



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 597**

51 Int. Cl.:
C07D 263/58 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05746958 .7**
96 Fecha de presentación : **24.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1756071**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Derivados de benzoxazolona, procedimientos para su preparación y su uso.**

30 Prioridad: **27.05.2004 EP 04012573**

73 Titular/es: **UCB Pharma S.A.**
60, allée de la Recherche
1070 Brussels, BE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.02.2010

72 Inventor/es: **Starck, Jean-Philippe y**
Kenda, Benoît

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.02.2010

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzoxazolona, procedimientos para su preparación y su uso.

5 La presente invención se refiere a derivados de la benzoxazolona, procedimientos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como productos farmacéuticos.

10 Los trastornos de movimiento y otros trastornos debidos a la disfunción de los ganglios basales y estructuras cerebrales relacionadas tienen una gran importancia socioeconómica. Dichos trastornos pueden ocurrir como consecuencia de enfermedades heredadas o adquiridas, neurodegeneración idiopática o pueden ser iatrogénicos. La gama de trastornos es muy diversa, variando de los asociados con la pobreza de movimientos (aquinesia, hipoquinesia, bradiquinesia, por ejemplo en sintomatología parkinsoniana), hipertonía (por ejemplo enfermedad de Parkinson, espasticidad) a los trastornos de movimiento involuntario (hiperquinesias o disquinesia, por ejemplo enfermedad de Huntington, disquinesia inducida por la L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA o levodopa), disquinesia tardía, parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, enfermedad de Wilson, atrofia palidal progresiva, las distonías, enfermedades de neurotransmisores metabólicos, tics, temblor, síndrome de Tourette, corea de Sydenham, síndrome de piernas inquietas (RLS), corea y coreoatetosis, disquinesias paroxísticas, trastornos mioclónicos y síndrome de Rett).

20 La enfermedad de Parkinson y las afecciones relacionadas están entre las enfermedades asociadas con la pobreza de movimientos más comunes. Los síntomas parkinsonianos se caracterizan por lentitud de movimiento (bradiquinesia), rigidez y/o temblor. Los síntomas parkinsonianos se observan en varias afecciones, más generalmente en el parkinsonismo idiopático (es decir enfermedad de Parkinson) pero también después de tratamientos de la esquizofrenia (es decir, parkinsonismo inducido por neurolépticos), exposición a toxinas/fármacos y traumatismo craneal.

25 Se aprecia ampliamente que la patología primaria subyacente a la enfermedad de Parkinson es la degeneración, en el cerebro, de las proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigra al cuerpo estriado. Esto ha llevado al uso extendido de los agentes de reemplazo de la dopamina (por ejemplo, L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) y agonistas de la dopamina) como tratamientos sintomáticos para la enfermedad de Parkinson.

30 La terapia con L-DOPA ofrece actualmente el mejor tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson y otros varios trastornos del movimiento y la mayoría de los pacientes la necesitarán durante el transcurso de su enfermedad. Sin embargo, los pacientes desarrollarán complicaciones motoras asociadas con la L-DOPA. Los problemas pueden incluir fluctuaciones motoras (por ejemplo, respuesta "on" retrasada y fallo de dosis, desaparición prematura del efecto de una dosis, respuesta "on-off" impredecible y episodios de bloqueo) y la aparición de una gama de efectos colaterales que se manifiestan como movimientos involuntarios anormales, tales como disquinesia (por ejemplo disquinesia de pico de dosis, distonía "off" y disquinesia difásica). Las disquinesias tienen generalmente naturaleza distónica o coreiforme.

40 El fenómeno de "desaparición prematura del efecto de una dosis" generalmente se produce pronto en el transcurso de la enfermedad. Este es el más común y generalmente el primer tipo de fluctuación motora que se desarrolla. Como su nombre implica, el paciente desarrolla una pérdida de respuesta a una dosis de medicación antes de tomar la siguiente dosis. Esto se produce más a menudo con la levodopa que con los agonistas de la dopamina porque los agonistas tienen una semivida significativamente mayor. A lo largo del tiempo, la fluctuación de movilidad a inmovilidad se produce más frecuentemente, haciéndose más repentina y discapacitante. La respuesta al tratamiento se puede hacer impredecible, teniendo muchas dosis de levodopa un efecto retrasado o incluso no produciendo ningún efecto en absoluto.

50 Aunque se han hecho muchos intentos de desarrollar agentes que eviten el desarrollo y/o la expresión de las disquinesias, solo unos pocos han encontrado una herramienta terapéutica capaz de controlar las fluctuaciones motoras. Hasta ahora, solo se han desarrollado dos tipos de compuestos de fármacos, la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y los inhibidores de la monoamina oxidasa de tipo B (MAO_B), para alargar el efecto terapéutico beneficioso de la L-DOPA, pero algunos de estos compuestos presentan efectos adversos.

55 Por lo tanto, hay una necesidad de nuevas terapias adicionales a la L-DOPA que puedan aumentar su eficacia y/o reducir sus efectos adversos.

60 El documento *Acta Poloniae Pharm.* 1989, 46 (2), 114-118 describe la 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilacetamida, la 5-cloro-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida y la 6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilacetamida como intermedios de síntesis en la síntesis de derivados del N-cabamoilmetilo.

El documento *J. Prakt. Chem.* 1966, 33 (3-4) describe la 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilacetamida como intermedio de síntesis de los ácidos (benzoxazon-3-il)-carboxílicos.

65 El documento *Godsihnik na Sofiiskiia Universitet Sv. Kliment Okhridski, Khimicheski Fakultet* (1979), Volumen 1975-1976, 70, Pt. 2, 35-9, describe la N-metil-2-oxo-benzoxazolacetamida.

El documento *Khimiya Geterostiklicheskih Soedinenii* (1985), (9), 1185-8, describe: la 6-bromo-5-cloro-N-metil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; la 6-bromo-N-metil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; la 6-cloro-N-metil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; la 5-cloro-N-metil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida y la N-metil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida.

El documento *Uzbekskii Khimicheskii Zhurnal* (1988), (1), 70, describe: la N-metil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida y la N-(1,1-dimetiletil)-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida.

El documento *Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva* (1987), 32 (3), 342-4, describe: la 6-bromo-N,N-dietil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; la 6-cloro-N,N-dietil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; la N,N-dietil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; la 6-bromo-N,N-dibutil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; la N,N-dibutil-6-cloro-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida y la N,N-dibutil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida.

La base de datos del Crossfire Beilstein Institute for Organic Chemistry, XP002300055 (BRN: 448565) describe la 6-bromo-5-cloro-3-(metilcarbamoilmetil)-2-benzoxazolona.

Los siguientes compuestos se describen en la bibliografía química: 5-bromo-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; 6-bromo-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; 2-oxo-N-propil-3(2H)-benzoxazolacetamida; N,N-bis(2-metilpropil)-6-cloro-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; 6-cloro-2-oxo-N-propil-3(2H)-benzoxazolacetamida; N-(1-metiletil)-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; 6-cloro-N-(1-metiletil)-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; 6-cloro-N-(1,1-dimetiletil)-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida; 5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il-N-(1,1-dimetiletil)acetamida; 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il-N-(1-metilpropil)acetamida; 6-cloro-N,N-dimetil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida y N,N-dimetil-2-oxo-3(2H)-benzoxazolacetamida.

Por la solicitud de patente internacional WO 00/29397 se sabe que los derivados de la piperazina y de la piperidina tienen actividades antiansiedad y antidepresión.

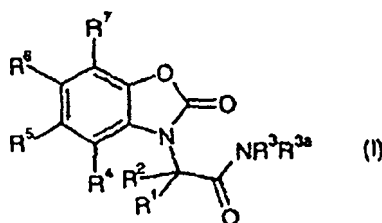
Por la solicitud de patente internacional WO 94/29272 se sabe que los derivados 1-sustituídos de la isatina y del oxindol son valiosos para el tratamiento de las disfunciones cognitivas.

Por la solicitud de patente internacional WO 03/076420 se sabe que los derivados de amida cíclica son valiosos en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Por la solicitud de patente europea EP 0673933 se sabe que los derivados de amino-alquil-benzoxazolinonas y de la benzotiazolinona presentan actividad antiansiedad y actividad psicotrópica.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que algunos derivados de la benzoxazolona presentan propiedades terapéuticas que los hacen útiles en varias indicaciones farmacéuticas y particularmente para el tratamiento sintomático y/o profiláctico de los trastornos del movimiento y/o fluctuaciones motoras, en particular en la enfermedad de Parkinson.

En un aspecto, la invención proporciona por lo tanto un compuesto que tiene la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

R¹ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R² es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R³ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R^{3a} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R⁴ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

ES 2 332 597 T3

R⁵ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

5 R⁷ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

con la condición de que si R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁶ no es hidrógeno, bromo o cloro; y si R¹, R², R⁴, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁵ no es bromo o cloro; y si R¹, R², R³, R⁴ y R⁷ son hidrógeno, R⁶ es bromo y R⁵ es cloro, entonces R^{3a} no es metilo.

10

En otro aspecto, la invención proporciona la 2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida.

15 El término “halógeno”, como se usa en la presente memoria, incluye cloro, bromo, flúor o yodo. Los halógenos preferidos son cloro, bromo y flúor.

El término “hidroxi”, como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula -OH.

20 El término “alcoxi C₁₋₄”, como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula -OR^a en la que R^a es un grupo alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre un halógeno o un grupo fenilo. El grupo alcoxi C₁₋₄ preferido es el metoxi.

25 El término “alquilo C₁₋₄”, como se usa en la presente memoria, se define de forma que incluya radicales hidrocarbónicos monovalentes saturados que tengan restos lineales o ramificados y que contengan de 1-4 átomos de carbono. Cualquier resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes elegidos independientemente entre hidroxi, halógeno o un grupo fenilo. El grupo alquilo preferido es el metilo.

30 El término “grupo fenilo”, como se usa en la presente memoria, representa un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo y que contiene 6 átomos de carbono por eliminación de un hidrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o ciano.

El término “ciano”, como se usa en la presente memoria, representa un grupo de fórmula -CN.

35 Generalmente R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxi. El R¹ preferido es hidrógeno.

Generalmente R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxi. El R² preferido es hidrógeno.

40 Generalmente R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido. El R³ preferido es hidrógeno o metilo. El R³ más preferido es hidrógeno.

Generalmente R^{3a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido. El R^{3a} preferido es hidrógeno o metilo. El R^{3a} más preferido es hidrógeno.

45 Generalmente R⁴ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo. Generalmente, R⁴ es hidrógeno y halógeno. El R⁴ preferido es hidrógeno y cloro. El R⁴ más preferido es hidrógeno.

Generalmente R⁵ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo. Generalmente, R⁵ es hidrógeno y halógeno. El R⁵ preferido es hidrógeno y flúor. El R⁵ más preferido es hidrógeno.

50 Generalmente R⁶ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo. Generalmente, R⁶ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₄ no sustituido. Se prefiere hidrógeno, flúor, bromo, cloro y metoxi. El R⁶ más preferido es hidrógeno, flúor, cloro y metoxi.

55 Generalmente R⁷ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo. Generalmente, R⁷ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₄ no sustituido. El R⁷ preferido es hidrógeno, flúor, bromo, cloro y metoxi. El R⁷ más preferido es hidrógeno, flúor, bromo y cloro.

Se prefieren especialmente las combinaciones de uno o más de estos grupos de compuestos preferidos.

60 En otro aspecto, la invención proporciona por lo tanto un compuesto que tiene la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que si R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁶ no es hidrógeno, bromo o cloro; y si R¹, R², R⁴, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁵ no es bromo o cloro; y si R¹, R², R⁴, y R⁷ son hidrógeno y R⁶ es bromo, entonces R⁵ no es cloro.

65 En otro aspecto, la invención proporciona por lo tanto un compuesto que tiene la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que si R¹, R², R⁴ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁵ y/o R⁶ no son hidrógeno, bromo o cloro.

ES 2 332 597 T3

En un modo de realización de la invención, los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables son aquellos en los que:

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R^{3a} se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R⁴ se elige entre hidrógeno o halógeno;

R⁵ se elige entre hidrógeno o halógeno;

R⁶ se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido;

R⁷ se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido;

con la condición de que si R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁶ no es hidrógeno, bromo o cloro; y si R⁴, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁵ no es bromo o cloro; y si R³, R⁴ y R⁷ son hidrógeno, R⁶ es bromo y R⁵ es cloro, entonces R^{3a} no es metilo.

En un modo de realización preferido de la invención, los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables son aquellos en los que:

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ se elige entre hidrógeno o metilo;

R^{3a} se elige entre hidrógeno o metilo;

R⁴ es hidrógeno o cloro;

R⁵ es hidrógeno o flúor;

R⁶ se elige entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metoxi;

R⁷ se elige entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metoxi;

con la condición de que si R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁶ no es hidrógeno, bromo o cloro; y si R⁴, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁵ no es bromo o cloro; y si R³, R⁴ y R⁷ son hidrógeno, R⁶ es bromo y R⁵ es cloro, entonces R^{3a} no es metilo.

En un modo de realización más preferido de la invención, los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables son aquellos en los que:

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ se elige entre hidrógeno o metilo;

R^{3a} se elige entre hidrógeno o metilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se elige entre hidrógeno, flúor, cloro o metoxi;

R⁷ se elige entre hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

con la condición de que si R⁷ es hidrógeno, entonces R⁶ no es hidrógeno o cloro.

ES 2 332 597 T3

Los compuestos individuales preferidos de la invención son:

2-(6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(5,6-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-bromo-7-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6,7-dicloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6,7-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6,7-dibromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-bromo-6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(4-cloro-6,7-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida.

Compuestos más preferidos de la invención:

2-(6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6,7-difluoro-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida.

Los compuestos más preferidos de la invención:

2-(6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6,7-difluoro-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida.

Las “sales farmacéuticamente aceptables” según la invención incluyen las formas salinas básicas no tóxicas, terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de fórmula I.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula I que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas salinas de adición básica no tóxicas, terapéuticamente activas, por ejemplo sales de metales o de aminas, por tratamiento

con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas básicas apropiadas incluyen, por ejemplo, pero sin limitarse a ellas, las sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos, tales como por ejemplo arginina, lisina y similares.

Inversamente, dichas formas salinas se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con un ácido apropiado.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden estar en forma de solvatos, que se incluyen en el alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula I y algunos de sus intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en la configuración R o S, dicha notación R y S se usa en correspondencia con las reglas descritas en el documento *Pure Appl. Chem.* 45 (1976) 11-30.

La invención también se refiere a todas las formas estereoisoméricas, tales como las formas enantioméricas y diastereoisoméricas, de los compuestos de fórmula I o sus mezclas (incluyendo todas las mezclas posibles de estereoisómeros).

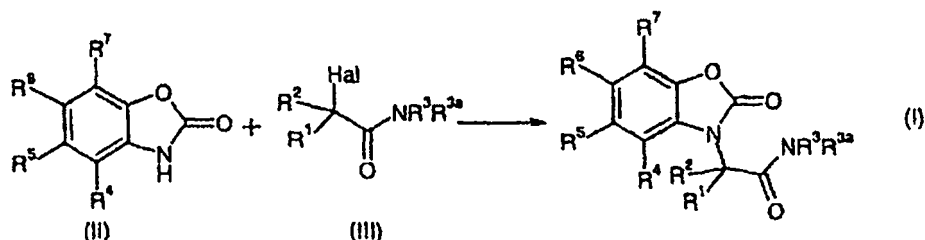
Algunos de los compuestos de fórmula I también pueden existir en formas tautoméricas. Aunque no se indican de forma explícita en la fórmula anterior, se pretende que dichas formas queden incluidas en el alcance de la presente invención.

Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos se pretende que incluya dicho compuesto en cada una de sus formas isoméricas y sus mezclas, a menos que se refiera a una forma isomérica particular de forma específica.

Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que dichas formas estén incluidas en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I según la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales tal como se entiende por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética.

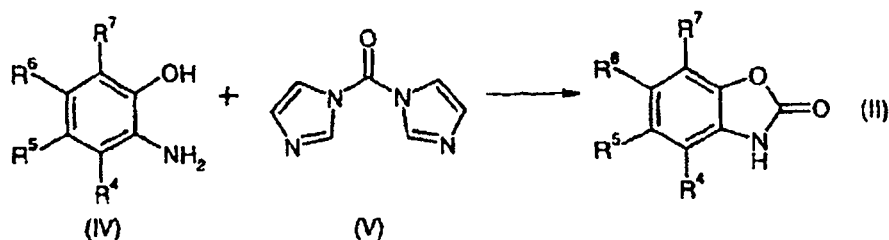
Según un modo de realización, algunos compuestos que tienen la fórmula general I se pueden preparar por alquilación de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III según la ecuación:



en la que Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o cloro.

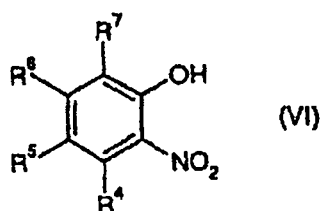
Esta reacción se puede realizar en presencia de una base fuerte, preferiblemente hidruro de sodio, a una temperatura entre 0 y 40°C, en un disolvente inerte, por ejemplo DMF, en atmósfera inerte, o como se ha descrito en la patente británica GB 1.309.692.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula IV con 1,1'-carbonildiimidazol de fórmula V, según la ecuación:



Esta reacción se puede realizar en un disolvente inerte a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C.

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula VI según los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.



Los compuestos de fórmula VI están disponibles bien comercialmente o bien usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

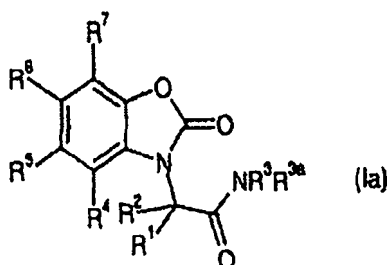
Según otro modo de realización, algunos compuestos que tienen la fórmula general I se pueden preparar por halogenación del correspondiente compuesto de fórmula I, en el que R^6 es un átomo de hidrógeno, con una N-halosuccinimida o cualquier agente de halogenación adecuado según el procedimiento escrito en el documento Castanet A.-S., Colobert R., Broutin P.-E., *Tetrahedron Lett.* (2002) 43, 5047-5048.

Según otro modo de realización, algunos de los compuestos que tienen la fórmula I se pueden preparar por halogenación del correspondiente compuesto de fórmula I, en el que R^4 es un átomo de hidrógeno y R^6 es diferente de hidrógeno, con N-halosuccinimida o cualquier agente de halogenación según el procedimiento descrito en: Castanet A.-S., Colobert R., Broutin P.-E., *Tetrahedron Lett.* (2002) 43, 5047-5048.

En un modo de realización, la presente invención se refiere también a los intermedios de síntesis elegidos entre el grupo que consiste en 5,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona y 7-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula Ia, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas estereoisoméricas

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula Ia, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas estereoisoméricas



en la que:

R^1 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido;

R^{3a} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido;

R^4 es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C_{1-4} no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R^5 es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C_{1-4} no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

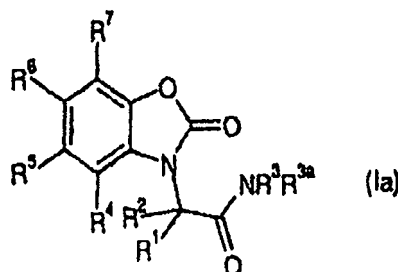
R^6 es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C_{1-4} no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C_{1-4} no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

son útiles en varias indicaciones farmacéuticas.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ia según la invención son útiles para el tratamiento sintomático y/o profiláctico de los trastornos del movimiento y/o fluctuaciones motoras, en particular en la enfermedad de Parkinson.

En otro aspecto, la invención proporciona por lo tanto el uso terapéutico de los compuestos de fórmula Ia, o sus sales farmacéuticamente aceptables,



en la que:

R¹ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R² es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R³ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R^{3a} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

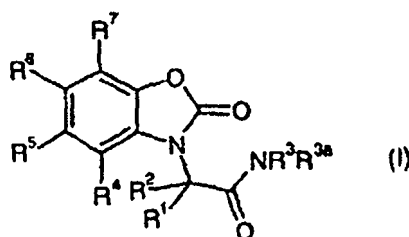
R⁴ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁵ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo.

En un modo de realización particular, la invención proporciona el uso terapéutico de los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables,



en la que:

R¹ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R² es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R³ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R^{3a} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R⁴ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁵ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

ES 2 332 597 T3

R⁶ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

- 5 con la condición de que si R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁶ no es hidrógeno, bromo o cloro; y si R¹, R², R⁴, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁵ no es bromo o cloro; y si R¹, R², R³, R⁴ y R⁷ son hidrógeno, R⁶ es bromo y R⁵ es cloro, entonces R^{3a} no es metilo.

- 10 La invención también proporciona el uso terapéutico del compuesto 2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un modo de realización preferido, la invención proporciona el uso terapéutico de los compuestos de fórmula Ia, o sus sales farmacéuticamente aceptables,

15 en la que:

R¹ es hidrógeno;

20 R² es hidrógeno;

R³ se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R^{3a} se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

25 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se elige entre hidrógeno, bromo o cloro;

30 R⁶ se elige entre hidrógeno, bromo o cloro; y

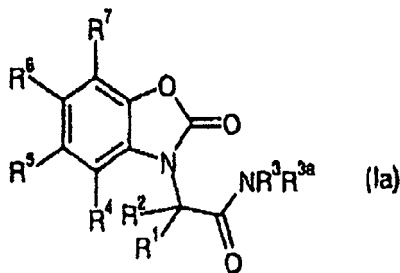
R⁷ es hidrógeno.

- 35 En un modo de realización preferido, la invención proporciona el uso terapéutico de un compuesto de fórmula Ia elegido entre 2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida; 2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; 2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; 2-(6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; 2-(6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida; y N,N-dimetil-2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida.

- 40 En un modo de realización más preferido, la invención proporciona el uso terapéutico de un compuesto de fórmula Ia elegido entre 2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida; 2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; y 2-(6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida.

- 45 En un modo de realización más preferido, la invención proporciona el uso terapéutico de un compuesto de fórmula Ia elegido entre 2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida y 2-(6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida.

En otro modo de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas estereoisoméricas



en la que:

- 65 R¹ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R² es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R³ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R^{3a} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R⁴ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁵ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁶ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos de fórmula Ia, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento sintomático y/o profiláctico de las fluctuaciones motoras y/o disquinesia en los pacientes con Parkinson, antes o durante la exposición a terapia de reemplazo de la dopamina.

Los compuestos de fórmula Ia según la invención también se pueden usar para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Parkinson idiopática y otros síndromes parkinsonianos.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula Ia según la invención también se pueden usar para el tratamiento y la prevención de los trastornos del movimiento.

Los compuestos de fórmula Ia según la invención se pueden administrar junto con un agente antiparkinsoniano o con cualquier otra terapia existente. Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ia pueden ser útiles como terapia adicional en la enfermedad de Parkinson para reducir los efectos colaterales que se experimentan con los tratamientos usados a largo plazo, incluyendo, pero sin limitarse a ella, la L-DOPA (fluctuaciones motoras y disquinesia). Los compuestos también se pueden usar cuando la terapia antiparkinsoniana es una de implante/transplante celular, terapia genética, lesiones del núcleo subtalámico/estimulación profunda del cerebro y lesión GPi/estimulación profunda del cerebro.

Los compuestos de fórmula Ia se pueden usar para proteger frente a la neurodegeneración y se pueden usar junto con agentes neuroprotectores.

Los compuestos de fórmula Ia se pueden usar para tratar parkinsonismo inducido por neurolépticos y disquinesia tardía y se pueden administrar junto con agentes antipsicóticos.

Los compuestos de fórmula Ia según la invención también se pueden usar para el tratamiento de la esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en el tratamientos de los trastornos del estado de ánimo.

Los compuestos de fórmula Ia según la invención también se pueden usar en el tratamiento de trastornos de ansiedad.

Los compuestos de fórmula Ia según la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias.

Los compuestos de fórmula Ia según la invención también se pueden usar en el tratamiento del delirio, la demencia, la amnesia y otros trastornos cognitivos (problemas de memoria, frontales y de atención).

Los compuestos de fórmula Ia según la invención también se pueden usar en el tratamiento de trastornos sexuales, trastornos de sueño, trastornos alimentarios (anorexia/bulimia nerviosa), trastornos de personalidad, trastornos facticios, trastornos disociativos, émesis, agresión, autismo, vértigo, trastornos del ritmo circadiano, convulsiones, epilepsia, trastornos de la motilidad gástrica, trastornos de déficit de atención, síndrome de deficiencia de la recompensa, trastornos de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), migraña, neuralgias trigeminales y otras neuralgias, dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, ataque cerebral, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad y enfermedades degenerativas, asma bronquial, estado asmático y bronquitis alérgica, síndrome asmático, hiperactividad bronquial y síndromes broncoespásticos así como rinitis vasomotora y rinoconjuntivitis.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula Ia o una de sus sales o formas estereoisoméricas farmacéuticamente aceptables como se han definido anteriormente para su uso como medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula Ia o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurológicos, psiquiátricos y otros trastornos como se han mencionado anteriormente.

En particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula Ia o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de fluctuaciones motoras y/o disquinesia en pacientes de Parkinson antes o durante la exposición a terapia de reemplazo de la dopamina, enfermedad de Parkinson idiopática y otros síndromes parkinsonianos, trastornos del movimiento, trastornos psíquicos, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con sustancias, delirio y demencia.

Los métodos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente humano) que padece las afecciones o trastornos mencionados anteriormente, de un compuesto de fórmula Ia según la invención en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir el trastorno o afección.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada incluyendo, pero sin limitarse a ella, una que contiene de 3 a 5000 mg, preferiblemente de 5 a 500 mg, de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

El término “tratamiento”, como se usa en la presente memoria, incluye tratamiento sintomático, tratamiento curativo y tratamiento profiláctico.

Por “sintomático” se quiere decir la eficacia del compuesto activo para tratar el episodio actual.

Por “curativo” se quiere decir la eficacia para tratar la aparición de episodios sintomáticos de un trastorno o afección.

Por “profiláctico” se quiere decir la prevención de la aparición o recurrencia de un trastorno o afección. En particular, se quiere decir la prevención de cualquier inducción de episodios recurrentes y la posibilidad de disminuir la manifestación de fluctuaciones motoras y disquinesia.

Por “fluctuaciones motoras” se quiere decir el desarrollo en un sujeto tratado con L-DOPA de estos cuatro fenómenos diferentes: respuesta “on” retrasada y fallos de dosis, desaparición prematura del efecto de una dosis, respuesta “on-off” impredecible y episodios de bloqueo.

Por “desaparición prematura del efecto de una dosis” se quiere decir la pérdida de respuesta a una dosis de medicación antes de tomar la siguiente dosis.

El término “disquinesia” se define como el desarrollo en un sujeto de movimientos involuntarios anormales. Esta aparece en pacientes con enfermedad de Huntington, en pacientes con enfermedad de Parkinson expuestos a terapia crónica de reemplazo de la dopamina y en pacientes con esquizofrenia expuestos a tratamiento crónico con neurolepticos. Las disquinesias, en su totalidad, se caracterizan por el desarrollo en un sujeto de movimientos involuntarios anormales. Una vía en la que las disquinesias pueden aparecer es como un efecto colateral de la terapia de reemplazo de la dopamina para el parkinsonismo y otros trastornos de movimiento relacionados con los ganglios basales.

Los términos “enfermedad de Parkinson idiopática y otros síndromes parkinsonianos” incluyen, pero sin limitarse a ellos, los parkinsonismos genéticos, atrofia sistémica múltiple, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Fahr, parkinsonismo post-encefálico, parkinsonismo producido por un traumatismo craneal, parkinsonismo inducido por fármacos (por ejemplo, después de un tratamiento de esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos), intoxicación por fármacos (por ejemplo, con heroína contaminada con MPTP), parkinsonismo inducido por toxinas (por ejemplo, después de envenenamiento con monóxido de carbono o con manganeso), tratamiento de la enfermedad de Wilson, parkinsonismo vascular y otros síndromes parkinsonianos.

El término “síndrome parkinsoniano” se refiere a un síndrome caracterizado por lentitud de movimiento (bradiquinesia), rigidez y/o temblor. Se han observado síndromes parkinsonianos en varias afecciones, más comúnmente en parkinsonismo idiopático (es decir, enfermedad de Parkinson) pero también después del tratamiento de la esquizofrenia, exposición a toxinas/fármacos y traumatismo craneal. Se aprecia ampliamente que la patología principal subyacente a la enfermedad de Parkinson es la degeneración, en el cerebro, de la proyección dopaminérgica de la sustancia nigra al cuerpo estriado. Esto ha llevado al uso extendido de agentes de reemplazo de la dopamina (por ejemplo, L-DOPA y agonistas de la dopamina) como tratamientos sintomáticos para la enfermedad de Parkinson y dichos tratamientos han tenido éxito en el aumento de la calidad de vida de los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, los tratamientos de reemplazo de la dopamina tienen limitaciones, específicamente después del tratamiento a largo plazo. Los problemas pueden incluir una desaparición prematura de la eficacia anti-parkinsoniana del tratamiento y la aparición de una gama de efectos colaterales que se manifiestan como movimientos involuntarios, tales como las disquinesias.

Por “trastorno del movimiento” se quiere decir trastornos motores neurológicos manifestados por lentitud o pobreza de movimientos (bradiquinesia o hipokuinesia, tales como se ha visto en los trastornos parkinsonianos) en un extremo de la gama y movimiento involuntario anormal (hiperquinesias) tales como temblor, distonía, atetosis, corea, balismo, tics, mioclonia, síndrome de piernas inquietas, estereotipias, acatisias y otras disquinesias en el otro. Los trastornos del movimiento incluyen, pero sin limitarse a ellos, temblores (por ejemplo, temblor fisiológico, esencial, distónico, escritura primaria, temblor ortoestático, neuropático, cerebeloso, etc.) coreas (por ejemplo en la enfermedad de Huntington, síndrome de Haw River, neuroacantocitosis, síndrome de McLeod, corea hereditaria benigna, corea

de Sydenham, balismo, corea senil, etc.), disquinesia tardía, las distonías (por ejemplo distonía primaria generalizada de inicio en la infancia, distonía focal y segmental primaria de inicio en adultos, distonía-parkinsonismo relacionada con X, distonía en respuesta a la dopa, distonía de inicio rápido, distonía post-traumática, distonía tardía, disquinesia quinesigénica paroxística, disquinesia no quinesigénica paroxística, disquinesia paroxística secundaria y otras disquinesias paroxísticas, etc.), tics, incluyendo síndrome de Tourette y trastornos de tics de inicio en adultos, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes post-infecciosos asociados con exposición a estreptococos (PANDAS), trastornos mioclónicos (por ejemplo, mioclonia esencial, posthipóxia, reacción por sobresalto, mioclonia espinal, propioespinal, inducida por toxinas o fármacos, etc.) y otros trastornos del movimiento tales como espasmo hemifacial, síndrome de persona rígida, síndrome de piernas dolorosas y movimientos de los dedos de los pies y síndrome de piernas inquietas.

El término “trastornos psicóticos” incluye, pero sin limitarse a ellos, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por una sustancia, síndromes psiquiátricos post-parto y trastornos psicóticos no especificados de otra forma.

El término “trastornos del estado de ánimo” incluye, pero sin limitarse a ellos, depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastornos depresivos no especificados de otra forma, manía, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastornos bipolares no especificados de otra forma, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por una sustancia y trastornos del estado de ánimo no especificados de otra forma.

El término “trastornos de ansiedad” incluye, pero sin limitarse a ellos, ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico con/sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por una sustancia y trastornos de ansiedad no especificados de otra forma.

El término “trastornos relacionados con sustancias” incluye más específicamente trastornos por el uso de una sustancia (dependencia de sustancias, abuso de sustancias), trastornos inducidos por una sustancia (intoxicación por una sustancia, abstinencia de una sustancia, trastornos mentales inducidos por una sustancia), trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con anfetaminas, trastornos relacionados con la cafeína, trastornos relacionados con el cánnabis, trastornos relacionados con la cocaína, trastornos relacionados con los alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con los opioides, trastornos relacionados con la fenciclidina, trastornos relacionados con sedantes hipnóticos o ansiolíticos y otros (desconocidos) trastornos relacionados con sustancias.

El término “delirio” se refiere a la alteración de la conciencia y un cambio en la cognición que se desarrolla durante un periodo de tiempo corto (delirio debido a una afección médica general, delirio inducido por una sustancia, delirio debido a múltiples etiologías y delirios no especificados de otra forma).

El término “demencia” se refiere a múltiples déficits cognitivos que incluyen deterioro de la memoria. Incluye, pero sin limitarse a ellos, la demencia del tipo de la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a la enfermedad del VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson (incluyendo demencia con cuerpos de Lewy), enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob u otras afecciones médicas, demencia persistente inducida por una sustancia, demencia debida a varias etiologías o no especificada de otra forma.

El término “trastornos amnésicos”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una alteración de la memoria que es debida bien a los efectos fisiológicos directos de una afección médica general o bien a los efectos persistentes de una sustancia.

El término “epilepsia”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una afección neurológica crónica caracterizada por crisis epilépticas recurrentes no provocadas. Una crisis epiléptica es la manifestación de una descarga sincronizada anormal y excesiva de una serie de neuronas cerebrales; sus manifestaciones clínicas son repentinas y transitorias. El término “epilepsia”, como se usa en la presente memoria, también se puede referir a un trastorno de la función cerebral caracterizado por la aparición periódica de convulsiones. Las convulsiones pueden ser “no epilépticas” cuando se producen en un cerebro normal por condiciones tales como una fiebre alta o exposición a toxinas y “epilépticas” cuando se producen sin ninguna provocación evidente.

El término “convulsión”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una alteración transitoria del comportamiento debida a la activación desordenada, sincrónica y rítmica de poblaciones de neuronas cerebrales.

El término “migraña”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un trastorno caracterizado por ataques recurrentes de dolor de cabeza que varían ampliamente en intensidad, frecuencia y duración. Los ataques son más comúnmente unilaterales y generalmente se asocian con anorexia, náusea, vómitos, fonofobia y/o fotofobia. En algunos casos están precedidos por o asociados con alteraciones neurológicas o del estado de ánimo. El dolor de cabeza por migraña puede durar de 4 horas hasta aproximadamente 72 horas. La Internacional Headache Society (IHS, 1988) clasifica las migrañas con aura (migrañas clásicas) y las migrañas sin aura (migraña común) como los tipos principales

de migraña. La migraña con aura consiste en una fase de dolor de cabeza precedida por síntomas característicos visuales, sensoriales, del habla o motores. En ausencia de dichos síntomas, el dolor de cabeza se denomina migraña sin aura.

El término “trastornos bipolares”, como se usa en la presente memoria, se refiere a los trastornos clasificados como Trastornos del Estado de Ánimo según el documento *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV TM), American Psychiatry Association, Washington, DC, 1994). Los trastornos bipolares se caracterizan generalmente por episodios repetidos (es decir, al menos dos) activados espontáneamente en los que la hiperexcitabilidad, actividad y estado de ánimo del paciente se altera significativamente, consistiendo esta alteración en algunas ocasiones en una elevación del estado de ánimo y un aumento de la energía y actividad (manía o hipomanía), y en otras ocasiones una disminución del estado de ánimo y disminución de la energía y actividad (depresión). Los trastornos bipolares se separan en cuatro categorías principales en el DSM-IV (trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, ciclotimia y trastornos bipolares no especificados de otra forma).

El término “episodio maníaco”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un periodo distinto durante el que hay un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable con signos de habla apresurada y de agitación psicomotora.

El término “hipomanía”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un episodio maníaco menos extremo, con un grado inferior de gravedad.

El término “episodio depresivo mayor”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un periodo de al menos 2 semanas durante las que hay bien un estado de ánimo depresivo o bien la pérdida de interés o placer en casi todas las actividades con signos de concentración deteriorada y retraso psicomotor.

El término “episodio mixto”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un periodo de tiempo (que dura al menos 1 semana) en la que se encuentran los criterios tanto de un episodio maníaco como de un episodio depresivo mayor casi cada día.

El término “dolor crónico”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una afección que está siendo gradualmente reconocida como un proceso de enfermedad distinto del dolor agudo. Convencionalmente se define como un dolor que persiste más allá del tiempo normal de curación, el dolor también se puede considerar crónico en el momento en que el individuo se da cuenta de que el dolor está siendo una parte persistente de su vida para el futuro previsible. Es probable que la mayoría de los síndromes de dolor crónico impliquen un componente neuropático que es generalmente más difícil de tratar que el dolor somático agudo.

El término “dolor neuropático”, como se usa en la presente memoria, se refiere al dolor debido a un sistema nervioso disfuncional, que a veces ocurre después de un daño en el sistema nervioso central (dolor central), pero más a menudo producido por daño en los nervios periféricos (neuropatía periférica dolorosa). El dolor neuropático es más probablemente causado por hiperexcitación neuronal en nervios dañados parcialmente. Se han distinguido varios tipos de neuropatía periférica dolorosa, que pueden compartir algunos de los mecanismos patogénicos subyacentes, tales como: (1) neuropatía periférica dolorosa post-traumática; (2) dolor del miembro fantasma; (3) dolores faciales (trigeminal); (4) neuralgia postherpética; (5) neuropatía diabética dolorosa; (6) neuropatías debidas a tumores cancerosos; (7) neuropatías inducidas por tratamiento con agentes anti-neoplásicos; y (8) daño nervioso asociado con la enfermedad desmielinizante, tal como esclerosis múltiple. En el dolor neuropático, las reacciones dolorosas aparecen como respuesta a estímulos normalmente neutros (alodinia) o como reacciones exageradas a estímulos dolorosos (hiperalgesia). El dolor espontáneo, no provocado por estímulos externos, también se produce en el dolor neuropático y es la forma de dolor más difícil de medir y de tratar.

El término “tics” se refiere a trastornos neurológicos comunes y a menudo discapacitantes. Frecuentemente se asocian con dificultades de comportamiento, incluyendo trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y control de impulsos. Los tics son movimientos o vocalizaciones involuntarias, repentinas, rápidas, repetitivas, estereotípicas y no rítmicas. Los tics se manifiestan en varias formas, con diferentes duraciones y grados de complejidad. Los tics motores simples son movimientos breves y rápidos que a menudo implican a un solo grupo de músculos. Los tics motores complejos son movimientos bruscos que implican bien un agrupamiento de movimientos simples o bien una secuencia de movimientos más coordinada. Los tics vocales simples incluyen sonidos tales como gruñidos, toses, gañidos y aclaramientos de la garganta. Los tics vocales complejos incluyen sílabas, frases, repetición de palabras de otra gente y repetición de las propias palabras.

El término “temblor” se refiere a un movimiento involuntario, rítmico y oscilatorio de una parte del cuerpo. El temblor se puede definir fenomenológicamente como temblor en reposo o asociado con una acción. Dicha acción puede ser postural (mantenimiento de una posición en un miembro), cinético (relacionada con el movimiento) o intencionada (al final de un movimiento voluntario). Etiológicamente, el temblor se produce más a menudo en la enfermedad de Parkinson (temblor parkinsoniano en reposo) y en el temblor esencial (temblor postural y cinético), que consiste en formas hereditarias y relacionadas con la edad. El temblor también se puede producir en la distonía y en la esclerosis múltiple. Otros temblores, que se pueden producir por varias etiologías, son el temblor cerebeloso

(temblor intencional) y el temblor mesencefálico de Holmes (temblor postural). El temblor también puede ser una forma exagerada del temblor fisiológico normal. Aparte del contexto de comportamiento en el que se produce el temblor, la frecuencia del temblor es un criterio importante para distinguir entre varias formas de temblor. El temblor esencial tiene la mayor incidencia de todos los temblores. Como está relacionado con la edad, se puede esperar que aumente en las poblaciones que envejecen. Los modelos animales y los datos clínicos indican que el temblor esencial puede estar basado fundamentalmente en una disfunción del tronco encefálico (núcleo olivar inferior)-cerebelar, mientras que el temblor parkinsoniano se origina probablemente en una actividad anormal en los ganglios basales. La sincronización excesiva y/o la hiperexcitación en los circuitos neuronales pueden subyacer en la actividad del temblor.

Los compuestos de fórmula Ia según la invención se pueden usar ventajosamente junto con otro u otros agentes terapéuticos. En particular, los agentes según la invención se pueden usar junto con otro u otros agentes terapéuticos relacionados con la transmisión colinérgica: por ejemplo agonistas/antagonistas de los receptores M1, M2, M3, M4 y M5 y receptores nicotínicos, y moduladores de la acetilcolinesterasa.

Los compuestos de la fórmula Ia según la invención se pueden usar junto con otro u otros agentes terapéuticos relacionados con la transmisión adrenérgica/noradrenérgica: por ejemplo, agonistas/antagonistas de los receptores $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$ y moduladores de la MAO (tipo A y B) y de la COMT.

Los compuestos de la fórmula Ia según la invención se pueden usar junto con otro u otros agentes terapéuticos relacionados con la transmisión dopaminérgica: por ejemplo agonistas/antagonistas de los receptores D1, D2, D3, D4 y D5 de la dopamina, moduladores de la tirosina-hidroxilasa y de la DOPA-descarboxilasa y moduladores de los transportadores vesiculares de monoaminas.

Los compuestos de la fórmula Ia según la invención se pueden usar junto con otro u otros agentes terapéuticos relacionados con la transmisión serotoninérgica: por ejemplo, agonistas/antagonistas de los receptores 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇.

Los compuestos de la fórmula Ia según la invención se pueden usar junto con otro u otros agentes terapéuticos relacionados con la transmisión histaminérgica: por ejemplo, agonistas/antagonistas de los receptores H₁, H₂, H₃ y H₄.

Los compuestos de la fórmula Ia según la invención se pueden usar junto con otro u otros agentes terapéuticos relacionados con la transmisión glutamatérgica: por ejemplo agonistas/antagonistas de los receptores del AMPA (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4); receptores de kainato (GluR5, GluR6, GluR7 y KA1 y KA2); receptores NMDA (subunidades NR1, NR2A, NR2B, NR2C y NR3A).

Los compuestos de la fórmula Ia según la invención se pueden usar junto con otro u otros agentes terapéuticos relacionados con la transmisión gabaérgica: por ejemplo, agonistas/antagonistas del GABA_{A1} a GABA_{A6}, GABA_{A0}, GABA_C y GABA_B o agentes que mejoran la producción o reducen la degradación o la reabsorción de GABA, tal como vaproato, vigabatrina o tiagabina.

Los compuestos de la fórmula Ia según la invención se pueden usar junto con otro u otros agentes terapéuticos, tal como los agonistas del CB₁, agonistas del VR1, ligandos SV2, tal como levetiracetam, brivaracetam o seletracetam, amantadita o antagonistas del NMDA/AMPA.

Por supuesto, la actividad en cualquiera de las indicaciones mencionadas anteriormente puede determinarse realizando ensayos clínicos adecuados de una forma conocida por los expertos en la técnica pertinente para la indicación particular y/o en el diseño de ensayos clínicos en general.

Para tratar enfermedades, los compuestos de la fórmula Ia o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear en una dosificación diaria efectiva y administrarse en forma de una composición farmacéutica.

Por lo tanto, otro modo de realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula Ia o sus sales farmacéuticamente aceptables combinados con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar una composición farmacéutica según la invención, uno o más de los compuestos de la fórmula Ia o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se mezcla íntimamente con un diluyente o vehículo farmacéutico según las técnicas de fabricación de compuestos farmacéuticos convencionales conocidas por los expertos.

Los diluyentes y vehículos adecuados pueden tener varias formas dependiendo de la vía de administración, por ejemplo: oral, rectal, parenteral o intranasal.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos según la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral o parenteral, es decir por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, por vía intratecal, por inhalación o por vía intranasal.

ES 2 332 597 T3

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser sólidos o líquidos y pueden, por ejemplo, estar en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, disoluciones, jarabes, gomas de mascar y similares.

Para este fin, el ingrediente activo se puede mezclar con un diluyente inerte o un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como almidón o lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas también pueden contener un aglomerante tal como una celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina, un disgregante, tal como ácido algínico, un lubricante, tal como estearato de magnesio, un mejorador de la fluidez, tal como dióxido de sílica coloidal, un edulcorante, tal como sacarosa o sacarina, o agentes colorantes o un agente saborizante, tal como menta o salicilato de metilo.

La invención también contempla composiciones que pueden liberar la sustancia activa de forma controlada. Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para la administración parenteral están en forma convencional, tal como disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas generalmente contenidas en ampollas, jeringas desechables, viales de vidrio o de plástico o contenedores para infusión.

Además del ingrediente activo, estas disoluciones o suspensiones pueden también contener opcionalmente un diluyente estéril, tal como agua para inyección, una disolución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos, tal como alcohol bencílico, antioxidantes, tal como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes, tal como ácido etilendiaminotetraacético, disoluciones tampones, tal como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para ajustar la osmolaridad, tal como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan usando los métodos que se usan de forma rutinaria por los farmacéuticos.

La cantidad de ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas pueden estar en un amplio intervalo de concentraciones y depende de varios factores, tal como el sexo, edad, peso y estado médico del paciente, así como del método de administración. Así, la cantidad de compuesto de la fórmula Ia en las composiciones para administración oral es al menos 0,5% en peso y puede ser hasta 80% en peso con respecto al peso total de la composición.

Para las composiciones orales preferidas, la dosis diaria está en el intervalo de 5 a 5000 miligramos (mg) de compuestos de fórmula Ia.

En composiciones para la administración parenteral, la cantidad de compuesto de fórmula Ia presente es de al menos 0,5% en peso y puede ser hasta 33% en peso con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas la unidad de dosificación está en el intervalo de 5 mg a 5000 mg de compuestos de fórmula Ia.

La dosis diaria puede estar en un amplio intervalo de unidades de dosificación del compuesto de fórmula Ia y está generalmente en el intervalo de 3 a 7000 mg, y preferiblemente de 5 a 5000 mg. Sin embargo, se debe comprender que las dosis específicas se pueden adaptar a los casos particulares dependiendo de los requisitos individuales, a la discreción del médico.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con propósitos de ilustración.

A menos que se indique de otra forma en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos.

Los espectros de RMN se registran en un espectrómetro de RMN por transformada de Fourier BRUKER AC 250 provisto de un ordenador Aspect 3000 y una cabeza de sonda dual de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm o con un RMN FT BRUKER DRX 400 provisto de un ordenador Indigo² SG y una cabeza de sonda triple de $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ de 5 mm de geometría inversa. El compuesto se estudia en una disolución de DMSO- d_6 (o CDCl_3) con una temperatura de la sonda de 313K o de 300K y a una concentración de 20 mg/ml. El instrumento se bloquea en la señal de deuterio del DMSO- d_6 (o CDCl_3). Los desplazamientos químicos se dan en ppm con respecto al TMS tomado como patrón interno.

Los análisis de HPLC se realizaron usando uno de los siguientes sistemas:

- un sistema de HPLC Agilent serie 1100 montado con una columna INERTSIL ODS 3C 18, DP 5 μm , 250 x 4,6 mm. El gradiente pasa de 100% del disolvente A (acetonitrilo, agua, H_3PO_4 (5/95/0,001, v/v/v) a 100% del disolvente B (acetonitrilo, agua, H_3PO_4 (95/5/0,001, v/v/v) en 6 minutos manteniéndose a 100% de B durante 4 minutos. El caudal se ajusta a 2,5 ml/minuto. La cromatografía se realiza a 35°C.
- un sistema de HPLC HP serie 1090 montado con una columna HPLC Waters Symmetry C18, 250 x 4,6 mm. El gradiente pasa de 100% del disolvente A (MeOH, agua, H_3PO_4 (15/85/0,001M, v/v/M) a 100% del disolvente B (MeOH, agua, H_3PO_4 (85/15/0,001M, v/v/M) en 10 minutos manteniéndose a 100% de B durante 10 minutos. El caudal se ajusta a 1 ml/minuto. La cromatografía se realiza a 40°C.

Las medias de espectrometría de masas en modo LC/MS se realizan como se indica a continuación.

Condiciones de HPLC

Los análisis se realizan usando un sistema de HPLC WATERS Alliance montado con una columna INERTIL ODS 3, DP 5 μ m, 250 x 4,6 mm.

El gradiente pasa de 100% del disolvente A (acetonitrilo, agua, TFA (10/90/0,01, v/v/v) a 100% del disolvente B (acetonitrilo, agua, TFA (90/10/0,1, v/v/v) en 7 minutos manteniéndose a 100% de B durante 4 minutos. El caudal se ajusta a 2,5 ml/minuto y se usa una fracción de 1/25 inmediatamente antes de la fuente de API.

Condiciones de MS

Las muestras se disuelven en acetonitrilo/agua, 70/30 v/v a una concentración de aproximadamente 250 mg/ml. Los espectros de API (+ ó -) se registran usando un espectrómetro de masas FINNIGAN (San José, CA, USA) LCQ con trampa de iones. La fuente de APCI opera a 450°C y el calentador capilar a 160°C. La fuente de ESI opera a 3,5 kV y el calentador capilar a 210°C.

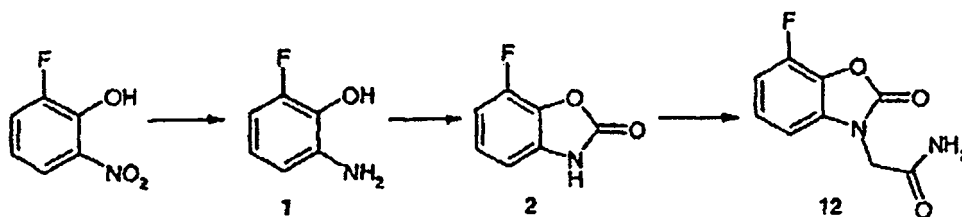
Las medidas de espectrometría de masas en modo DIP/EI se realizan como se indica a continuación: las muestras se vaporizan calentando la sonda de 50°C a 250°C en 5 minutos. Los espectros de impacto electrónico (EI) se registran en un espectrómetro de masas cuadrupolar en tandem FINNIGAN TSQ 700 (San José, CA, USA). La temperatura de la fuente se ajusta a 150°C.

Las medidas de espectrometría de masas en un espectrómetro de masas cuadrupolar en tandem TSQ 700 (Finnigan MAT, San José, CA, USA) en modo GC/MS se realizan con un cromatógrafo de gases modelo 3400 (Varian, Walnut Creek, CA, USA) ajustando con un inyector fraccionado/sin fraccionamiento y una columna de sílice fundida DB-5MS (15 m x 0,25 mm I.D., 1 μ m) de J&W Scientific (Folsom, CA, USA). Como gas portador se usa helio (pureza 99,999%). El inyector (automuestreador CTC A200S) y la línea de transferencia operan a 290 y 250°C respectivamente. La muestra (1 μ l) se inyecta en modo fraccionado y la temperatura del horno se programa como se indica a continuación: 50°C durante 5 minutos, aumentando a 280°C (23°C/minuto) y manteniéndola durante 10 minutos. El espectrómetro TSQ 700 opera en modo de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI/CH₄) (intervalo de masas 33-800, tiempo de barrido 1,00 segundos). La temperatura de la fuente se ajusta a 150°C.

Las separaciones cromatográficas preparativas se realizan en gel de sílice 60 Merck, tamaño de partícula 15-40 μ m, referencia 1.15111.9025, usando columnas de compresión axial Novasep (80 mm i.d.), con caudales entre 70 y 150 ml/minuto. La cantidad de gel de sílice y las mezclas de disolventes se describen en los procedimientos individuales.

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

AcOEt	acetato de etilo
CH ₃ CN	acetonitrilo
DMF	N,N-dimetilformamida
NBS	N-bromosuccinimida
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

*Ejemplo 1**Síntesis del 2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida 12*

ES 2 332 597 T3

1.1.- Síntesis del 2-amino-6-fluorofenol 1

En un matraz de tres bocas provisto de un agitador magnético en atmósfera inerte se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente una suspensión de 2-fluoro-6-nitrofenol (5 g, 31,83 mmoles), formato de amonio (6 g, 95,50 mmoles) y Pd-C (10% p/p, 0,34 g, 3,2 mmoles) en MeOH (100 ml). La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentra a vacío para dar 2-amino-6-fluorofenol (1 g) que se usa en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

RMN ¹H ((CD₃)₂SO, 250 MHz): 4,66-4,98 (s (ancho), 2H); 6,315 (ddd, J: 1,51; 8,10 y 10,57 Hz, 1H); 6,41 (ddd, J: 1,30 y 8,10 Hz, 1H); 6,52 (ddd, J: 5,80 y 8,10 Hz, 1H); 8,60-9,40 (s (ancho), 1H).

1.2.- Síntesis del 7-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona 2

En un matraz de tres bocas provisto de un agitador magnético, en atmósfera inerte, se añade 1,1-carbonildiimidazol (15,6 g, 96 mmoles) a una disolución de 2-amino-6-fluorofenol 1 (4 g, 32 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente. La disolución se mantiene a reflujo durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a vacío. La mezcla de reacción en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano/AcOEt: 1/1 (v/v)) para obtener la 7-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona 2.

Rendimiento: 5,76 g (86%).

RMN ¹H ((CD₃)₂SO, 250 MHz): 6,95 (d (ancho), J: 7,80 Hz, 1H); 7,03 (dd, J: 5,00 y 7,80 Hz, 1H); 7,15 (ddd, J: 5,03, 8,56 y 13,60 Hz, 1H).

Los compuestos listados en la tabla 1 se pueden sintetizar siguiendo el mismo método.

TABLA 1

Nº	Nombre IUPAC
3	6-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona
4	6-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona
5	5,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona
6	7-cloro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona
7	6,7-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona
8	7-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona
9	7-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

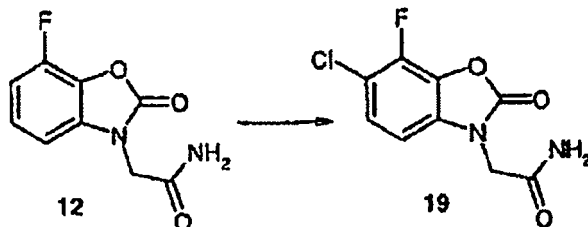
1.3.- Síntesis del 2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida 12

En un matraz de tres bocas provisto de un agitador magnético, en atmósfera inerte, se añade cuidadosamente en porciones NaH (en aceite, 60 p/p, 1,8 g, 45,15 mmoles) a una disolución de 7-fluoro-1,3-benzoxazol-3(2H)-ona 2 (5,76 g, 37,62 mmoles) en DMF seco (80 ml) a 0°C. Después de 0,25 horas, se añade 2-bromo-acetamida (6,22 g, 45,15 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se enfría con agua, se concentra a vacío y el residuo se recristaliza en EtOH/H₂O (80/20 (v/v)) para obtener 2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida.

Rendimiento: 3,12 g (40%).

MS (LC-MS, MH⁺): 211.

Ejemplo 2

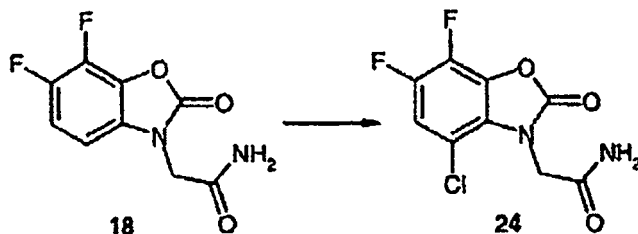
Síntesis de la 2-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida 19

En un matraz de tres bocas provisto de un agitador magnético, en atmósfera inerte, se añade N-clorosuccinimida (0,635 g, 4,75 mmoles) a una suspensión de 2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida 12 (1 g, 4,75 mmoles) y ácido sulfúrico (90%, p/p; 20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 5 días y a continuación se vierte cuidadosamente en hielo. El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua. El residuo se recrystaliza en EtOH/agua (20/80 (v/v)) para obtener 0,54 g de 2-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida 19.

Rendimiento: 0,54 g (47%).

MS (LC-MS, MH⁺): 245/247.

Ejemplo 3

Síntesis de la 2-(4-cloro-6,7-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida 24

En un matraz de tres bocas provisto de un agitador magnético, en atmósfera inerte, se añade N-clorosuccinimida (0,29 g; 2,19 mmoles) a una suspensión de 2-(6,7-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida 18 (0,5 g; 2,19 mmoles) y ácido sulfúrico (90% p/p; 20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos días y se añade otra porción de N-clorosuccinimida (0,29 g, 2,19 mmoles). Después de 14 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en hielo. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se recrystaliza en EtOH/agua (20/80 (v/v)) para obtener 0,42 g de un polvo que se purifica adicionalmente por cromatografía en columna en fase inversa para dar 2-(4-cloro-6,7-difluoro-2-oxo-benzoxazol-3-il)acetamida 24 después de recrystalización en etanol.

Rendimiento: 0,163 g (30%).

MS (LC-MS, MH⁺): 261-263.

Los compuestos descritos en la tabla 2 se pueden preparar siguiendo uno de los métodos anteriores.

ES 2 332 597 T3

TABLA 2

Compuestos de fórmula I

Nº	Configuración	Nombre IUPAC	MS (LC-MS, MH ⁺)
10	aquiral	2-(6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	223
11	aquiral	2-(6-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	210 (GC-MS, M ⁺)
12	aquiral	2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	211
13	aquiral	2-(5,6-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	229
14	aquiral	2-(6-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	289/291
15	aquiral	2-(7-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	227/229
16	aquiral	2-(6-bromo-7-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	305/307/309
17	aquiral	2-(6,7-dicloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	261/263/265
18	aquiral	2-(6,7-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	229
19	aquiral	2-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	289/291
20	aquiral	2-(7-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	271/273
21	aquiral	2-(6,7-dibromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	349
22	aquiral	2-(7-bromo-6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	305/307
23	aquiral	2-(7-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	223
24	aquiral	2-(4-cloro-6,7-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida	263/265
25	aquiral	2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida	299/301

Ejemplo 4

Ensayo farmacológico: modelo hemi-parkinsoniano en ratas

La invención se basa en estudios que relacionan el uso de los compuestos activos para prolongar la actividad de la L-DOPA cuando su acción está disminuyendo en un modelo en ratas de la enfermedad de Parkinson.

Este estudio se diseñó para investigar si los compuestos de la invención prolongan la actividad de la L-DOPA usando el modelo hemi-parkinsoniano en ratas.

Usando cirugía estereotáxica en las ratas, se administró 6-hidrotidopamina (6-OHDA), una toxina específica para las células nerviosas dopaminérgicas, directamente a lo largo de la vía nigroestriatal (haz prosencefálico medial). La absorción de 6-OHDA lleva a la muerte de las células nerviosas dopaminérgicas produciendo un daño similar al de la PD (abreviatura de la enfermedad de Parkinson por sus iniciales en inglés: Parkinson's disease). En las ratas, la destrucción de las células nerviosas de un lado del cerebro produce un desequilibrio en los ganglios basales que hace que la rata gire espontáneamente de forma circular hacia el lado destruido (rotaciones ipsilaterales). Los fármacos que estimulan los sitios receptores a los que normalmente se dirige la dopamina (por ejemplo agonistas de la dopamina o L-DOPA) hacen que la rata gire en una dirección opuesta al lado destruido (rotaciones contralaterales). La respuesta de la rotación contralateral proporciona un índice de comportamiento de la supersensibilidad del receptor a la denervación dopaminérgica.

El estudio se realizó con 16 ratas Sprague-Dawley macho. Los animales tenían un peso medio de 270 g en la cirugía y 350 g durante los experimentos de comportamiento. Para lesionar la vía ascendente nigro-estriatal dopaminérgica, las ratas se anestesiaron con cetamina (75 mg/kg, ip) y xilazina (10 mg/kg, ip) y se colocaron en un marco estereotáxico. Se inyectó 6-OHDA (10 µg/rata) unilateralmente en el haz prosencefálico medial derecho.

Para proteger las neuronas noradrenérgicas, las ratas se trataron previamente con imipramina (15 mg/kg, ip). Dos semanas después de la cirugía, las ratas se estimularon con 100 mg/kg, ip de L-DOPA usando ocho rotómetros automatizados idénticos con el fin de elegir las para el ensayo. Solo se aceptaron para el ensayo las ratas que mostraron al menos 150 rotaciones contralaterales en 60 minutos. Los ensayos se iniciaron una semana después de la selección.

ES 2 332 597 T3

El día del ensayo, todos los animales lesionados se pusieron en la habitación de ensayo 15 minutos antes para su aclimatación. Ocho ratas fueron inyectadas bien con vehículo (DMSO, ip) o bien con el compuesto de ensayo (100 μ mol/kg, ip) 15 minutos antes de la inyección de L-DOPA y se volvieron a colocar en su jaula. Después de la inyección con L-DOPA (50 mg/kg, ip) se pusieron directamente en los rotómetros. Se empezaron a registrar las rotaciones contralaterales después de un periodo de aclimatación de 10 minutos en los escenarios.

Los análisis se realizaron con los datos registrados durante 120 minutos. Los datos se analizaron con un análisis de varianza (ANOVA) de modelo mixto que incorporaba el tratamiento como factor entre grupos (tratamiento: 2 niveles; vehículo y compuesto de ensayo) y las doce medidas sucesivas de rotaciones contralaterales como factor entre sujetos (tiempo, 12 niveles). La exactitud de las diferencias entre medias en una muestra temporal se evaluó con contrastes planificados usando una F estadística.

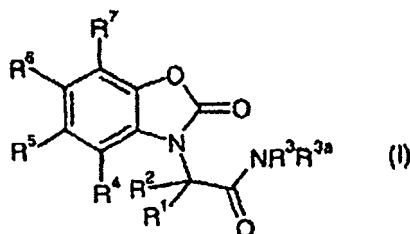
El principal beneficio de los compuestos de ensayo fue una prolongación de la rotación contralateral inducida con L-DOPA durante la segunda hora después de la administración del fármaco sin aumento de los efectos colaterales (no aumentaron los movimientos involuntarios anormales).

Por lo tanto, el beneficio clínico de los compuestos de ensayo puede ser como una terapia adicional para reducir la fluctuación motora (es decir, “desaparición prematura del efecto de una dosis” y por lo tanto aumentar el tiempo “on” en los pacientes parkinsonianos expuestos a terapia de reemplazo de la dopamina. Adicionalmente, la extensión del tiempo “on” y el potencial para prescindir de la L-DOPA representa una terapia *de novo* útil para retrasar la aparición de la disquinesia.

Los compuestos ensayados se inyectaron i.p. a 100 μ mol/kg. Mostraron una capacidad significativa para prolongar las rotaciones inducidas por la L-DOPA en el modelo de 6-OHDA en ratas durante la segunda hora después de la administración (61-120 minutos). Durante este segundo periodo de una hora del ensayo, los compuestos siguientes indujeron un número total de rotaciones contralaterales comprendido entre 200 y 500 vueltas mientras que el número total de rotaciones observado solo con L-DOPA cayó notablemente (menos de 50 vueltas).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



en la que:

R^1 se elige entre hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R^2 se elige entre hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R^3 se elige entre hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido;

R^{3a} se elige entre hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido;

R^4 se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C_{1-4} no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

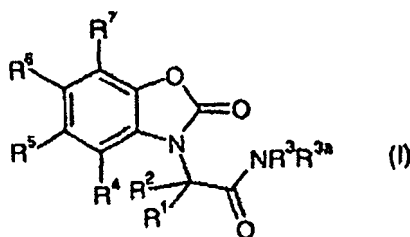
R^5 se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C_{1-4} no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R^6 se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C_{1-4} no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R^7 se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C_{1-4} no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

con la condición de que si R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^7 son hidrógeno, entonces R^6 no es hidrógeno, bromo o cloro; y si R^1 , R^2 , R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno, entonces R^5 no es bromo o cloro; y si R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 son hidrógeno, R^6 es bromo y R^5 es cloro, entonces R^{3a} no es metilo.

2. Un compuesto que tiene la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



en la que:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 se elige entre hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido;

R^{3a} se elige entre hidrógeno o un alquilo C_{1-4} no sustituido;

R^4 se elige entre hidrógeno o halógeno;

ES 2 332 597 T3

R⁵ se elige entre hidrógeno o halógeno;

R⁶ se elige entre hidrógeno, halógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

5 R⁷ se elige entre hidrógeno, halógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

con la condición de que si R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁶ no es hidrógeno, bromo o cloro; y si R⁴, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁵ no es bromo o cloro; y si R³, R⁴ y R⁷ son hidrógeno, R⁶ es bromo y R⁵ es cloro, entonces R^{3a} no es metilo.

10

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R¹ es hidrógeno;

15

R² es hidrógeno;

R³ se elige entre hidrógeno o metilo;

20

R^{3a} se elige entre hidrógeno o metilo;

R⁴ es hidrógeno o cloro;

R⁵ es hidrógeno o flúor;

25

R⁶ se elige entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metoxi;

R⁷ se elige entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metoxi;

30

con la condición de que si R⁴, R⁵ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁶ no es hidrógeno, bromo o cloro; y si R⁴, R⁶ y R⁷ son hidrógeno, entonces R⁵ no es bromo o cloro; y si R³, R⁴ y R⁷ son hidrógeno, R⁶ es bromo y R⁵ es cloro, entonces R^{3a} no es metilo.

35

4. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R⁷ es halógeno.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R⁴ es halógeno.

6. Un compuesto elegido entre:

40

2-(6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

45

2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(5,6-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-bromo-7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

50

2-(7-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-bromo-7-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

55

2-(6,7-dicloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6,7-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-cloro-7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

60

2-(7-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6,7-dibromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

65

2-(7-bromo-6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

ES 2 332 597 T3

2-(4-cloro-6,7-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; y
2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida.

7. Un compuesto elegido entre:

2-(6-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(6-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

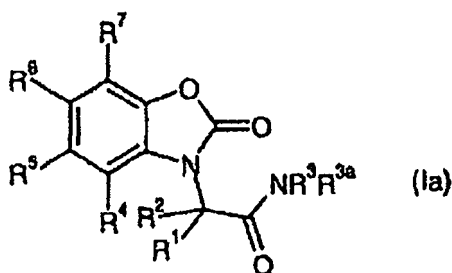
2-(7-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida;

2-(7-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; y

2-(6,7-difluoro-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida.

8. Un compuesto de fórmula Ia o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



en la que:

R¹ se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R² se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con hidroxilo;

R³ se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R^{3a} se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R⁴ se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁵ se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁶ se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

R⁷ se elige entre hidrógeno, halógeno o un alcoxi C₁₋₄ no sustituido o sustituido con un grupo fenilo;

para su uso como un medicamento.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que:

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R^{3a} se elige entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R⁴ es hidrógeno;

ES 2 332 597 T3

R⁵ se elige entre hidrógeno, bromo o cloro;

R⁶ se elige entre hidrógeno, bromo o cloro; y

5 R⁷ es hidrógeno;

para su uso como un medicamento.

10 10. Uso de un compuesto según la reivindicación 8 ó 9 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento sintomático y/o profiláctico de los trastornos del movimiento y/o fluctuaciones motoras, en particular en la enfermedad de Parkinson.

15 11. Uso de un compuesto elegido entre 2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il) N,N-dimetilacetamida; 2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; 2-(6-bromo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; 2-(6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetamida; 2-(6-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida; y N,N-dimetil-2-(2-oxo-3,3-benzoxazol-3(2H)-il)-acetamida para la elaboración de un medicamento.

20 12. Un compuesto elegido entre el grupo que consiste en 5,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona y 7-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona.

25

30

35

40

45

50

55

60

65