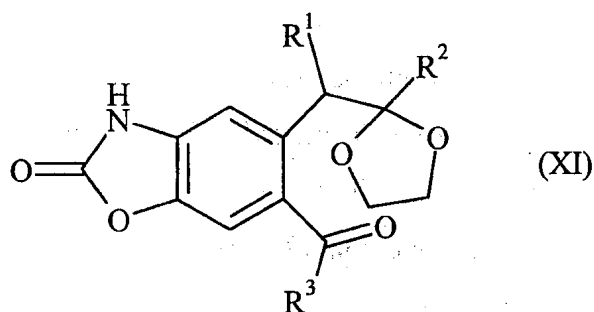
dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment,

10 qui subit ensuite l'action du composé de formule (X) :



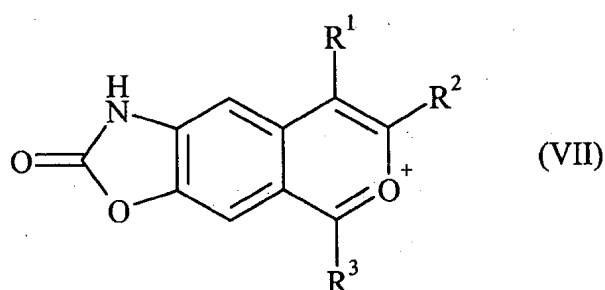
dans laquelle R^3 est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (XI) :



5 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui subit ensuite une réaction de cyclisation pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est ensuite soumis à l'action de l'hydrazine pour conduire composé de formule (I),

10 composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide

pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

Les composés de formule (II), (V) et (X) sont commerciaux ou aisément accessibles à l'homme du métier par des réactions de chimie classiques ou décrites dans la littérature.

- 5 Les composés de la présente invention sont sélectifs de la sous-unité α_5 du récepteur GABA_A et diminuent les effets du neurotransmetteur GABA, qui les rendent utiles dans le traitement des maladies psychiatriques et neurologiques caractérisées par des déficits cognitifs, telles que la schizophrénie, la dépression unipolaire, la maladie d'Alzheimer, la
- 10 démence vasculaire, les maladies du spectre autistique, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington. D'autres indications thérapeutiques possibles sont liées à différents états d'anxiété tels que l'anxiété généralisée, la panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de stress post-traumatique et les troubles bipolaires. Les composés de
- 15 l'invention peuvent être utiles dans les traitement des séquelles d'un accident vasculaire cérébral et des séquelles d'un traumatisme cérébral, rachidien ou médullaire.

- L'invention s'étend également aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui
- 20 conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, et les suspensions buvables.

- La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de
- 25 l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être nasale, rectale, parentérale ou orale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 1000 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles (dont la RMN du proton : ls = large singulet ; s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; dd = doublet dédoublé ; m = multiplet).

- 5 Les préparations décrites ci-dessous conduisent à des produits de départ utilisés lors de la synthèse des composés de l'invention.

Préparation 1 : 5-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

Stade A : 5-(2-oxopropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

- 10 A une solution de chlorhydrate de (3-amino-4-hydroxyphényl)acétone (préparé selon EP 101 223; *Chemistry Letters* 1980, 1, 85-88; ou *J. Org. Chem.* 1951, 16, 221-224) (250 mmol) dans le tétrahydrofurane (509 mL), est ajouté le 1,1'-carbonyldiimidazole (48,25 g ; 290 mmol) et le mélange est porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, le précipité est filtré et le filtrat est évaporé sous vide. Le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle (400 mL), la solution est lavée avec une
- 15 solution aqueuse de HCl 5 % (2 x 200 mL) et avec de la saumure (2 x 200 mL), puis la phase organique est concentrée sous vide pour donner le produit du titre sous forme d'un solide.

Point de fusion : 115-116 °C

Stade B : 5-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

- 20 A une solution du produit du Stade précédent (180 mmol) dans l'acétate d'éthyle (352 mL) et l'eau (120 mL), est ajouté en plusieurs fois le borohydrure de sodium (2,1 g ; 550 mmol) pendant 20 minutes à 0-10 °C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à ce que la réaction soit complète. Le mélange est ensuite traité par une solution aqueuse de HCl 10 % jusqu'à pH = 2 et, après séparation des phases, la phase aqueuse est
- 25 extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 90 mL). Les phases organiques sont rassemblées,

séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. Le résidu solide est mis en suspension dans l'éther diisopropylique puis filtré pour donner le produit du titre sous forme d'un solide.

Point de fusion : 133-134 °C

5 **Préparation 2 : 5-(1-éthyl-2-hydroxypropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans la Préparation 1, en utilisant comme réactif de départ le chlorhydrate de 3-(3-amino-4-hydroxyphényl)-2-pentanone à la place du chlorhydrate de 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)acétone.

Point de fusion : 107-109 °C

10 **Préparation 3 : 5-[1-(1-hydroxyéthyl)butyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one**

Le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile selon le procédé décrit dans la Préparation 1, en utilisant comme réactif de départ le chlorhydrate de 2-amino-4-[1-(1-hydroxyéthyl)butyl]phénol à la place du chlorhydrate de 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)acétone.

15 **Préparation 4 : 5-(2-hydroxybutyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans la Préparation 1, en utilisant comme réactif de départ le chlorhydrate de 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)-2-butanone à la place du chlorhydrate de 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)acétone.

Point de fusion : 117-119 °C

**EXEMPLE 1 : 8-méthyl-5-(2-naphtyl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]
benzodiazépin-2-one**

Stade A : 7-méthyl-5-(2-naphtyl)-1,5,7,8-tétrahydro-2H-isochroméno[6,7-d]
[1,3]oxazol-2-one

- 5 A une suspension du composé de la Préparation 1 (97,0 mmol) et du 2-naphtaldéhyde (94,3 mmol) dans l'acétate d'éthyle (180 mL), est ajoutée une solution anhydre de HCl 15 % dans l'acétate d'éthyle (90 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Une précipitation est observée et le produit attendu sous forme d'une poudre est collecté par filtration.

10 Point de fusion : 220-222 °C

Stade B : Perchlorate de 7-méthyl-5-(2-naphtyl)-2-oxo-1H,2H-isochroméno[6,7-d]
[1,3]oxazol-6-ium

- 15 A une solution du produit du Stade précédent (67,5 mmol) dans l'acétone (490 mL), est ajouté goutte à goutte le réactif de Jones (88,63 mL ; 236 mmol) à 0-10 °C pendant 40 minutes. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à ce que la réaction se termine, puis est versé dans de l'eau glacée (2200 mL). Le précipité est filtré, lavé à l'eau (5 x 50 mL), séché puis mis directement en réaction dans l'étape suivante.

- 20 A une suspension en produit sec dans l'acétate d'éthyle au reflux (460 mL), est ajouté l'acide perchlorique 70 % (5,87 mL ; 67,5 mmol). Le reflux est maintenu pendant 60 minutes supplémentaires sous forte agitation. Après refroidissement à température ambiante, les cristaux obtenus sont filtrés et séchés pour donner le produit attendu.

Point de fusion : 304-307 °C

Stade C : 8-méthyl-5-(2-naphtyl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]
benzodiazépin-2-one

- 25 A une solution du produit du Stade précédent (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL), est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température

ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié au reflux dans l'acétonitrile.

5 Point de fusion: 304-306 °C

**EXEMPLE 2 : 5-(1-benzofuran-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h]
[2,3]benzodiazépin-2-one**

Stade A : 6-bromo-5-(2-oxopropyl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

10 A une solution du composé de la Préparation 1 (52 mmol) dans le méthanol (150 mL), est ajouté le *N*-bromosuccinimide (9,8 g ; 55 mmol) en petites portions à 0-10 °C. Le mélange est agité pendant une heure supplémentaire puis évaporé sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans l'acétate d'éthyle (250 mL), et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 5 % (4 x 50 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide pour donner le produit attendu sous forme d'une solide.

15 Point de fusion: 160-162 °C

Stade B : 6-bromo-5-[(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one

20 Un mélange du produit du Stade précédent (14,7 g ; 54 mmol), d'éthylène glycol (13,6 mL ; 243 mmol), d'acide *para*-toluène-sulfonique (1 g ; 5 mmol) et de toluène (300 mL) est porté au reflux en utilisant un *Dean-Stark* pendant 6 heures. La solution est refroidie à température ambiante puis versée dans de l'acétate d'éthyle (300 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 5 % (100 mL), de saumure (100 mL), puis séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant :
25 dichlorométhane/acétate d'éthyle) pour donner le produit du titre sous forme solide.

Point de fusion: 117-119 °C

Stade C : 6-(1-benzofuran-2-ylcarbonyl)-5-[(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)méthyl]-
1,3-benzoxazol-2(3H)-one

Une solution de *n*-butyllithium 2.5 M dans l'hexane (10,5 mL ; 2.6 mmol) est ajoutée
goutte à goutte à une solution du produit du Stade précédent (3,1 g ; 10 mmol) dans le
5 tétrahydrofurane (120 mL) à - 78 °C. Le mélange réactionnel est ensuite porté à -35 °C,
agité pendant 30 minutes, puis le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide
(16,5 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite agité à -35 °C pendant
1,5 heures supplémentaires, puis est versé dans une solution saturée en chlorure
d'ammonium (150 mL). Après ajout d'acétate d'éthyle (150 mL), la phase organique est
10 lavée à la saumure (100 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous vide. Le résidu est
purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle)
pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 213-215 °C

Stade D : Perchlorate de 5-(1-benzofuran-2-yl)-7-méthyl-2-oxo-1H,2H-
15 isochroméno[6,7-d][1,3]oxazol-6-ium

A une suspension du produit du Stade précédent dans l'acétate d'éthyle au reflux
(460 mL), est ajouté l'acide perchlorique 70 % (5,87 mL ; 67,5 mmol). Le reflux est
maintenu pendant 60 minutes supplémentaires sous forte agitation. Après refroidissement à
température ambiante, les cristaux obtenus sont filtrés et séchés pour donner le produit
20 attendu.

Point de fusion : 318-320 °C

Step E : 5-(1-benzofuran-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h]
[2,3]benzodiazépin-2-one

A une solution du produit du Stade précédent (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL), est
25 ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température
ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les
cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL)

pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié au reflux dans l'acétonitrile.

Point de fusion: 290-292 °C

EXEMPLE 3 : 5-(5-chloro-3-méthyl-1-benzofuran-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 en utilisant le 5-chloro-*N*-méthoxy-*N*,3-diméthyl-1-benzofuran-2-carboxamide à la place du *N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide.

Point de fusion: 297-298 °C

EXEMPLE 4 : 8-méthyl-5-(2-quinoliny)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

A une solution de perchlorate de 7-méthyl-2-oxo-5-(2-quinoliny)-1*H*,2*H*-isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A à D décrits dans l'Exemple 2 en utilisant le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-2-quinolinecarboxamide à la place du *N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL), est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol) pour donner le produit du titre.

Point de fusion: 304-306 °C

EXEMPLE 5 : 8-méthyl-5-(6-quinoliny)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

A une suspension de perchlorate de 7-méthyl-2-oxo-5-(6-quinoliny)-1*H*,2*H*-isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A à D décrits dans

l'Exemple 2 en utilisant le *N*-méthoxy-*N*-méthyl-6-quinolinecarboxamide à la place du *N*-méthoxy-*N*-méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL) est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par cristallisation dans une mélange diméthylformamide/méthanol.

Point de fusion : 302-304 °C

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

EXEMPLE 6 : 5-(1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

A une solution de 5-(1-benzothiën-2-yl)-7-méthyl-1,5,7,8-tétrahydro-2H-isochroméno [6,7-*d*][1,3]oxazol-2-one (67,5 mmol), obtenu selon le Stade A décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde, dans l'acétone (490 mL), est ajouté goutte à goutte le réactif de Jones (88,63 mL ; 236 mmol) à 0-10 °C pendant 40 minutes. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à ce que la réaction se termine, puis est versé dans de l'eau glacée (2200 mL). Le précipité est filtré, lavé à l'eau (5 x 50 mL), séché puis mis directement en réaction dans l'étape suivante. A une suspension en produit sec dans l'acétate d'éthyle au reflux (460 mL), est ajouté l'acide perchlorique 70 % (5,87 mL ; 67,5 mmol). Le reflux est maintenu pendant 60 minutes supplémentaires sous forte agitation. Après refroidissement à température ambiante, le produit brut est isolé puis mis en suspension dans le 2-propanol (434 mL) et l'hydrazine hydratée (6,17 mL ; 127 mmol) est ensuite ajoutée sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est mis au reflux dans l'acétonitrile pendant 30 minutes. Après isolation et séchage, le produit du titre est obtenu.

Point de fusion: 338-340 °C

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

5 **EXEMPLE 7** : 5-(3-chloro-4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-chloro-4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion: 295-297 °C

10 **EXEMPLE 8** : 5-(3-chloro-6-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

A une suspension de perchlorate de 5-(3-chloro-6-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-7-méthyl-2-oxo-1H,2H-isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A et B décrits dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-chloro-6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL) est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par cristallisation dans une mélange diméthylformamide/méthanol.

Point de fusion: 276-278 °C

EXEMPLE 9 : 5-[3-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 322-323 °C

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

5 **EXEMPLE 10 : 8-méthyl-5-(3-méthyl-1-benzothiën-2-yl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo [4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 301-303 °C

10 **EXEMPLE 11 : 8-méthyl-5-[3-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

15 Point de fusion : 313-315 °C

EXEMPLE 12 : 8-méthyl-5-[3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

20

Point de fusion : 301-303 °C

EXEMPLE 13 : 8-méthyl-5-[3-méthyl-6-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-6-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 303-305 °C

EXEMPLE 14 : 8-méthyl-5-[3-méthyl-7-(trifluorométhyl)-1-benzothién-2-yl]-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-méthyl-7-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 292-294 °C

EXEMPLE 15 : 5-(3-éthyl-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-éthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 293-295 °C

EXEMPLE 16 : 5-(3-éthyl-4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

A une suspension de perchlorate de 5-(3-éthyl-4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-7-méthyl-2-oxo-1*H*,2*H*-isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A et B décrits dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-éthyl-4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL) est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont

ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, le solide est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétonitrile) pour donner le produit du titre.

Point de fusion : 297-299 °C

5 **EXEMPLE 17** : 5-(3-éthyl-4,7-difluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 8 en utilisant le 3-éthyl-4,7-difluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 3-chloro-6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

10 Point de fusion : 270-272 °C

EXEMPLE 18 : 8-méthyl-5-(3-propyl-1-benzothiényl)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

15 A une suspension de perchlorate de 5-(3-propyl-1-benzothiényl)-7-méthyl-2-oxo-1H,2H-isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium (obtenu selon les Stades A et B décrits dans l'Exemple 1 en utilisant le 3-propyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde) (51 mmol) dans le 2-propanol (468 mL) est ajoutée l'hydrazine hydratée (6,68 mL ; 133 mmol) sous forte agitation à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés puis mis sous agitation dans l'eau chaude (1900 mL) pendant 30 minutes. Après
20 filtration et séchage, le solide est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) pour donner le produit du titre.

Point de fusion : 307-308 °C

**EXEMPLE 19 : 5-(3-butyl-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 18 en utilisant le
3-butyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 3-propyl-1-benzothiophène-2-
5 carbaldéhyde.

Point de fusion : 278-280 °C

**EXEMPLE 20 : 8-méthyl-5-[3-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-1,9-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
10 3-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 260-262 °C

**EXEMPLE 21 : 5-(4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Stade A : Perchlorate de 5-(4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-7-méthyl-2-oxo-1H,2H-
15 isochroméno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-ium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les Stades A et B de l'Exemple 1
en utilisant le 4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde, ou
selon le procédé décrit dans les Stades A à D de l'Exemple 2 en utilisant le 4-fluoro-*N*-
méthoxy-*N*-méthyl-1-benzothiophène-2-carboxamide à la place de la *N*-méthoxy-*N*-
20 méthyl-1-benzofuran-2-carboxamide.

Point de fusion : 278-280 °C

Stade B : 5-(4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit attendu est obtenu à partir du composé du Stade précédent selon le procédé décrit dans le Stade C de l'Exemple 1.

5 Point de fusion : 394-396 °C

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

10 **EXEMPLE 22** : 5-(4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 321-323 °C

15 **EXEMPLE 23** : 9-éthyl-5-(4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le composé de la Préparation 2 à la place du composé de la Préparation 1.

20 Point de fusion : 291-292 °C

EXEMPLE 24 : 5-(4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-9-propyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans les Stades A et B de l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et

le composé de la Préparation 3 à la place du composé de la Préparation 1, suivi du procédé décrit dans l'Exemple 18.

Point de fusion : 299-300 °C

5 **EXEMPLE 25 : 5-(4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-9-propyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le composé de la Préparation 3 à la place du composé de la Préparation 1.

Point de fusion : 269-271 °C

10 **EXEMPLE 26 : 5-(4-fluoro-7-iodo-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-fluoro-7-iodo-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 324-326 °C

15 **EXEMPLE 27 : 5-(4-chloro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 4-chloro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

20 *Point de fusion* : 333-335 °C

EXEMPLE 28 : 5-(4-chloro-3-méthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 4-chloro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 305-307 °C

EXEMPLE 29 : 5-(4-bromo-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
5 4-bromo-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 336-338 °C

EXEMPLE 30 : 5-(4-iodo-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
10 4-iodo-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 326-328 °C

EXEMPLE 31 : 8-méthyl-5-[4-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-1,9-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
15 4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 343-345 °C

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

EXEMPLE 32 : 5-(5-chloro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le
5-chloro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-
carbaldéhyde.

Point de fusion : 322-324 °C

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

EXEMPLE 33 : 5-(5-chloro-3-méthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 5-chloro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 310-312 °C

EXEMPLE 34 : 5-(5-fluoro-3-méthyl-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le 5-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 291-292 °C

EXEMPLE 35 : 8-méthyl-5-[5-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 5-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 282-284 °C

**EXEMPLE 36 : 5-(6-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le
6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-
5 carbaldéhyde.

Point de fusion : 345-347 °C

**EXEMPLE 37 : 5-(6-fluoro-3-méthyl-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
10 6-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 286-288 °C

**EXEMPLE 38 : 8-méthyl-5-[6-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-1,9-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le
15 6-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 1-benzothiophène-2-
carbaldéhyde.

Point de fusion : 329-331 °C

**EXEMPLE 39 : 2-(8-méthyl-2-oxo-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]
benzodiazépin-5-yl)-1-benzothiophène-6-carbonitrile**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 6 en utilisant le
20 2-formyl-1-benzofuran-6-carbonitrile à la place du 1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 388-390 °C

**EXEMPLE 40 : 5-(7-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 Point de fusion : 324-326 °C

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

**EXEMPLE 41 : 5-(7-fluoro-3-méthyl-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

10

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 307-309 °C

**EXEMPLE 42 : 5-(7-chloro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

15

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-chloro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 333-335 °C

**EXEMPLE 43 : 5-(7-chloro-4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-
[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

20

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-chloro-4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 364-366 °C

EXEMPLE 44 : 5-(7-chloro-4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 8 en utilisant le 7-chloro-4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 3-chloro-6-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 319-320 °C

EXEMPLE 45 : 5-[7-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 340-342 °C

EXEMPLE 46 : 5-(7-bromo-4-fluoro-1-benzothiën-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-bromo-4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 345-347 °C

EXEMPLE 47 : 8-méthyl-5-[7-(trifluorométhyl)-1-benzothiën-2-yl]-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 7-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

Point de fusion : 336-338 °C

EXEMPLE 48 : 8-méthyl-5-(1-méthyl-naphtho[2,1-*b*]thien-2-yl)-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]
oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 8 en utilisant le
1-méthyl-naphtho[2,1-*b*]thiophène-2-carbaldéhyde à la place du 3-chloro-6-fluoro-1-
5 benzothiophène-2-carbaldéhyde.

Point de fusion : 318-320 °C

EXEMPLE 49 : 8-éthyl-5-(4-fluoro-1-benzothiène-2-yl)-1,5-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
10 4-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le composé de
la Préparation 4 à la place du composé de la Préparation 1.

Point de fusion : 295-297 °C

EXEMPLE 50 : 8-éthyl-5-[4-(trifluorométhyl)-1-benzothiène-2-yl]-1,5-dihydro-2*H*-
[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

15 Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
4-(trifluorométhyl)-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le
composé de la Préparation 4 à la place du composé de la Préparation 1.

Point de fusion : 301-303 °C

EXEMPLE 51 : 8-éthyl-5-[4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiène-2-yl]-1,5-dihydro-2*H*-
20 [1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le
4-fluoro-3-méthyl-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde et le
composé de la Préparation 4 à la place du composé de la Préparation 1.

Point de fusion : 289-291 °C

**EXEMPLE 52 : 5-(5-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,5-dihydro-2H-[1,3]oxazolo
[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one**

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le 5-fluoro-1-benzothiophène-2-carbaldéhyde à la place du 2-naphtaldéhyde.

5 Point de fusion : 291-293 °C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Etude de l'activité réceptorielle GABA_A

Les composés sont testés sur des cellules HEK-293 (Human Embryonic Kidney) exprimant de manière stable la sous-unité α_5 du récepteur humain GABA_A ainsi que les sous-unités
5 beta2 (courte) et gamma2 (longue). Les cellules sont maintenues en présence d'une sélection de trois antibiotiques – néomycine, zéocine et puromycine – dans un milieu de Dulbecco (DMEM) contenant 10 % (v/v) de sérum fœtal bovin. La veille de l'expérience, les cellules sont placées dans des plaques 96 puits (densité de 50000 cellules/puits). Ensuite, les cellules sont préincubées pendant 40 minutes avec les composés à tester et
10 traitées avec du GABA. Le potentiel membranaire est contrôlé grâce à un marqueur FMP bleu (Molecular Devices) en suivant les instructions du fabricant. Les réponses sont enregistrées pendant 120 secondes sur un lecteur de plaques FlexStation3 (Molecular Devices, USA). Les valeurs d'IC₅₀ des composés testés sont déterminées par ajustement de courbe obtenu par régression non-linéaire en utilisant le logiciel SoftMax Pro (Molecular
15 Devices, USA).

	alpha5 IC ₅₀ [nM]
Exemple 5	430
Exemple 6	130
Exemple 9	250
Exemple 21	200
Exemple 31	500
Exemple 32	172
Exemple 36	100
Exemple 40	227

Par conséquent, les composés de l'invention démontrent une excellente affinité et sont sélectifs pour le récepteur alpha5.

EXEMPLE B : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg en 5-(4-fluoro-1-benzothiényl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one
(Exemple 21) 10 g

5 Hydroxypropylcellulose 2 g

Amidon de blé 10 g

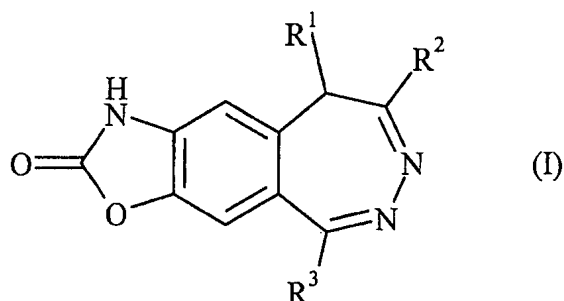
Lactose 100 g

Stéarate de magnésium 3 g

Talc 3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I):



dans laquelle :

- 5
- R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié ;
 - R² représente un groupement alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié ;
 - R³ représente un groupement aryle ou hétéroaryle ;

10 leurs isomères de position, leurs énantiomères, leurs diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, leurs solvates, leurs complexes et leurs adduits.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R¹ représente un atome d'hydrogène.

15 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R² représente un groupement méthyle.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R^3 représente un groupement hétéroaryle.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R^3 représente un groupement aromatique bicyclique comportant de 1 à 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ; ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; alkylcarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; hydroxy ; cyano ; nitro ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

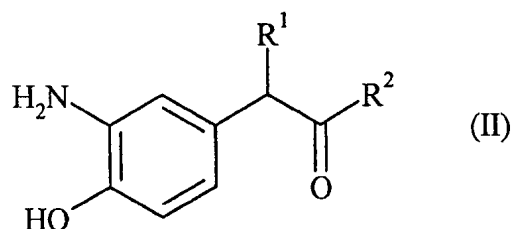
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R^3 représente un groupement benzothiényl ou quinoliny, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupement alkyle (C_1-C_4) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R^3 représente un groupement 1-benzothiényl, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome de fluor, un atome de chlore, un groupement trifluorométhyle ou un groupement méthyle.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1, qui sont le :

- 5-(4-fluoro-1-benzothién-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one ;
- 8-méthyl-5-(6-quinoliny)-1,9-dihydro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-h][2,3]benzodiazépin-2-one ;

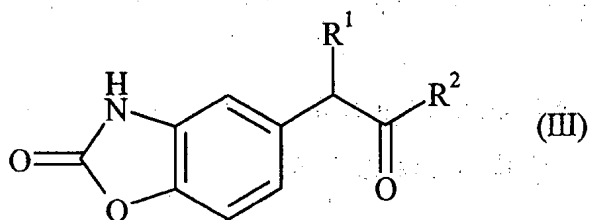
- 5-(1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3] benzodiazépin-2-one ;
 - 5-(5-chloro-1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3] benzodiazépin-2-one ;
 - 5 • 5-[3-chloro-4-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl-2-yl]-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3] oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 8-méthyl-5-[4-(trifluorométhyl)-1-benzothiényl-2-yl]-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo [4,5-*h*][2,3]benzodiazépin-2-one ;
 - 10 • 5-(6-fluoro-1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3] benzodiazépin-2-one ;
 - 5-(7-fluoro-1-benzothiényl-2-yl)-8-méthyl-1,9-dihydro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3] benzodiazépin-2-one.
9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de
- 15 formule (II) :



dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

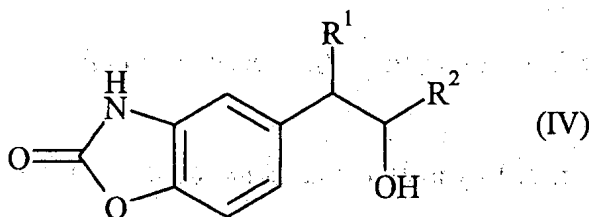
composé de formule (II), sous forme libre ou salifiée, qui est ensuite soumis à une réaction de cyclisation en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole pour conduire au

20 composé de formule (III) :



dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est mis en réaction avec un agent réducteur pour conduire au composé de formule (IV) :



5

dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la formule (I),

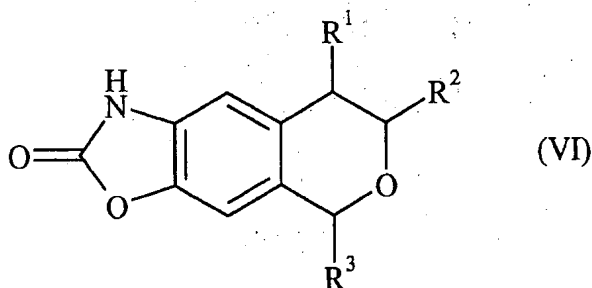
qui subit ensuite l'action du composé de formule (V) :



dans laquelle R^3 est tel que défini dans la formule (I),

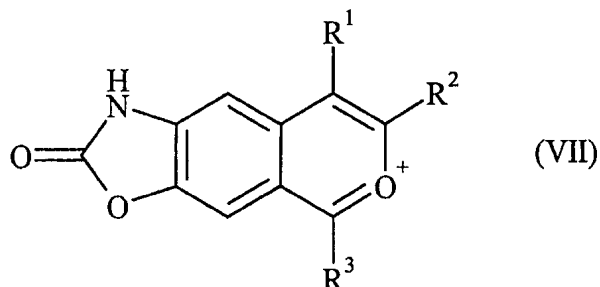
10

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est ensuite soumis à l'action d'un agent oxydant, suivie de la formation d'un sel, pour conduire au composé de formule (VII) :

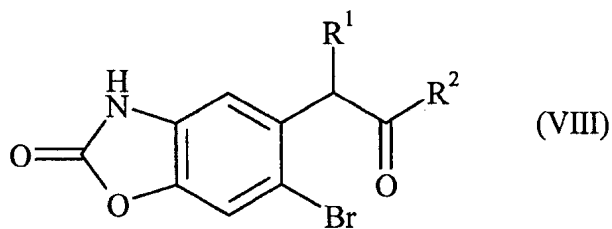


5 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui subit ensuite l'action de l'hydrazine pour conduire au composé de formule (I),

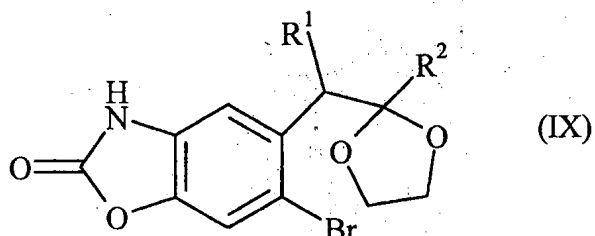
composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

10 10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (VIII) :



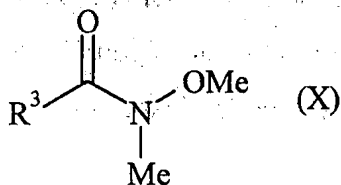
15 dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment,

qui subit une étape de protection du groupement carbonyle pour conduire au composé de formule (IX) :



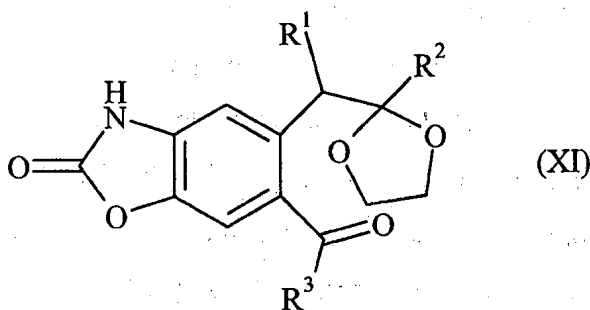
dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis précédemment,

5 qui subit ensuite l'action du composé de formule (X) :



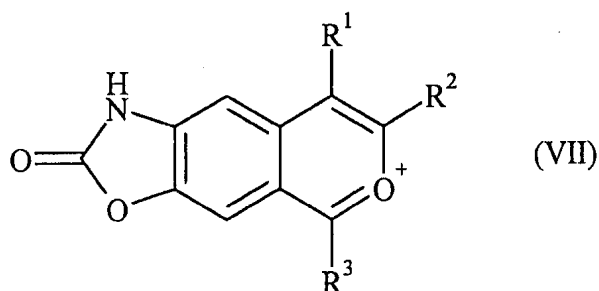
dans laquelle R^3 est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (XI) :



10 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui subit ensuite une réaction de cyclisation pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

qui est ensuite soumis à l'action de l'hydrazine pour conduire composé de formule (I),

composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié selon une technique classique de
séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide
pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères, s'ils
existent, selon une technique classique de séparation.

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une
quelconque des revendications 1 à 8, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules
inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

12. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11 utiles pour le traitement ou
la prévention de la schizophrénie, la dépression unipolaire, la maladie d'Alzheimer, la
démence vasculaire, les maladies du spectre autistique, le syndrome de Down, le
syndrome de l'X fragile, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, l'anxiété
généralisée, la panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels
compulsifs, les troubles de stress post-traumatique, les troubles bipolaires, les
séquelles d'un accident vasculaire cérébrale et les séquelles d'un traumatisme cérébral,
rachidien ou médullaire.

13. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications
1 à 8 pour la fabrication de médicaments utiles pour le traitement ou la prévention de
la schizophrénie, la dépression unipolaire, la maladie d'Alzheimer, la démence

vasculaire, les maladies du spectre autistique, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, l'anxiété généralisée, la panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de stress post-traumatique, les troubles bipolaires, les séquelles d'un accident vasculaire cérébrale et les séquelles d'un traumatisme cérébral, rachidien ou médullaire.

14. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 utiles pour le traitement ou la prévention de la schizophrénie, la dépression unipolaire, la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, les maladies du spectre autistique, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, l'anxiété généralisée, la panique avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles de stress post-traumatique, les troubles bipolaires, les séquelles d'un accident vasculaire cérébrale et les séquelles d'un traumatisme cérébral, rachidien ou médullaire.

ANEXO No. 6

● **TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD, SE REIVINDICA PRIORIDAD.**

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Patente de invención

Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París, el 04 enero 2012

Por el Director General del Instituto
Nacional de la Propiedad Industrial
La Directora de Patentes

(firma)

Martine PLANCHE

DB 267 - 10 10



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

cerfa
N° 11354*06



26bis, rue de Saint-Petersbourg - 75800 PARIS Cedex 08
Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: 33 (0)1 53 04 52 65

PETICION DE CONCESION
pagina 1/2

Reservado para el INPI Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 540 W - 12 08

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 08/03/2011 LUGAR 75 INPI - Paris SP34 N° DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 11/00682 FECHA DE PRESENTACION OTORGADA POR EL INPI -8 MARZO 2011 Sus referencias para este expediente (optativo) 44819		1 NOMBRE Y DIRECCION DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES CEDEX FRANCIA	
Confirmacion de una presentacion por fax		☐ N° otorgado por el INPI al fax	
2 TIPO DE SOLICITUD		Marcar una de las 4 casillas siguientes	
Solicitud de patente		☒	
Solicitud de certificado de utilidad		☐	
Solicitud divisional <i>Solicitud de patente inicial o solicitud de certificado de utilidad inicial</i>		☐ N° Fecha N° Fecha	
Transformacion de una solicitud de patente europea <i>Solicitud de patente inicial</i>		☐ N° Fecha	
3 TITULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios maximo) NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.			
4 DECLARACION DE PRIORIDAD O PETICION DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACION DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organizacion Fecha N° País u organizacion Fecha N° País u organizacion Fecha N° ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiete"	
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)		☒ Persona juridica ☐ Persona fisica	
Apellidos o denominacion social		LES LABORATOIRES SERVIER	
Nombre			
Forma de sociedad			
N° SIREN			
Codigo APE-NAF			
Domicilio o sede	Calle	35, rue de Verdun	
	Codigo postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX	
	País	FRANCIA	
Nacionalidad		FRANCESA	
N° de telefono (optativo)		01.55.72.60.00 N° de fax (optativo) 01.55.72.57.72	
Correo electronico (optativo)			
		☒ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiete"	

Rellenar imperativamente la 2ª pagina

87



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD

PETICION DE CONCESION
pagina 2/2

BR2

Reservado para el INPI

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS
FECHA 08/03/2011
LUGAR 75 INPI - Paris SP34
Nº DE REGISTRO NACIONAL
OTORGADO POR EL INPI 11/00682

DB 540 W - 12 08

6 MANDATARIO (si ha lugar)		
Apellido		BERNAD
Nombre		Stéphane
Agencia o Sociedad		LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad		FRANCESA
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual		
Dirección	Calle	35, rue de Verdun
	Código postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX
	País	FRANCIA
Nº de teléfono (optativo)		01.55.72.60.00
Nº de fax (optativo)		01.55.72.57.72
Correo electrónico (optativo)		
7 INVENTOR(ES)		Los inventores son necesariamente personas físicas.
Los solicitantes y los inventores son las mismas personas.		☐ SI ☒ No : En este caso rellenar el formulario de Designación de inventor(es)
8 BENEFICIO DE UNA REDUCCIÓN DEL NIVEL DE TASAS		☐ Persona(s) física(s) ☐ PyME hasta 1.000 asalariados (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito) ☐ Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)
9 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y/O AMINOÁCIDOS		☐ Marcar la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias
Se adjunta el soporte electrónico de datos		☐
Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos		☐
Si Vd. ha utilizado el Impreso "Sigulente" indique el número de páginas adjuntas		1
10 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)		[firma] Stéphane BERNAD, Ingeniero de Patentes VISADO DEL INPI [firma]

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.

88



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

cerfa
Nº 11354*06

PETICION DE CONCESION
Siguiete, pagina 1/1

BR/Siguiete

Reservado para el INPI

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 08/03/2011 LUGAR 75 INPI - Paris SP34 Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 11/00682		Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 829 W - 03 09	
Sus referencias para este expediente (optativo)		76892	
4 DECLARACION DE PRIORIDAD O PETICION DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACION DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización Fecha País u organización Fecha País u organización Fecha	
5 SOLICITANTE (Marcar una de las tres casillas)		☐ Persona jurídica con 1.000 o más asalariados ☐ Persona jurídica con menos de 1.000 asalariados ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social		EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT	
Nombre			
Forma de sociedad			
Nº SIREN			
Código APE			
Domicilio		Calle KERESZTURI UT 30 - 38	
o		Código postal y ciudad 1 1 0 6 BUDAPEST	
sede		País Hungría	
Nacionalidad			
Nº de teléfono (optativo)			
Nº de fax (optativo)			
Correo electrónico (optativo)			
5 SOLICITANTE (Marcar una de las tres casillas)		☐ Persona jurídica con 1.000 o más asalariados ☐ Persona jurídica con menos de 1.000 asalariados ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social			
Nombre			
Forma de sociedad			
Nº SIREN			
Código APE			
Domicilio		Calle	
o		Código postal y ciudad	
sede		País	
Nacionalidad			
Nº de teléfono (optativo)			
Nº de fax (optativo)			
Correo electrónico (optativo)			
10 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)		VISADO DEL INPI [firma]	

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.

89

DEPARTAMENTO DE PATENTES
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04
Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)
Página N° 1 / 3
(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W/260899

Sus referencias para este expediente (<i>optativo</i>)		44819	
N° DE REGISTRO NACIONAL			
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER : 35, RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES Cedex FRANCIA EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT : KERESZTURI UT 30-38 H-1106 BUDAPEST HUNGRIA			
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		Ling	
Nombre		István	
Dirección	Calle	Álmos vezér út. 44	
	Código postal y ciudad	1141	BUDAPEST (Hungria)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
Apellido		Barkóczy	
Nombre		József	
Dirección	Calle	Szirom u. 4-6/B	
	Código postal y ciudad	1016	BUDAPEST (Hungria)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
Apellido		Antoni	
Nombre		Ferenc	
Dirección	Calle	Szendrő u. 9	
	Código postal y ciudad	1126	BUDAPEST (Hungria)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 19 de diciembre 2011 Stéphane BERNAD, Ingeniero de Patentes		[Firma]	

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

DEPARTAMENTO DE PATENTES
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04
Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)
Página N° 2 / 3
(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente (<i>optativo</i>)		44819	
N° DE REGISTRO NACIONAL			
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER : 35, RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES Cedex FRANCIA EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT : KERESZTURI UT 30-38 H-1106 BUDAPEST HUNGRÍA			
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		Gacsályi	
Nombre		István	
Dirección	Calle	Baross u. 67	
	Código postal y ciudad	1201	BUDAPEST (Hungria)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
Apellido		Lévay	
Nombre		György	
Dirección	Calle	Gábor Áron u. 10	
	Código postal y ciudad	2092	BUDAKESZI (Hungria)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
Apellido		Spedding	
Nombre		Michael	
Dirección	Calle	6, rue Ampère	
	Código postal y ciudad	78110	LE VESINET (Francia)
Sociedad a la que pertenece (<i>optativo</i>)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 19 de diciembre 2011 Stéphane BERNAD, Ingeniero de Patentes		[Firma]	

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

DEPARTAMENTO DE PATENTES
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04
Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)
Página N° 3 / 3
(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente <i>(optativo)</i>		44819	
N° DE REGISTRO NACIONAL			
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER : 35, RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES Cedex FRANCIA EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT : KERESZTURI UT 30-38 H-1106 BUDAPEST HUNGRIA			
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		Hársing	
Nombre		László	
Dirección	Calle	Dembinsky u. 8.	
	Código postal y ciudad	1071	BUDAPEST (Hungria)
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 19 de diciembre 2011 Stéphane BERNAD, Ingeniero de Patentes		[Firma]	

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

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

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

Las benzodiazepinas mejoran la acción del GABA sobre los receptores GABA_A interaccionando en los sitios de unión moduladores. Las benzodiazepinas agonistas no-selectivas provocan efectos sedativo, hipnótico, ansiolítico, anti-convulsivo, amnésico, anti-nociceptivo y miorrelajante.

Los experimentos genéticos de knock-in han mostrado que la subunidad α_1 es responsable de los efectos sedativos mientras que la subunidad α_2 y puede que la α_3 son responsables de los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas agonistas. Los ligandos de los sitios de uniones de las benzodiazepinas que producen los efectos contrarios *via* la reducción de la activación del receptor GABA_A inducida por GABA se denominan « agonistas inversos ». Estos compuestos muestran una actividad beneficiosa contra los trastornos cognitivos; sin embargo, los efectos indeseables proconvulsivos y ansiógenos han impedido la continuación de los estudios clínicos más profundos de estos compuestos.

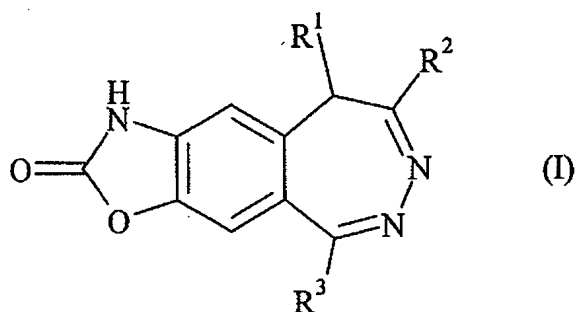
Las funciones del receptor GABA_A que contiene la subunidad α_5 están menos definidas. En los ratones, la delección o la reducción del número de receptores GABA_A que contienen la subunidad α_5 está asociada a una mejora de las funciones cognitivas. Además, el tratamiento con un agonista inverso selectivo α_5 produce un efecto procognitivo mejorado en varios modelos de roedores, mientras que, en el ser humano, se ha observado un efecto procognitivo sobre el déficit de la memoria inducido por el alcohol.

Existe una necesidad importante no satisfecha en el tratamiento de los déficits cognitivos asociados con diferentes enfermedades ligadas a la edad, con enfermedades neurodegenerativas o vasculares, o incluso con la esquizofrenia. Los tratamientos actuales

contra la enfermedad de Alzheimer, patología que tiene la frecuencia más grande, se basan bien en la inhibición de la colinesterasa (por ejemplo donepezil), bien en el antagonismo NMDA (memantina). Sin embargo, los inhibidores de la colinesterasa poseen un gran número de efectos indeseables ligados al mecanismo de acción mientras que la eficacia real de la memantina es limitada. Consecuentemente, es particularmente interesante disponer de nuevas terapias que tengan una mayor eficacia y una mejor tolerabilidad.

Los compuestos de esta invención, además del hecho de que sean nuevos, poseen propiedades particularmente interesantes fijándose selectivamente sobre un subtipo receptorial de GABA_A y disminuyendo los efectos de GABA.

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



en la que:

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

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

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, trifluoroacético, láctico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, maleico, fosfórico, cítrico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, canfórico, etc...

Por grupo arilo, se entiende un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno; o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado; alquilcarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; carboxi; alcóxicarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; hidroxí; ciano; nitro; aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Por grupo heteroarilo, se entiende un grupo bicíclico o tricíclico en el que al menos uno de los ciclos es aromático, que contiene de 1 a 3 heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno; o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado; alquilcarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; carboxi; alcóxicarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; hidroxí; ciano; nitro; aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

En los compuestos de fórmula (I), R^1 representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

De manera ventajosa, los compuestos de fórmula (I) son los compuestos para los que R^2 representa un grupo metilo.

El grupo R^3 representa preferentemente el grupo heteroarilo.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) preferidos son los compuestos para los que R^3 representa un grupo aromático bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos,

idénticos o diferentes, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno; o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado; alquilcarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; carboxi; alcóxicarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; hidroxí; ciano; nitro; aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos son los compuestos para los que R^3 representa un grupo benzotienilo, benzofuranilo o quinolinilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos para los que R^3 representa un grupo 1-benzotienilo ó 6-quinolinilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Otra posibilidad ventajosa consiste en que R^3 representa un grupo 1-benzotienilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Las sustituciones preferidas del grupo heteroarilo son el átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo y, más particularmente, flúor y cloro; el grupo trifluorometilo; o el grupo metilo.

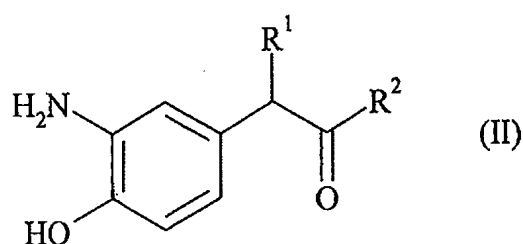
Los compuestos preferidos de la invención son:

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

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

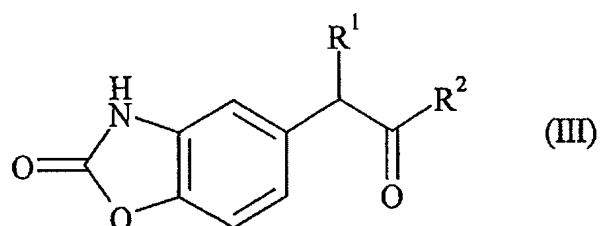
Las sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable así como los solvatos, los complejos y los aductos de los compuestos preferidos de la invención forman parte integrante de la invención.

La invención engloba igualmente el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II):



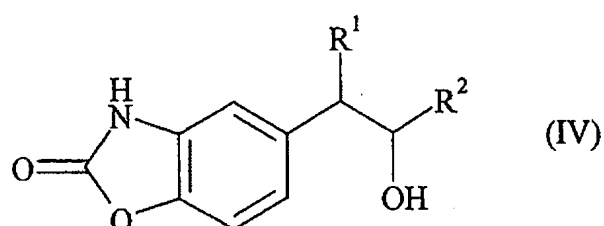
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

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



en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se hace reaccionar con un agente reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (IV):



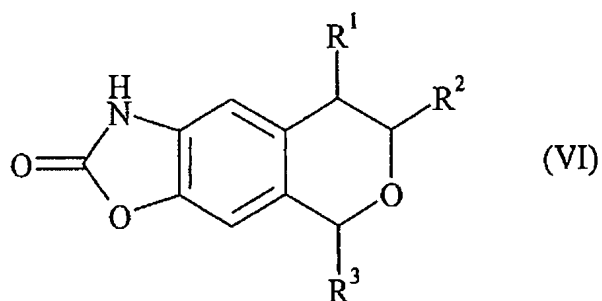
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta la acción del compuesto de fórmula (V):



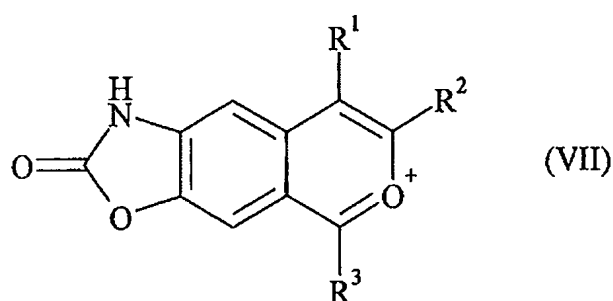
en la que R^3 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VI):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se somete a la acción de un agente oxidante, seguido de la formación de una sal, para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):

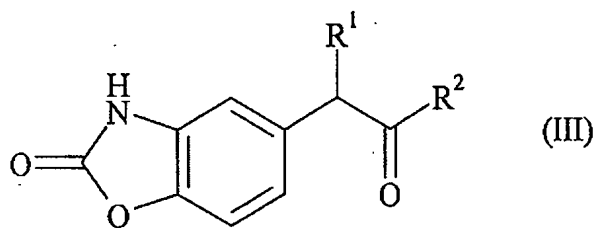


en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta la acción de la hidrazina para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

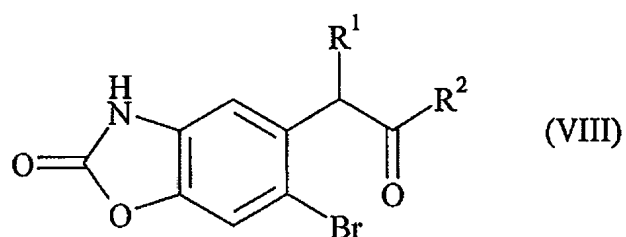
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros, si existen, según una técnica clásica de separación.

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



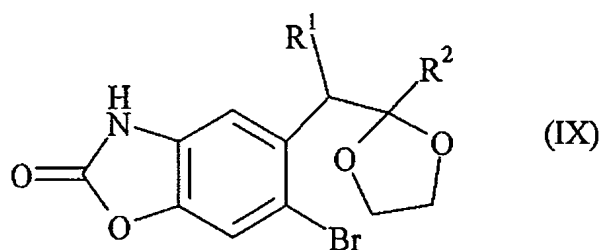
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se somete a una reacción de bromación para dar lugar al compuesto de fórmula (VIII):



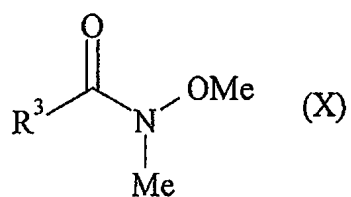
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido anteriormente,

que experimenta una etapa de protección del grupo carbonilo para dar lugar al compuesto de fórmula (IX):



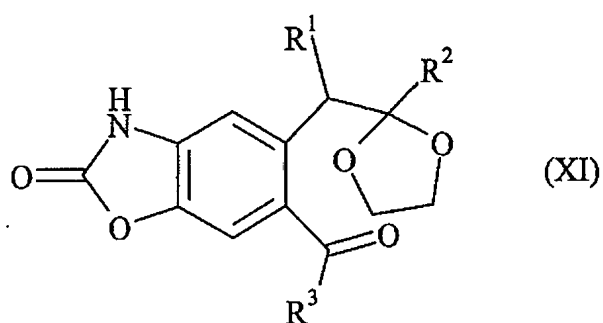
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido anteriormente,

que experimenta la acción del compuesto de fórmula (X):



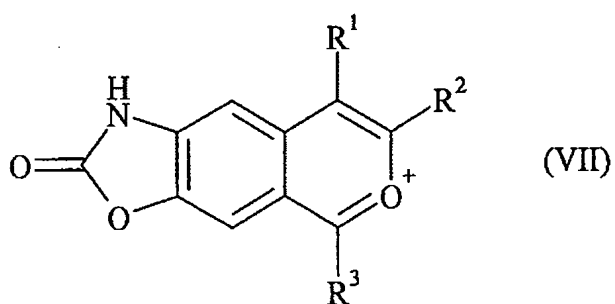
en la que R^3 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (XI):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta una reacción de ciclación para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se somete a la acción de la hidrazina para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente

aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros, si existen, según una técnica clásica de separación.

Los compuestos de fórmula (II), (V) y (X) son comerciales o fácilmente accesibles para el experto en la técnica por reacciones de química clásicas o descritas en la bibliografía.

Los compuestos de la presente invención son selectivos de la subunidad α_5 del receptor GABA_A y disminuyen los efectos del neurotransmisor GABA, lo que les hace útiles en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas y neurológicas caracterizadas por déficits cognitivos, tales como esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autístico, síndrome de Down, síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington. Otras indicaciones terapéuticas posibles están ligadas a diferentes estados de ansiedad tales como ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático y trastornos bipolares. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en los tratamientos de las secuelas de un accidente vascular cerebral y de las secuelas de un traumatismo cerebral, raquidiano o medular.

La invención engloba igualmente las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes no tóxicos. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables y suspensiones bebibles.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención y no la limitan de ninguna forma. Las estructuras de los compuestos descritos se han confirmado por las técnicas espectroscópicas habituales (como RMN de protón: ls = singlete ancho; s = singlete; d = doblete; t = triplete; dd = doblete desdoblado; m = multiplete).

Las preparaciones descritas a continuación dan lugar a los productos de partida utilizados durante la síntesis de los compuestos de la invención.

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

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

A una disolución de hidrocloreuro de (3-amino-4-hidroxifenil)acetona (preparada según EP 101 223 ; *Chemistry Letters* 1980, 1, 85-88 ; o *J. Org. Chem.* 1951, 16, 221-224) (250 mmoles) en tetrahidrofurano (509 mL), se añade 1,1'-carbonildiimidazol (48,25 g ; 290 mmoles) y la mezcla se lleva a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo (400 mL), la disolución se lava con una disolución acuosa de HCl 5 % (2 x 200 mL) y con disolución salina concentrada (2 x 200 mL) y la fase orgánica se concentra en vacío para proporcionar el producto del título en forma de un sólido.

Punto de fusión: 115-116 °C

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

A una disolución del producto de la Etapa anterior (180 mmoles) en acetato de etilo (352 mL) y agua (120 mL), se añade en varias veces borohidruro de sodio (2,1 g ; 550 mmoles) durante 20 minutos a 0-10 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. La mezcla se trata con una disolución acuosa de HCl 10 % hasta pH = 2 y, después de separar las fases, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 90 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio

y se concentran en vacío. El residuo sólido se pone en suspensión en éter diisopropílico y se filtra para proporcionar el producto del título en forma de un sólido.

Punto de fusión: 133-134 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Preparación 1, utilizando como reactivo de partida el hidrocloreto de 3-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-pentanona en lugar del hidrocloreto de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)acetona.

Punto de fusión: 107-109 °C

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

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en la Preparación 1, utilizando como reactivo de partida el hidrocloreto de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-butanona en lugar del hidrocloreto de 1-(3-amino-4-hidroxifenil)acetona.

Punto de fusión: 117-119 °C

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

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

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

Punto de fusión: 220-222 °C

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

A una disolución del producto de la Etapa anterior (67,5 mmoles) en acetona (490 mL), se añade gota a gota el reactivo de Jones (88,63 mL ; 236 mmoles) a 0-10 °C durante 40 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se termina y se vierte en agua helada (2.200 mL). El precipitado se filtra, se lava con agua (5 x 50 mL), se seca y se pone directamente a reaccionar en la etapa siguiente.

A una suspensión de producto seco en acetato de etilo a reflujo (460 mL), se añade ácido perclórico 70 % (5,87 mL; 67,5 mmoles). El reflujo se mantiene durante 60 minutos adicionales con agitación fuerte. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales obtenidos se filtran y se secan para proporcionar el producto esperado.

Punto de fusión: 304-307 °C

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

A una disolución del producto de la Etapa anterior (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL), se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica a reflujo en acetonitrilo.

Punto de fusión: 304-306 °C

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

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

A una disolución del compuesto de la Preparación 1 (52 mmoles) en metanol (150 mL), se añade *N*-bromosuccinimida (9,8 g; 55 mmoles) en pequeñas partes a 0-10 °C. La mezcla se agita durante una hora adicional y se evapora en vacío. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo (250 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio 5 % (4 x 50 mL), se seca sobre MgSO₄ y se evapora en vacío para proporcionar el producto esperado en forma de un sólido.

Punto de fusión: 160-162 °C

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

Una mezcla del producto de la Etapa anterior (14,7 g; 54 mmoles), de etilen glicol (13,6 mL; 243 mmoles), de ácido *para*-tolueno-sulfónico (1 g; 5 mmoles) y de tolueno (300 mL) se lleva a reflujo utilizando un *Dean-Stark* durante 6 horas. La disolución se enfría a temperatura ambiente y se vierte en acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio 5 % (100 mL), disolución salina concentrada (100 mL), se seca sobre MgSO₄ y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el producto del título en forma sólida.

Punto de fusión: 117-119 °C

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

Una disolución de *n*-butil litio 2,5 M en hexano (10,5 mL; 2.6 mmoles) se añade gota a gota a una disolución del producto de la Etapa anterior (3,1 g; 10 mmoles) en tetrahidrofurano (120 mL) a -78°C . La mezcla de reacción se lleva a -35°C , se agita durante 30 minutos y se añade *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida (16,5 mmoles). La mezcla de reacción se agita a -35°C durante 1,5 horas adicionales y se vierte en una disolución saturada de cloruro de amonio (150 mL). Después de añadir acetato de etilo (150 mL), la fase orgánica se lava con disolución salina concentrada (100 mL), se seca sobre MgSO_4 y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión: $213-215^{\circ}\text{C}$

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

A una suspensión del producto de la Etapa anterior en acetato de etilo a reflujo (460 mL), se añade ácido perclórico 70 % (5,87 mL; 67,5 mmoles). El reflujo se mantiene durante 60 minutos adicionales con agitación fuerte. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales obtenidos se filtran y se secan para proporcionar el producto esperado.

Punto de fusión: $318-320^{\circ}\text{C}$

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

A una disolución del producto de la Etapa anterior (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL), se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica a reflujo en acetonitrilo.

107

Punto de fusión: 290-292 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 5-cloro-*N*-metoxi-*N*,3-dimetil-1-benzofuran-2-carboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida.

Punto de fusión: 297-298 °C

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

A una disolución de perclorato de 7-metil-2-oxo-5-(2-quinolinil)-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A a D descritas en el Ejemplo 2 utilizando *N*-metoxi-*N*-metil-2-quinolinacarboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida) (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL), se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para proporcionar el producto del título.

Punto de fusión: 304-306 °C

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

A una suspensión de perclorato de 7-metil-2-oxo-5-(6-quinolinil)-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A a D descritas en el Ejemplo 2 utilizando *N*-metoxi-*N*-metil-6-quinolinacarboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida) (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL) se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita

durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica por cristalización en una mezcla dimetilformamida/metanol.

Punto de fusión: 302-304 °C

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

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

A una disolución de 5-(1-benzotien-2-il)-7-metil-1,5,7,8-tetrahidro-2H-isocromeno[6,7-d][1,3]oxazol-2-ona (67,5 mmoles), obtenida según la Etapa A descrita en el Ejemplo 1 utilizando 1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído, en acetona (490 mL), se añade gota a gota el reactivo de Jones (88,63 mL; 236 mmoles) a 0-10 °C durante 40 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se termina y se vierte en agua helada (2.200 mL). El precipitado se filtra, se lava con agua (5 x 50 mL), se seca y se pone directamente a reaccionar en la etapa siguiente. A una suspensión de producto seco en acetato de etilo a reflujo (460 mL), se añade ácido perclórico 70 % (5,87 mL; 67,5 mmoles). El reflujo se mantiene durante 60 minutos adicionales con agitación fuerte. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto bruto se aísla y se pone en suspensión en 2-propanol (434 mL) y se añade hidrazina hidratada (6,17 mL; 127 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se pone a reflujo en acetonitrilo durante 30 minutos. Después de aislar y de secar, se obtiene el producto del título.

Punto de fusión: 338-340 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 295-297 °C

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

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

Punto de fusión: 276-278 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 322-323 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 301-303 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-4-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 313-315 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 301-303 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 303-305 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-metil-7-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 292-294 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-etil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 293-295 °C

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

A una suspensión de perclorato de 5-(3-etil-4-fluoro-1-benzotien-2-il)-7-metil-2-oxo-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A y B descritas en el Ejemplo 1 utilizando 3-etil-4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído) (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL) se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetonitrilo) para proporcionar el producto del título.

Punto de fusión: 297-299 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 3-etil-4,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 270-272 °C

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

A una suspensión de perclorato de 5-(3-propil-1-benzotien-2-il)-7-metil-2-oxo-1*H*,2*H*-isocromeno[6,7-*d*][1,3]oxazol-6-io (obtenido según las Etapas A y B descritas en el Ejemplo 1 utilizando 3-propil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído) (51 mmoles) en 2-propanol (468 mL) se añade hidrazina hidratada (6,68 mL; 133 mmoles) con agitación fuerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtran y se ponen con agitación en agua caliente (1.900 mL) durante 30 minutos. Después de filtrar y de secar, el sólido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el producto del título.

Punto de fusión: 307-308 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 utilizando 3-butil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 3-propil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 278-280 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 3-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 260-262 °C

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

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

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las Etapas A y B del Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído, o según el procedimiento descrito en las Etapas A a D del Ejemplo 2 utilizando 4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-1-benzotiofeno-2-carboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-1-benzofuran-2-carboxamida.

Punto de fusión: 278-280 °C

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

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

Punto de fusión: 394-396 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 321-323 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 2 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 291-292 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en las Etapas A y B del Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 3 en lugar del compuesto de la Preparación 1, seguido del procedimiento descrito en el Ejemplo 18.

Punto de fusión: 299-300 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 3 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 269-271 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-7-yodo-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 324-326 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 4-cloro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 333-335 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-cloro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 305-307 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-bromo-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 336-338 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-yodo-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 326-328 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 343-345 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-cloro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 322-324 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-cloro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 310-312 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 291-292 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 282-284 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 345-347 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 6-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 286-288 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 6-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 329-331 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 utilizando 2-formil-1-benzofuran-6-carbonitrilo en lugar de 1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 388-390 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 324-326 °C

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

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 307-309 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 333-335 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 364-366 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 7-cloro-4-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 319-320 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 340-342 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-bromo-4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 345-347 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 7-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 336-338 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 utilizando 1-metilnafto[2,1-*b*]tiofeno-2-carbaldehído en lugar de 3-cloro-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído.

Punto de fusión: 318-320 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 295-297 °C

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

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

Punto de fusión: 301-303 °C

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

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído y el compuesto de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 1.

Punto de fusión: 289-291 °C

**EJEMPLO 52 : 5-(5-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,5-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-
h][2,3]benzodiazepin-2-ona**

El producto del título se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando 5-fluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído en lugar de 2-naftaldehído.

Punto de fusión: 291-293 °C

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A : Estudio de la actividad receptorial GABA_A

Los compuestos se ensayan sobre células HEK-293 (Human Embryonic Kidney) que expresan de manera estable la subunidad α_5 del receptor humano GABA_A así como las subunidades beta2 (corta) y gamma2 (larga). Las células se mantienen en presencia de una selección de tres antibióticos – neomicina, zeocina y puromicina – en un medio de Dulbecco (DMEM) que contiene 10 % (v/v) de suero fetal bovino. La víspera del experimento, las células se ponen en placas de 96 pocillos (densidad de 50.000 células/pocillo). A continuación, las células se preincuban durante 40 minutos con los compuestos a ensayar y se tratan con GABA. El potencial membranario se controla gracias a un marcador FMP azul (Molecular Devices) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las respuestas se registran durante 120 segundos en un lector de placas FlexStation3 (Molecular Devices, EEUU). Los valores de CI₅₀ de los compuestos ensayados se determinan por ajuste de curva obtenido por regresión no lineal utilizando el programa informático SoftMax Pro (Molecular Devices, EEUU).

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

Consecuentemente, los compuestos de la invención demuestran una afinidad excelente y son selectivos para el receptor alfa5.

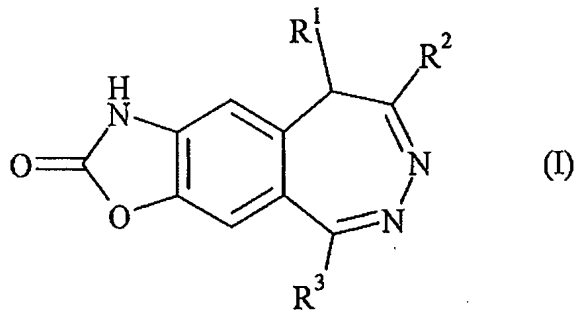
EJEMPLO B : Composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 10 mg de 5-(4-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona

(Ejemplo 21).....	10 g
Hidroxipropilcelulosa.....	2 g
Almidón de trigo	10 g
Lactosa	100 g
Estearato de magnesio	3 g
Talco.....	3 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



en la que:

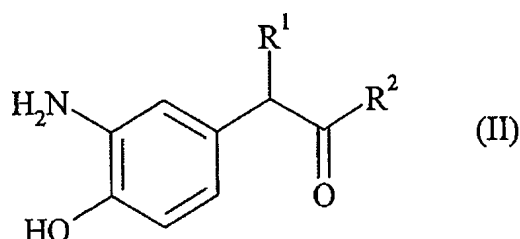
- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado;
- R² representa un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado;
- R³ representa un grupo arilo o heteroarilo;

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

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ representa un átomo de hidrógeno.
3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R² representa un grupo metilo.

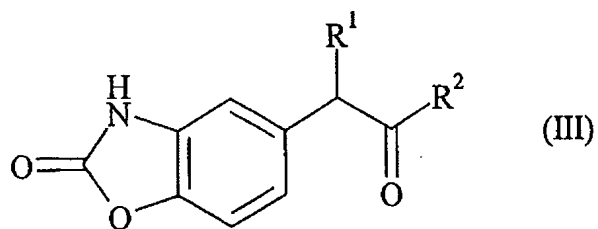
4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo heteroarilo.
5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo aromático bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno; o un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno; alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado; alquilcarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; carboxi; alcóxicarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; hidroxí; ciano; nitro; aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado; amino no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado.
6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo benzotienilo o quinolinilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno.
7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un grupo 1-benzotienilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo o un grupo metilo.
8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que son:
 - 5-(4-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
 - 8-metil-5-(6-quinolinil)-1,9-dihidro-2H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;

- 5-(1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
 - 5-(5-cloro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
 - 5-[3-cloro-4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
 - 8-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]benzodiazepin-2-ona;
 - 5-(6-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona;
 - 5-(7-fluoro-1-benzotien-2-il)-8-metil-1,9-dihidro-2*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][2,3]-benzodiazepin-2-ona.
9. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II):



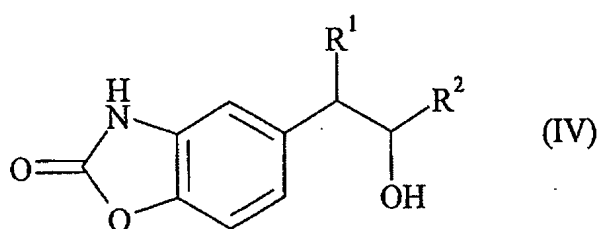
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

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



en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se hace reaccionar con un agente reductor para dar lugar al compuesto de fórmula (IV):



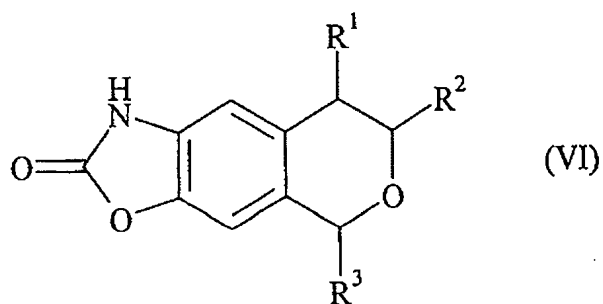
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta la acción del compuesto de fórmula (V):



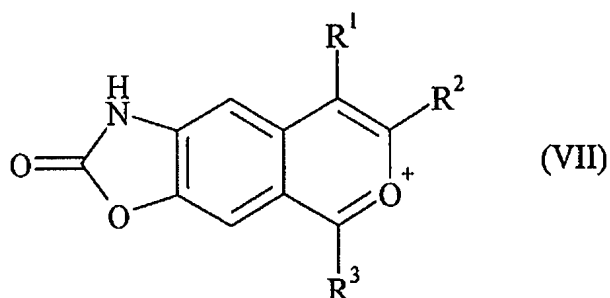
en la que R^3 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (VI):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se somete a la acción de un agente oxidante, seguido de la formación de una sal, para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):

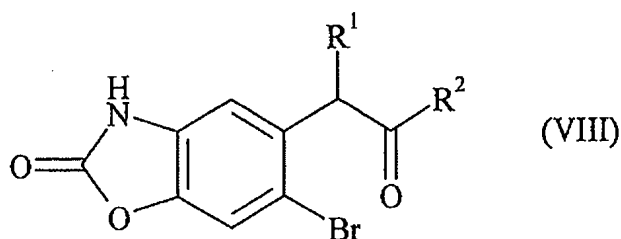


en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta la acción de la hidrazina para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

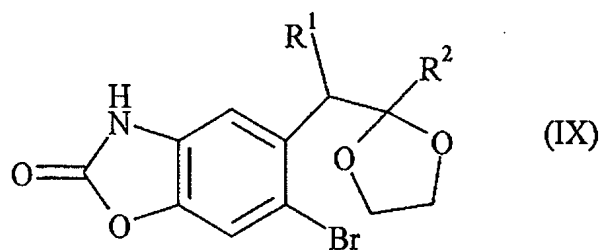
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros, si existen, según una técnica clásica de separación.

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



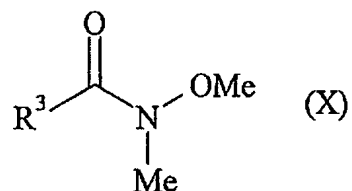
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido anteriormente,

que experimenta una etapa de protección del grupo carbonilo para dar lugar al compuesto de fórmula (IX):



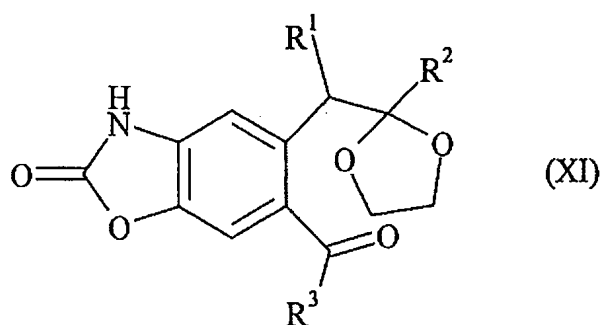
en la que R^1 y R^2 son tales como se han definido anteriormente,

que experimenta la acción del compuesto de fórmula (X):



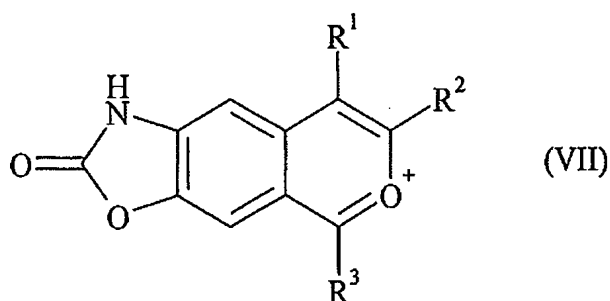
en la que R^3 es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (XI):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que experimenta una reacción de ciclación para dar lugar al compuesto de fórmula (VII):



en la que R^1 , R^2 y R^3 son tales como se han definido en la fórmula (I),

que se somete a la acción de la hidrazina para dar lugar al compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica clásica de separación, que se transforma, si se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y del que se separan opcionalmente los isómeros, si existen, según una técnica clásica de separación.

11. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
12. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 11 útiles para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autístico, síndrome de Down, síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, trastornos bipolares, secuelas de un accidente vascular cerebral y secuelas de un traumatismo cerebral, raquidiano o medular.
13. Utilización de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autístico, síndrome de Down, síndrome

de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, trastornos bipolares, secuelas de un accidente vascular cerebral y secuelas de un traumatismo cerebral, raquidiano o medular.

14. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 útiles para el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, depresión unipolar, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedades del espectro autístico, síndrome de Down, síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad generalizada, pánico con o sin agorafobia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, trastornos bipolares, secuelas de un accidente vascular cerebral y secuelas de un traumatismo cerebral, raquidiano o medular.

ANEXO No. 7

INFORMACION DE LOS INVENTORES

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
István LING (Hungarian nationality)	Álmos vezér út. 44 H-1141 BUDAPEST HUNGARY
József BARKÓCZY (Hungarian nationality)	Szirom u. 4-6/B H-1016 BUDAPEST HUNGARY
István GACSÁLYI (Hungarian nationality)	Baross u. 67 H-1201 BUDAPEST HUNGARY
László HÁRSING (Hungarian nationality)	Dembinsky u. 8 H-1071 BUDAPEST HUNGARY
Ferenc ANTONI (Hungarian and British nationality)	12 Greenbank Rise UK-EH10 5RW EDINBURGH SCOTLAND
György LÉVAY (Hungarian nationality)	Gábor Áron u. 10 H-2092 BUDAKESZI HUNGARY
Michael SPEDDING (British nationality)	6, rue Ampère F-78110 LE VESINET FRANCE

ANEXO No. 8

**COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACION DE LA
SOLICITUD + TASA DE PRIORIDAD + SEIS REIVINDICACIONES**

NUEVOS DERIVADOS DIHIDRO-OXAZOLOBENZODIAZEPINONAS, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0023058
		Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 16:10:50

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.				NI 830.042.424	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325088492	05/03/2012	940.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				<u>\$590.000.00</u>
			=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
-*****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-039236-00000-0000
Fecha: 2012-03-06 15:46:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0023059
		Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 16:10:50

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.					NI 830.042.424
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325088492	05/03/2012	940.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	180.000.00
				\$180.000.00
=====				

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-039236- -00000-0000

Fecha: 2012-03-06 15:46:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

136

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0023060
		Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 16:10:50

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.					NI 830.042.424
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325088492	05/03/2012	940.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	170.000.00	170.000.00
				\$170.000.00
			=====	

SON: **CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-039236- -00000-0000
Fecha: 2012-03-06 15:46:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

137.



No. 12-039236- -00000-0000

Fecha: 2012-03-06 15:46:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☒	Indicación que se solicita una patente.
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☒	Descripción de la invención
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐