

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 356 841**

(51) Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01) **C07D 491/20** (2006.01)**A61K 31/438** (2006.01) **A61P 27/06** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06829983 .3**(96) Fecha de presentación : **14.11.2006**(97) Número de publicación de la solicitud: **1951725**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**(54) Título: **N-sulfamoil-N'-benzopiranpiperidinas en calidad de inhibidores de anhidrasas carbónicas.**(30) Prioridad: **14.11.2005 EP 05110724**(73) Titular/es: **ABBOTT PRODUCTS GmbH**
Hans-Böckler-Allee 20
30173 Hannover, DE(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **13.04.2011**(72) Inventor/es: **Antel, Jochen;**
Waldeck, Harald;
Schoen, Uwe;
Gregory, Peter-Colin;
Wurl, Michael;
Firnges, Michael;
Reiche, Dania;
Reinecker, Uwe y
Sann, Holger(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **13.04.2011**(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

N-sulfamoil-N'-benzopiranpiperidinas en calidad de inhibidores de anhidrasas carbónicas.

5 La presente invención se refiere a nuevas N-sulfamoil-N'-benzopiranpiperidinas y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que las comprenden, a los procedimientos para su preparación y su uso para el tratamiento y/o la profilaxis y/o la prevención de epilepsia, trastornos bipolares, jaqueca, dolor neuropático, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dependencia del alcohol y/o cáncer y sus enfermedades o afecciones concomitantes y/o secundarias.

10 Algunas 4-oxoespriobenzopiran-2,4'-piperidinas] y sus usos como agentes antiarrítmicos de Clase III se describen por Elliott *et al.* (J. Med. Chem. 1992, 35, 3973 a 3976). También se describen compuestos similares y sus usos como antagonistas de los receptores alfalfa-adrenérgicos, selectivos, por Nerenberg *et al.* (Bioorganic & Medical Chemistry Letters 1999, 9, 291 a 294).

15 Yamato *et. al.* (J. Med. Chem. 1981, 24, 194 a 198) describen la síntesis y la relación de estructura - actividad de análogos de espriobisocromanpiperidina para inhibición de la liberación de histamina.

20 Fletcher *et al.* (J. Med. Chem. 2002, 45, 492 a 503) informan sobre 4-(fenilsulfonil)piperidinas, su síntesis y uso como antagonistas de los receptores 5-HT2A biodisponibles.

25 La solicitud de patente europea EP 0 431 943 enseña espriociclos sustituidos y su uso como agentes antiarrítmicos de Clase III y agentes inotrópicos positivos o cardiotónicos. La patente europea EP 0 431 943 también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los nuevos compuestos como ingrediente activo, bien solos o en asociación con uno o más de un agente antiarrítmico de Clase I, Clase II o Clase IV.

30 Un método para descubrir compuestos adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad por inhibición de la lipogénesis mediante la inhibición de anhidrasas carbónicas en mamíferos y en seres humanos, se conoce a partir del documento de patente internacional WO 02/07821.

35 El documento WO 95/30642 describe una biblioteca de dihidrobenzopirano combinatoria y el uso de los compuestos contenidos en la biblioteca en calidad de inhibidores de isoenzimas de anhidrasa carbónica para el tratamiento de enfermedades oculares tal como el glaucoma. Los compuestos del documento WO 95/30642 no contienen grupo sulfamoilo alguno.

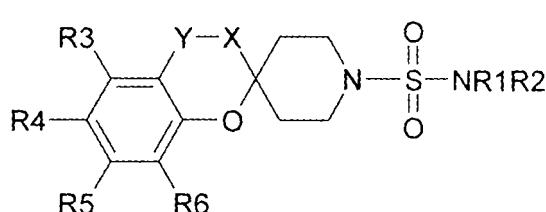
40 El documento JP 2005-119987 describe derivados de acil-sulfonamida que son inhibidores de ACC. Los compuestos descritos son útiles para el tratamiento de la hiperlipemia inducida por la obesidad y la adiposidad.

45 El documento WO 2004/092179 describe derivados espriobenzo que son antioxidantes. Los compuestos son también útiles como agentes terapéuticos para enfermedades de riñón o trastornos cerebrovasculares, como supresores de trastornos de la oxidación retinal y como inhibidores de la lipoxigenasa.

50 Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis y/o la prevención de epilepsia, trastornos bipolares, jaqueca, dolor neuropático, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dependencia del alcohol y/o cáncer y sus enfermedades o trastornos concomitantes y/o secundarios que sean muy eficaces y se puedan obtener de manera simple.

55 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que algunas nuevas N-sulfamoil-N'-benzopiranpiperidinas y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables son adecuadas para el tratamiento y/o la profilaxis y/o la prevención de epilepsia, trastornos bipolares, jaqueca, dolor neuropático, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dependencia del alcohol y/o cáncer y sus enfermedades o afecciones concomitantes y/o secundarias.

60 El objeto de la invención es un compuesto de Fórmula general I,



65 en la que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇; o

ES 2 356 841 T3

R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o arilenoalgenoalquilo opcionalmente sustituido;

5 R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno; halógeno; alquilo C₁ a C₄; alquenilo C₂ a C₄, opcionalmente sustituido con arilo; alcoxi C₁ a C₄; alcoxi C₁ a C₄ sustituido con halógeno, con la condición de que el átomo de carbono en alfa no esté sustituido por otro halógeno distinto de flúor si hay; alquinilo C₂ a C₄; NSO₂alquilo C₁ a C₄; NH₂; NO₂; aminoalquilo C₁ a C₄; aminodialquilo C₂ a C₈; ciano; oxiarilo; oxialquilenaroilo; oxiarilenoalquilo; oxialquilenaroilenoalcoxi; éster C₂ a C₈; amido C₁ a C₈; oxialquilenocarbonilalquilo C₂ a C₈; oxialquilenoxialquilo C₂ a C₈; amidoxialquilo C₁ a C₄; arilo, opcionalmente sustituido; heteroarilo, opcionalmente sustituido; arilo condensado, opcionalmente sustituido; heteroarilo condensado, opcionalmente sustituido; o

10 15 R3 y R6 tienen el mismo significado que anteriormente y en la que R4 y R5 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede portar opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y que también puede contener un grupo carbonilo y que también puede estar sustituido por alquilo C₁ a C₄, halogenoalquilo C₁ a C₄, arilo opcionalmente sustituido y/o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

20 25 R5 y R6 tienen el mismo significado que anteriormente y en la que R3 y R4 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede portar opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y que también puede contener un grupo carbonilo y que también puede estar sustituido por alquilo C₁ a C₄, halogenoalquilo C₁ a C₄, arilo opcionalmente sustituido y/o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

30 35 R3 y R4 tienen el mismo significado que anteriormente y en la que R5 y R6 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede portar opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y que también puede contener un grupo carbonilo y que también puede estar sustituido por alquilo C₁ a C₄, halogenoalquilo C₁ a C₄, arilo opcionalmente sustituido y/o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂;

40 45 50 y su sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable.

Se pueden usar compuestos de Fórmula general I para el tratamiento y/o la profilaxis y/o la prevención y/o la inhibición de epilepsia, trastornos bipolares, jaqueca, dolor neuropático, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dependencia del alcohol y/o cáncer y sus enfermedades o afecciones concomitantes y/o secundarias.

Más específicamente, en compuestos de la Fórmula general I, R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇, o R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilenoalgenoalquilo; R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, etileno, propileno, metoxi, etoxi, propoxi, etinilo, propinilo, butinilo, NSO₂CH₃, NH₂, NO₂, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminodimetilo, aminodietilo, aminodipropilo, aminodibutilo, ciano, oxifenilo, oxibencilo, oxietilenofenilo, oxifenilenometilo, oxifenilenometoxi, acetilo, amidometilo, amidoetilo, oximetilencarbonilmetilo, oxietilencarbonilmetilo, oximetilenarboniletilo, oxietilenocarboniletilo, oximetilenoximetilo, oximetilenoxietilo, oxietilenoximetilo, oxietileno-oxietilo, amido-oximetilo y amido-oxietilo e Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂.

55 60 65 Compuestos preferidos de la Fórmula general I de la presente invención son aquéllos en que R1 y R2 son ambos H; R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alcoxi C₁ a C₄ e Y-X es O=C-CH₂.

Otros compuestos preferidos de la Fórmula general I de la presente invención son aquéllos en los que R4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, cloro, bromo y metoxi; y R5 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y bromo.

En otra realización de la presente invención, se prefieren compuestos de la presente fórmula I, R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇; o

R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o arilenoalgenoalquilo opcionalmente sustituido;

ES 2 356 841 T3

R3, R5 y R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno; halógeno; alquilo C₁ a C₄; alquenilo C₂ a C₄; alcoxi C₁ a C₄; alcoxi C₁ a C₄ sustituido con halógeno, con la condición de que el átomo de carbono en alfa no esté sustituido por otro halógeno que no sea flúor si hay; alquinilo C₂ a C₄; NSO₂alquilo C₁ a C₄; NH₂; NO₂; aminoalquilo C₁ a C₄; aminodialquilo C₂ a C₈; ciano; oxiarilo; oxialquilenaroarilo; oxiarilenoalquilo; 5 oxialquilenaroarilenoalcoxi; éster C₂ a C₈; amido C₁ a C₈; oxialquilenocarbonilalquilo C₂ a C₈; oxialquilenoxialquilo C₂ a C₈ y amidoxialquilo C₁ a C₄;

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

10 (a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄ y arilo;

15 (b) 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, quinolina, isoquinolina, benzo [b]tiofeno, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano y 4-dibenzofurano, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄ y arilo; e

20 Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂.

Se prefieren más los compuestos en los que R1, R2, R3, R5 y R6 son cada uno hidrógeno y R4 se selecciona del grupo que consiste en:

25 (a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄, arilo;

30 (b) 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, quinolina, isoquinolina, benzo [b]tiofeno, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano, 4-dibenzofurano e

35 Y-X es O=C-CH₂.

En el caso de que en los compuestos de la presente invención o en otros compuestos descritos dentro del contexto de la presente invención, los sustituyentes sean o contengan: alquilo C₁ a C₄, alquenilo C₂ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, sustituido con halógeno, con la condición de que el átomo de carbono en alfa no esté sustituido por otro halógeno que no sea flúor si hay, alquinilo C₂ a C₄, aminoalquilo, dialquilo C₂ a C₈, oxiarilo, oxialquilenaroarilo, oxiarilenoalquilo, oxialquilenaroalcoxi, éster C₂ a C₈, amido C₁ a C₈, oxialquilenocarbonilalquilo C₂ a C₈, oxialquilenoxialquilo C₂ a C₈ o amidoxialquilo C₁ a C₄, cada uno de éstos puede ser de cadena lineal o ramificado. En el caso de que los sustituyentes en los compuestos de Fórmula general I representen halógeno, son adecuados flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren cloro y bromo.

45 Arilo y/o arileno representan preferiblemente fenilo y fenileno. En el caso de que arilo y/o arileno esté opcionalmente sustituido, fenilo y/o fenileno está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)[alquilo C₁₋₄], alquenilo C₂ a C₄, C(O)[alquilo C₁₋₄], arilo, ciano, nitro y [alquil C₁ a C₄] 50 sulfonilo, son sustituyentes preferidos. Se prefieren más: halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄ y trifluorometilo. También es una alternativa el fenilo no sustituido.

55 Heterarilo preferiblemente representa piridilo y piridileno, en particular 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo; pirimidinilo y pirimidinileno, en particular 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirimidinileno y 5-pirimidinileno; oxazolilo; tiazolilo; tiofenilo, en particular 2-tiofenilo, 3-tiofenilo y furanilo, en particular, 2-furanilo y 3-furanilo. Se prefieren más fenilo, piridilo y pirimidinilo. En el caso de que el heteroarilo esté opcionalmente sustituido, se sustituye con: halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁ a C₄ y alcoxi C₁ a C₄.

60 Arilo condensado y heteroarilo condensado representan preferiblemente naftilo, en particular 1-naftilo, 2-naftilo; quinolinilo; isoquinolinilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; indolinilo; isoindolinilo; benzo[b]tiofeno, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano, 4-dibenzofurano. En el caso de que el heteroarilo condensado esté opcionalmente sustituido, se sustituye con: halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁ a C₄ y alcoxi C₁ a C₄.

65 Sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles de los compuestos de la Fórmula general I son sus sales convencionales con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos o ácidos hidroálicos, preferiblemente ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos alifáticos inferiores tales como ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico o con ácidos

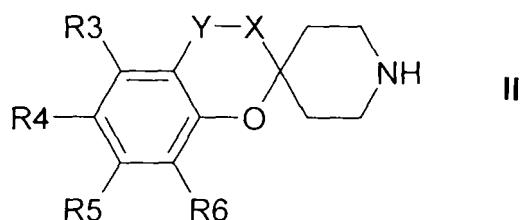
ES 2 356 841 T3

sulfónicos, por ejemplo ácidos alcanosulfónicos inferiores tales como ácido metanosulfónico o ácido trifluorometano-sulfónico o ácidos bencenosulfónicos opcionalmente sustituidos en el anillo bencénico por halógeno o alquilo inferior, tal como el ácido p-toluenosulfónico. Se prefieren las sales del ácido hidroclórico de los compuestos de la Fórmula general I.

5

En general, el compuesto de la Fórmula general I se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de benzopirano de la Fórmula general II,

10



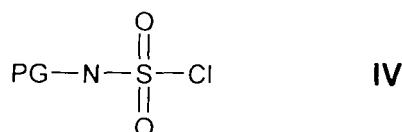
15

20

en la que R3 a R6, X e Y tienen los significados anteriores, con sulfamida o con un cloruro de sulfamoilo, que se protege opcionalmente con un grupo protector, preferiblemente terc.-butiloxicarbonilo, de la Fórmula general IV,

25

30



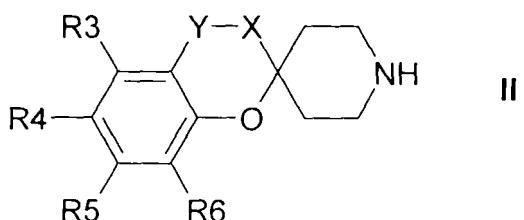
35

y, si se desea, convertir las bases libres resultantes de la Fórmula general I en sus sales fisiológicamente aceptables o convertir las sales de los compuestos de Fórmula general I en las bases libres de la Fórmula general I.

También se pueden producir compuestos de la Fórmula general I haciendo reaccionar un benzopirano de Fórmula general II

40

45

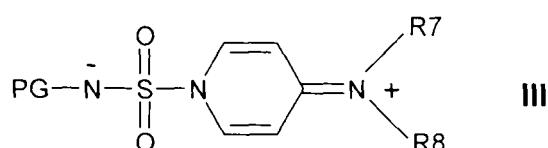


50

55

en la que R3 a R6, X e Y tienen los significados anteriores, con un compuesto de la Fórmula general III

60



65

en la que R7 y R8 significan alquilo C₁ a C₆ y/o cicloalquilo C₃ a C₈, en la que PG indica un grupo protector, preferiblemente terc.-butiloxicarbonilo y separando con posterioridad por escisión el grupo PG en condiciones prefe-

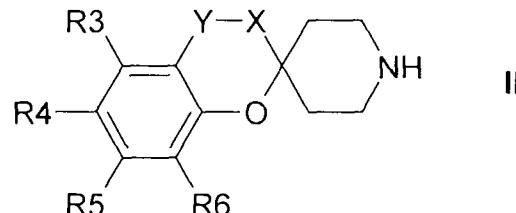
ES 2 356 841 T3

riblemente ácidas, adecuadas, del compuesto intermedio obtenido y, si se desea, convertir bases libres resultantes de la Fórmula general I en sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, o convertir las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula general I en las bases libres de Fórmula general I. En una realización preferida de este procedimiento, R7 y R8 son ambos metilo.

5

Se pueden producir compuestos de Fórmula general I en la que R1 y R2 no sean hidrógeno, haciendo reaccionar un benzopirano de Fórmula general II

10

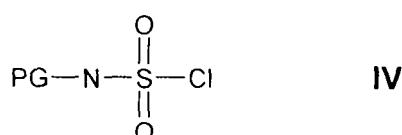


15

20

en la que R3 a R6, X e Y tienen los significados anteriores, con un cloruro de sulfamoilo, que está preferiblemente protegido con un grupo protector, preferiblemente terc.-butiloxicarbonilo, de Fórmula general IV,

25



30

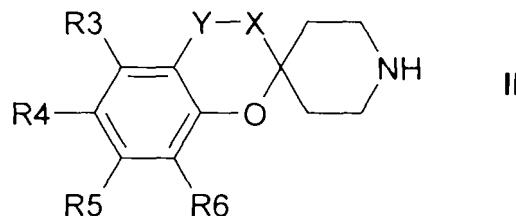
35

y separando con posterioridad por escisión el grupo protector en condiciones preferiblemente ácidas, adecuadas, del producto intermedio obtenido y, si se desea, convertir las bases libres resultantes de la Fórmula general I en sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, o convertir las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula general I en las bases libres de Fórmula general I.

40

Se pueden producir compuestos de Fórmula general I, en la que R1 y R2 no sean hidrógeno, haciendo reaccionar un benzopirano de Fórmula general II

45

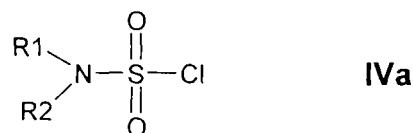


50

55

en la que R3 a R6, X e Y tienen los significados anteriores, con un cloruro de sulfamoilo de la Fórmula general IVa,

60



65

en la que R1 y R2 tienen los significados anteriores y, si se desea, convertir las bases libres resultantes de Fórmula I en sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, o convertir las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I en las bases libres de Fórmula I.

ES 2 356 841 T3

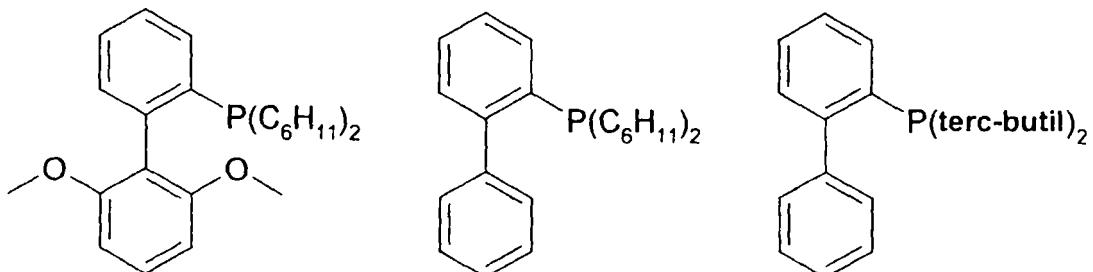
5 Se pueden preparar compuestos de Fórmula general I, en la que al menos uno de R3 a R6 es arilo, opcionalmente sustituido; heteroarilo, opcionalmente sustituido; arilo condensado, opcionalmente sustituido; heteroarilo condensado, opcionalmente sustituido, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I en el que al menos uno de R3 a R6 es bromo, cloro o yodo, preferiblemente bromo o cloro, más preferiblemente bromo, con un compuesto de fórmula IX



15 en la que W se selecciona del grupo que consiste en: arilo, opcionalmente sustituido; heteroarilo, opcionalmente sustituido; arilo condensado, opcionalmente sustituido; heteroarilo condensado, opcionalmente sustituido. Esta reacción requiere la presencia de Paladio (0) (generado, por ejemplo, a partir de acetato de paladio -(II)) y un ligando de fosfina, p. ej., un catalizador de bifenilfosfano, como se describe en Buchwald *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 1871-1876. Son catalizadores adecuados, por ejemplo, cualquiera de:

20

25
30



35 "S-Phos"

"DCPB"

"JohnPhos"

35

Más específicamente, se pueden producir compuestos de Fórmula general I de la siguiente manera:

40

(Esquema pasa a página siguiente)

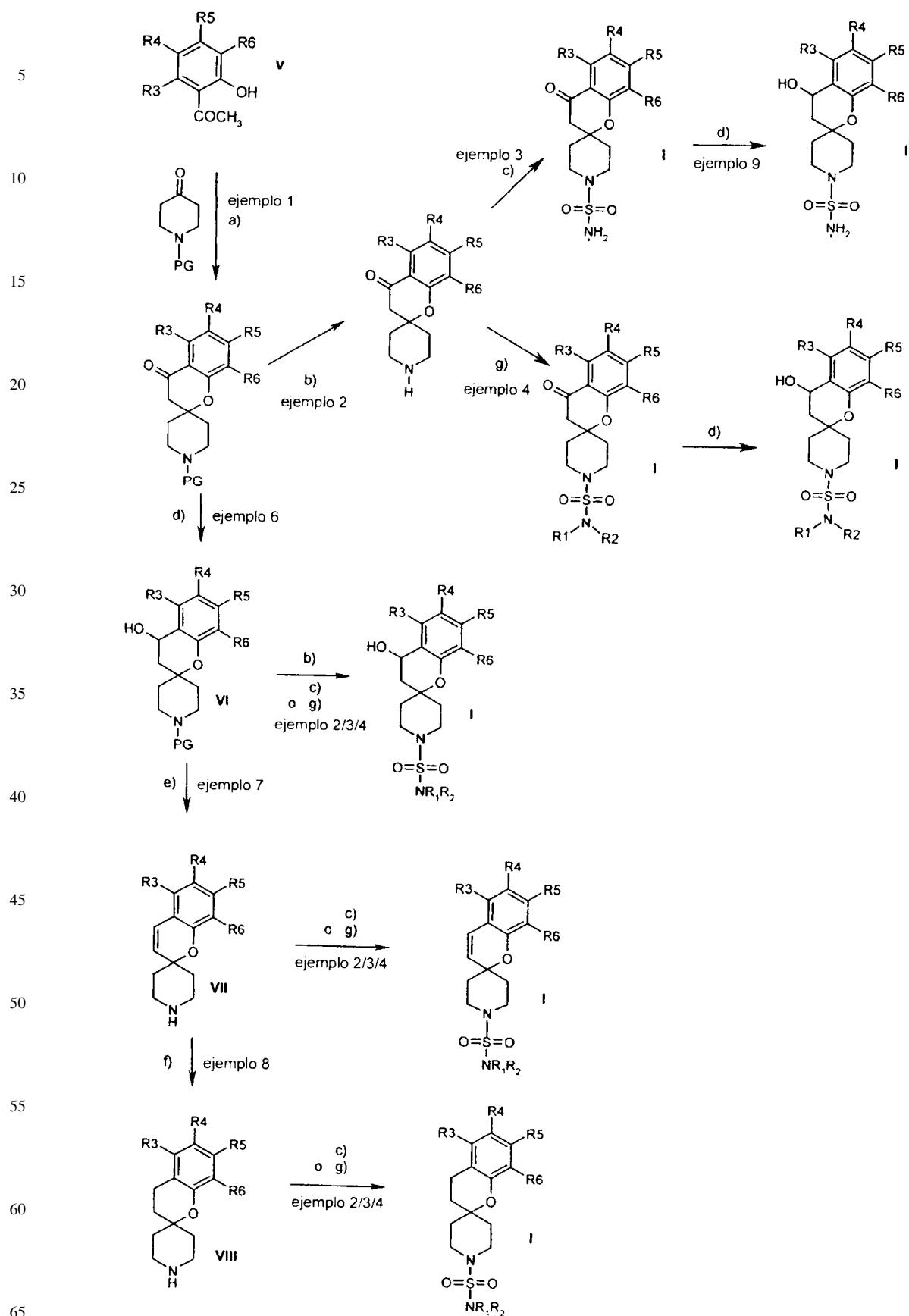
45

50

55

60

65



ES 2 356 841 T3

y si se desea convertir las bases libres resultantes de Fórmula general I en sus sales fisiológicamente aceptables, o convertir las sales de los compuestos de Fórmula general I en las bases libres de Fórmula general I.

Cualquier compuesto de Fórmula I, obtenido por cualquier procedimiento como se describe en el esquema anterior,

- 5 se puede hacer reaccionar además para dar un compuesto de Fórmula I en el que cualquiera de R3 a R6 esté representado por arilo, opcionalmente sustituido; heteroarilo, opcionalmente sustituido; arilo condensado, opcionalmente sustituido; heteroarilo condensado, opcionalmente sustituido.

10 En la etapa a) del procedimiento, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico que sea inerte en las condiciones de reacción, en particular en un disolvente tal como metanol. Temperaturas de reacción adecuadas están entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 30°C y 65°C. El producto bruto se puede purificar opcionalmente en un gel adecuado, p. ej., gel de sílice, si se necesita para obtener el espirocompuesto con un buen rendimiento.

15 En la etapa b) del procedimiento, el grupo protector, preferiblemente terc.-butiloxicarbonilo, se puede separar por escisión con posterioridad de una forma conocida en medio ácido, p. ej. en una disolución etanólica de ácido clorhídrico o incluso con ácido hipoclorítico concentrado. El rendimiento se puede optimizar extrayendo el compuesto bruto de la reacción con un disolvente dipolar-aprótico tal como cloroformo, diclorometano o en una mezcla de dichos disolventes.

20 En la etapa c) del procedimiento, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico que sea inerte en las condiciones de reacción, en particular en un disolvente aprótico tal como tolueno o xileno o en una mezcla de dichos disolventes. Temperaturas de reacción adecuadas son entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes, preferiblemente entre 60°C y 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se 25 evaporaron los disolventes y los sólidos restantes se disolvieron en una mezcla de disolventes orgánicos e inorgánicos tales como metanol, tetrahidrofurano y agua. La separación de los disolventes conduce a compuestos de Fórmula general I con buen rendimiento.

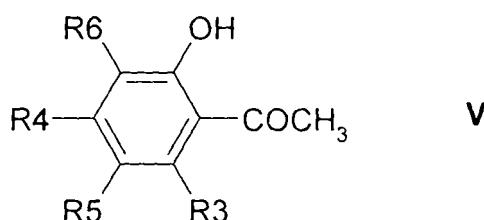
30 En la etapa d) del procedimiento, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico que sea inerte en las condiciones de reacción, en particular en un disolvente prótico, tal como metanol o etanol, o en una mezcla de dichos disolventes. Temperaturas de reacción adecuadas son entre 0°C y la temperatura ambiente, preferiblemente entre 10°C y 20°C. Se evaporaron los disolventes y los sólidos restantes se disolvieron en una mezcla de disolventes orgánicos e inorgánicos tales como acetato de etilo y agua. La separación de los disolventes conduce a compuestos de Fórmula general VI con buen rendimiento.

35 En la etapa e) del procedimiento, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico que sea inerte en las condiciones de reacción, en particular en un disolvente aprótico tal como tolueno o xileno o en una mezcla de dichos disolventes. Temperaturas de reacción adecuadas son entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes, preferiblemente entre 60°C y 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se 40 evaporaron los disolventes y los sólidos restantes se disolvieron en una mezcla de disolventes orgánicos e inorgánicos tales como acetato de etilo y agua. La separación de los disolventes conduce a compuestos de Fórmula general VII con buen rendimiento.

45 En la etapa f) del procedimiento, la reacción se puede realizar en un disolvente orgánico que sea inerte en las condiciones de reacción, en particular en un disolvente prótico tal como metanol o etanol o en una mezcla de dichos disolventes. Temperaturas de reacción adecuadas son entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes, preferiblemente entre 20°C y 40°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y los sólidos restantes se disolvieron en una mezcla de disolventes orgánicos e inorgánicos tales como acetato de etilo y agua. La separación de los disolventes conduce a compuestos de Fórmula general VIII con buen rendimiento.

50 En la etapa g) del procedimiento, el derivado de benzopirano se hace reaccionar con el respectivo cloruro de sulfamoilo en un disolvente orgánico inerte, p. ej. diclorometano o THF, preferiblemente en presencia de una base, p. ej. trietilamina. En una realización preferida, se usa el benzopirano en exceso. Para separar el exceso o los reactivos, 55 se puede añadir isocianato polimérico o trisamina.

Los materiales de partida, tales como los compuestos de Fórmula general V,

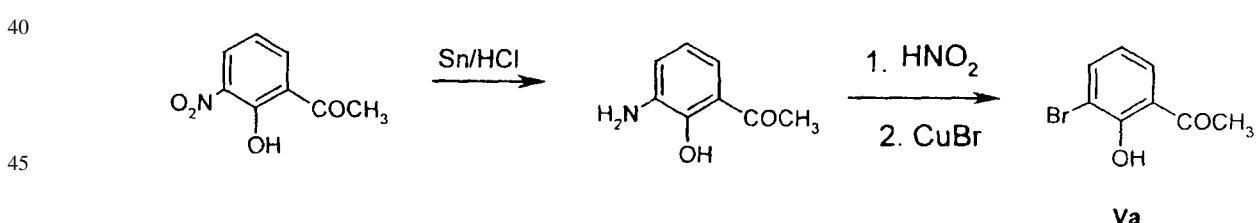
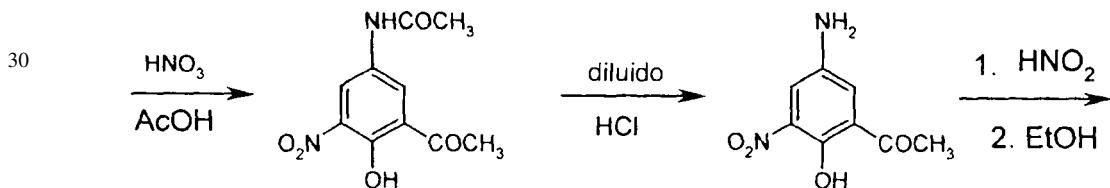
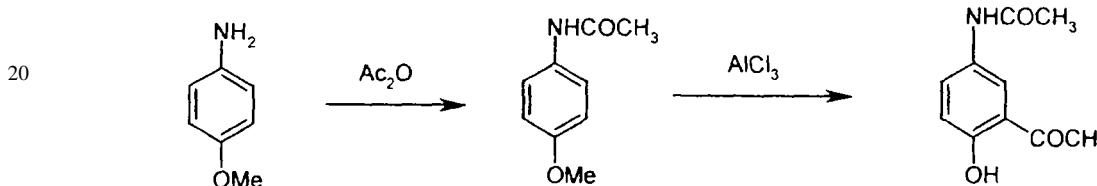


ES 2 356 841 T3

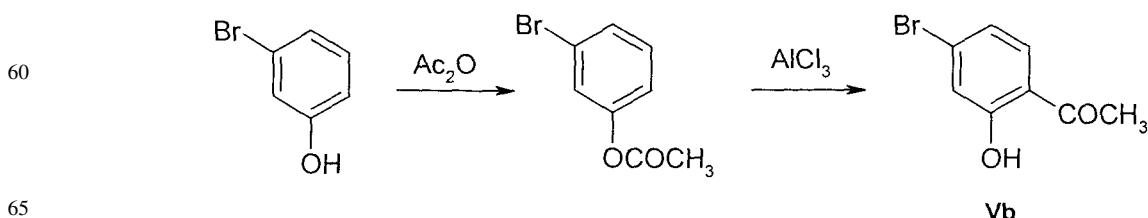
para las rutas de reacción anteriores bien están comercialmente disponibles o se pueden preparar por una de las rutas de reacción descritas en los siguientes ejemplos.

1. Se aciló para-anisidina en el centro amino con anhídrido acético en diclorometano y se obtuvo el producto con un rendimiento del 91%. Despues, se realizó una acilación de Friedel Craft para conseguir la hidroxil-acetofenona con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio anhidro en diclorometano, para dar el producto con un rendimiento del 70%. Se realizó la nitración del derivado de acetanilida con ácido nítrico en ácido acético acuoso para dar el producto con un rendimiento del 45%. Se separó el grupo acetilo de funcionalidad acetamido haciéndolo hervir a reflujo en ácido clorhídrico diluido, durante 2,5 h, para proporcionar el derivado de anilina con un rendimiento cuantitativo. Se hizo la desaminación por diazotización y tratando la sal de diazonio con etanol para obtener la 3-nitro-2-hidroxiacetofenona. El grupo nitro se redujo por calentamiento de la mezcla de reacción en acetato de etilo con estaño en ácido clorhídrico, dando como resultado la formación del correspondiente compuesto amino. Por último, se realizó la reacción de Sandemeyer para obtener el derivado de bromo **Va** deseado, con un rendimiento del 25%.

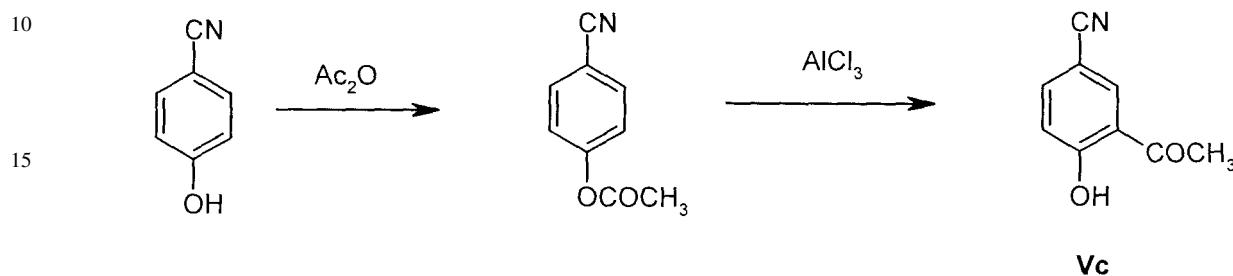
15



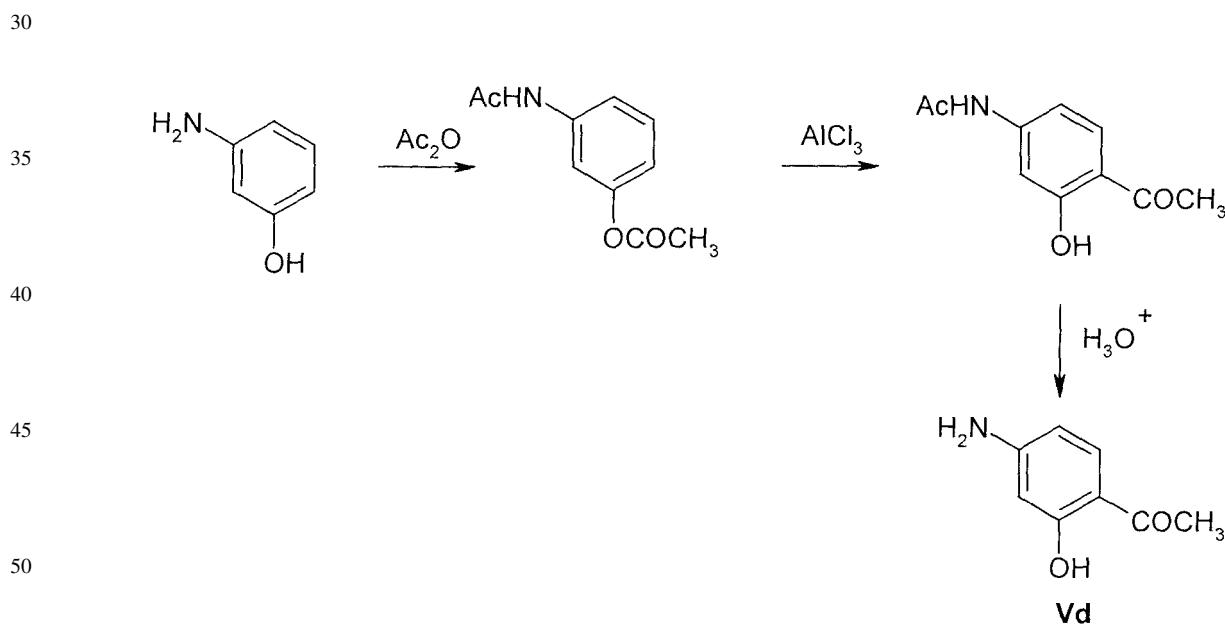
50 2. Se sintetizó la 2-hidroxi-4-bromoacetofenona por la ruta esquemática mostrada a continuación. Se aciló el 3-bromofenol con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico para conseguir el producto acilado con rendimiento cuantitativo. Se realizó una migración de Fries del mismo por calentamiento con cloruro de aluminio anhidro en o-diclorobenceno, durante 8 h, para conseguir el producto con un rendimiento del 70%, que se condensa con N-boc-piperidona en metanol en presencia de pirrolidina y se obtuvo el producto **Vb** deseado, con un rendimiento del 65%.



3. Se obtuvo 2-hidroxi-5-cianoacetofenona por acilación de 3-cianofenol y realizando una migración de Fries. La acilación se consiguió tratando el cianofenol con anhídrido acético en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado, conduciendo al 59% del producto acetilado puro. Además, se sometió el acetato de fenilo a condiciones de migración de Fries, es decir, por calentamiento a 180-185°C con cloruro de aluminio, durante 3 h y se aisló el producto Vc deseado, con un rendimiento del 45%.

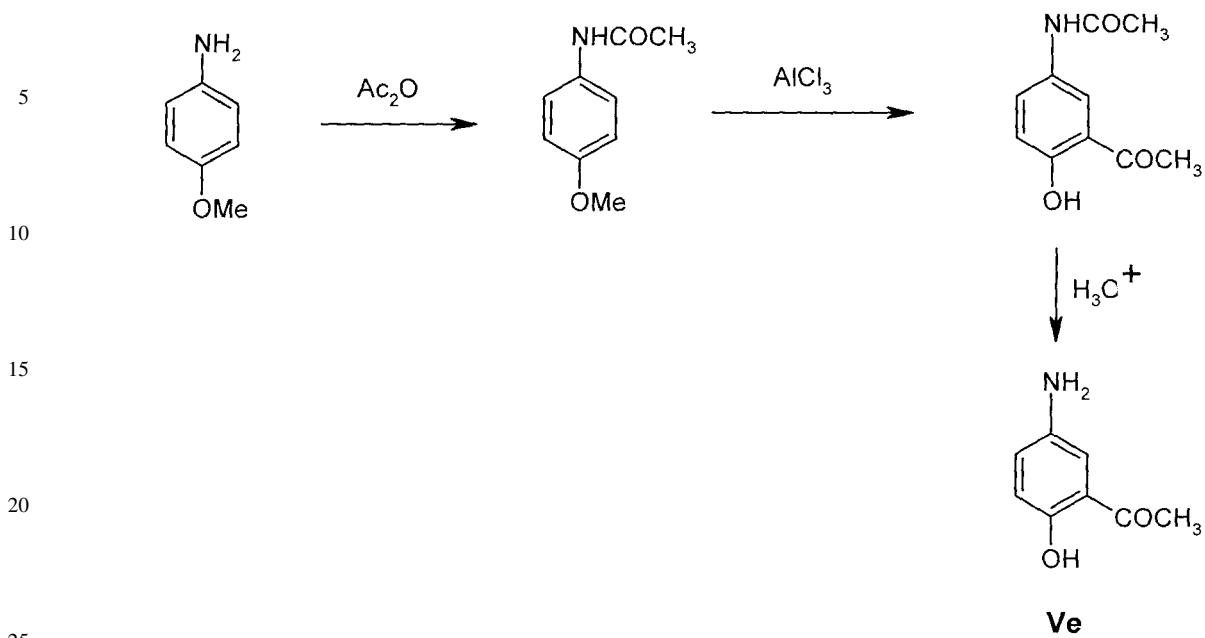


4. Se obtuvo 4-amino-2-hidroxiacetofenona por la ruta dada a continuación. Se usa 3-aminofenol como material bruto y se condensa con anhídrido acético en presencia de piridina para conseguir el derivado de diacetilo con un rendimiento del 80%. Se realizó una migración de Fries con este compuesto por calentamiento con cloruro de aluminio anhídrido, a 170-180°C, durante 8 h, para obtener el derivado de acetofenona, que se hidrolizó sin aislamiento haciéndolo hervir a reflujo en HCl 2 N para conseguir el producto Vd con un rendimiento del 60%.



55

60 5. Se acila p-anisidina en el centro amino con anhídrido acético en diclorometano y se obtuvo el producto acilado con un rendimiento del 91%. Después, se realizó una acilación de Friedel Craft para conseguir el derivado de hidroxiacetofenona con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio anhídrido en DCM. El compuesto intermedio se aisló con un rendimiento del 70%. Se hidrolizó 5-acetamido-2-hidroxiacetofenona en disolución clorhídrica 2 N, haciéndolo hervir a reflujo durante 6 h, produciendo 94% de 5-amino-2-hidroxiacetofenona.



30 Se pueden preparar otros compuestos de Fórmula general V de una manera similar reemplazando los materiales de partida, respectivamente.

35 Todavía en otro aspecto, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I para uso en un método de tratamiento y/o profilaxis y/o prevención de epilepsia, trastornos bipolares, jaqueca, dolor neuropático, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dependencia del alcohol y/o cáncer y sus enfermedades o afecciones concomitantes y/o secundarias, en mamíferos y seres humanos, que comprende administrar a un individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula general I o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

40 La obesidad de acuerdo con la presente invención quiere dar a entender que comprende cualquier aumento en grasa corporal que dé como resultado un aumento del peso corporal, que comprende como alternativa preferida, pero no limitada a, la definición médica de obesidad. La invención también se refiere así a pérdida de peso no médica, tal como la pérdida de peso cosmética e incluye mejorar el aspecto corporal en general. Además, el término obesidad también quiere dar a entender que comprende la obesidad inducida por fármacos y/u obesidad juvenil.

45 Las enfermedades concomitantes de la obesidad y sus enfermedades o afecciones concomitantes y/o secundarias, en mamíferos y en seres humanos, de acuerdo con la invención incluyen en particular el síndrome metabólico y/o síndrome X y enfermedades cardiovasculares.

50 La expresión "síndrome metabólico" como se usa en esta solicitud, quiere dar a entender que cubre un complejo de cuadros clínicos que - además de la obesidad central - comprende principalmente hipertensión, en particular hipertensión arterial; resistencia a la insulina, en particular diabetes sacarina tipo II; intolerancia a la glucosa; dislipoproteinemia, en particular como hipertrigliceridemia, acompañada por dislipoproteinemia que tiene lugar con colesterol HDL disminuido y también hiperuricemia, que puede conducir a la gota. De acuerdo con la información de la Asociación Americana del Corazón, el síndrome metabólico está estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina. 55 Algunas personas están genéticamente predispuestas a la resistencia a la insulina. Factores adquiridos, tales como grasa corporal en exceso e inactividad física, pueden provocar la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en estas personas. La mayoría de las personas con resistencia a la insulina presentan obesidad central. Los mecanismos biológicos al nivel molecular entre la resistencia a la insulina y factores de riesgo metabólicos no se entienden completamente y parecen ser complejos. Un grupo de personas con riesgo de desarrollar síndrome metabólico son los que tienen diabetes, quienes presentan un defecto en la acción de la insulina y no pueden mantener un nivel apropiado de glucosa en su sangre. Otro son personas, principalmente aquéllas con presión sanguínea alta, quienes no son diabéticos y resistentes a la insulina pero que se compensan por secreción de grandes cantidades de insulina. Esta afección es conocida como hiperinsulinemia. Un tercer grupo son los supervivientes de un ataque cardíaco que, a diferencia de los hipertensos, presentan hiperinsulinemia sin tener niveles de glucosa anormales. El síndrome metabólico ha llegado a ser cada vez más común en los países altamente desarrollados como los Estados Unidos, donde se estima que 60 aproximadamente el 20-25 por ciento de los adultos estadounidenses lo presenta. No hay criterios bien aceptados para diagnosticar el síndrome metabólico.

ES 2 356 841 T3

Los criterios propuestos por el Tercer Informe del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés) Panel Experto en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol en Sangre Alto en Adultos (Panel III Tratamiento de Adultos) son los más actuales y de uso extendido. De acuerdo con los criterios de ATP III, el síndrome metabólico se identifica por la presencia de tres o más de estos componentes:

- 5 • La obesidad central cuando se mide por la circunferencia de la cintura (Hombres - Mayor que 102 cm (40 pulgadas); Mujeres - Mayor que 89 cm (35 pulgadas)).
- 10 • Triglicéridos en sangre en ayunas mayores que o iguales a 150 mg/dl.
- 15 • Colesterol HDL en sangre (Hombres - Menor que 40 mg/dl; Mujeres - Menor que 50 mg/dl).
- Presión sanguínea mayor que o igual a 130/85 mm de Hg.
- Glucosa en ayunas mayor que o igual a 110 mg/dl.

La expresión “síndrome X” está estrechamente relacionada con la expresión “síndrome metabólico” y normalmente se supone que denomina la enfermedad o afección idéntica. De acuerdo con la información de la Asociación Americana del Corazón, la expresión “Síndrome X” se refiere, sin embargo, adicionalmente a una afección cardíaca donde están presentes dolor torácico y cambios electrocardiográficos que sugieren cardiopatía isquémica, pero donde no hay resultados angiográficos de enfermedad coronaria. Los pacientes con síndrome cardíaco X también presentan a veces anormalidades lipídicas.

25 La expresión “enfermedades cardiovasculares” junto con la obesidad se entiende normalmente que quiere dar a entender cardiopatía coronaria, que puede conducir a insuficiencia cardíaca, enfermedades cerebrovasculares, que pueden estar acompañadas, por ejemplo, por un riesgo de apoplejías aumentado y enfermedad arterial oclusiva periférica.

30 Debido a sus propiedades inherentes, también se espera que los compuestos de Fórmula general I o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles sean útiles en el tratamiento de afecciones o enfermedades diabéticas que no estén relacionadas con la obesidad. Dichas afecciones o enfermedades diabéticas comprenden, p. ej., diabetes sacarina tipo II, neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, microangiopatía diabética o macroangiopatía diabética.

35 Otras enfermedades concomitantes y/o secundarias de la obesidad pueden ser enfermedades de la vesícula biliar, tales como la formación de cálculos en la vesícula biliar, síndrome de apnea del sueño, complicaciones ortopédicas tales como osteoartritis y trastornos psicosociales.

40 Se estima, además, que los compuestos de Fórmula general I son útiles como anticonvulsivos para la profilaxis o el tratamiento de la epilepsia en mamíferos y en seres humanos.

Los compuestos de Fórmula general I de acuerdo con la invención son inhibidores de anhidrasas carbónicas en mamíferos, en particular isozimas de anhidrasa carbónica humana de subtipos II y/o V (= hCA II y/o hCA V).

45

Métodos de Ensayo Farmacológicos

Los números de los ejemplos citados en los métodos de ensayo farmacológicos se refieren a los ejemplos de 50 preparación descritos a continuación.

*1. Inhibición *in vitro* de isoenzima II de anhidrasa carbónica humana (hCA II)*

55 Se diluyeron los compuestos de ensayo de Fórmula general I en microplacas de 96 pocillos, con agua bidestilada usando una dispositivo de pipeteo automático (CyBiWell®). De las diferentes placas de dilución, se transfirieron alícuotas de 20 μ l a las placas de ensayo negras de 96 pocillos, con una estación de pipeteo (Tecan Genesis®). En una segunda etapa se añadieron 148 μ l de tampón de fosfato de potasio (20 mM, pH 7,4) y como tercera etapa, 20 μ l de disolución de enzimas (isoenzima II de anhidrasa carbónica humana 1 μ M de eritrocitos (Sigma-Aldrich), disuelta en 60 tampón fosfato de potasio) se incubó durante 60 min, a temperatura ambiente y se leyó la señal de fluorescencia (lector de fluorescencia Tecan Ultra®; longitud de onda de excitación: 280 nm; longitud de onda de emisión: 465 nm) al final del periodo de preincubación (FLU-1). Después del tiempo de preincubación, se añadieron 20 μ l de disolución acuosa de dansilamida (dansilamida 1 mM (Sigma-Aldrich), disuelta en ácido clorhídrico) y se leyó la señal de fluorescencia cada 10 min, durante un periodo de 60 min, a 37°C. Para el cálculo, se usaron los datos de fluorescencia del tiempo 65 60 min (FLU-2). El volumen total de la mezcla de ensayo ascendió a 208 μ l. La concentración final de anhidrasa II carbónica fue 10⁻⁷ M/L, de dansilamida 2,25x10⁻⁶ y de compuestos de 10⁻⁸ M/L hasta 10⁻⁵ M/L. La concentración final de DMSO como disolvente del compuesto fue 0,1 mM. Cada microplaca también contenía muestras para en-

ES 2 356 841 T3

sayo en blanco sin compuesto y enzima, controles sin compuesto y etoxzolamida (concentración final 5×10^{-8} M/L). Todos los datos reflejan mediciones únicas. Los datos se expresaron como % de inhibición después del cálculo por la fórmula:

5
$$\% \text{ de inhibición} = 100 \left(\frac{(\text{FLU} - 2_{\text{cpd}} - \text{FLU} - 2_{\text{blanco}} - \text{FLU} - 1_{\text{cpd}} + \text{FLU} - 1_{\text{blanco}})}{(\text{FLU} - 2_{\text{control}} - \text{FLU} - 2_{\text{blanco}} - \text{FLU} - 1_{\text{control}} - \text{FLU} - 1_{\text{blanco}})} \right)$$

10 Los datos de % de inhibición para cada compuesto y las respectivas concentraciones finales se usaron para los cálculos de la IC_{50} usando el programa informático Prism 4. Las cifras de acción de la concentración se calcularon aplicando el algoritmo Prism para regresión no lineal (ajuste de curva): respuesta de la dosis sigmoidea con pendiente variable y las restricciones: parte superior: 100 y fondo 0.

15 En este modelo de ensayo, las sustancias de ensayo de la Fórmula general I enumeradas en la Tabla 1 a continuación, mostraron los valores de IC_{50} dados a continuación:

TABLA 1

20 *Efecto inhibidor de hCA II de las sustancias de ensayo *in vitro**

Ejemplo Nº	IC_{50} [μM]
1	6,6
2	6,6
3	7,7
4	6,4

40 2. *Ensayo de ingesta inmediata de alimento *in vivo* en ratones*

45 Los estudios se realizaron en ratones macho o hembra C57Bl/6 (n=8-12 por grupo). Se mantuvieron los ratones en un ciclo invertido de luz/oscuridad 12/12h (luces encendidas 22:00). Se les permitió alimento (dieta hipercalórica) y agua *ad libitum*. La ingesta de alimento y el consumo de agua se midió diariamente. Se suspendió el compuesto de ensayo de la Fórmula general I en metilcelulosa al 1% en agua y 2% (v/v) de Poloxámero 188 (Lutrol F68[®]) y se administró por alimentación forzada oral en una dosis de 100 mg/kg/día. Se administró la mitad de la dosis a las 7.00-9.00 h; se administró la mitad restante de la dosis entre las 15.00-15.30 h.

50 En el modelo de ensayo descrito anteriormente, las sustancias de ensayo causaron una disminución de la ingesta de alimento a las 24 h en los animales, en los porcentajes de absorción de alimento, cuando se compara con el control, como se da en la Tabla 2 a continuación.

TABLA 2

55 *Influencia de las sustancias de ensayo en la ingesta de alimento*

Ejemplo Nº	ingesta de alimento [% de control]
1	83

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica o medicamento que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula general I o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles y que comprende además coadyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, convencionales.

5 Se conocen bien en la técnica coadyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados e incluyen almidón de calidad farmacéutica, manitol, lactosa, esteárate de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa (u otro azúcar), carbonato de magnesio, gelatina, aceite, alcohol, detergentes, emulsionantes o agua (preferiblemente estéril). La composición puede ser una preparación mixta de una composición o puede ser una preparación 10 combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial (incluyendo la administración). Los compuestos de acuerdo con la invención o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles para uso en las indicaciones mencionadas anteriormente se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo por administración oral (incluyendo por inhalación), parenteral, mucosal (p. ej. bucal, sublingual, nasal), rectal o transdérmica y las composiciones adaptadas de acuerdo con ésto. Para la administración oral, los compuestos se pueden formular como líquidos 15 o sólidos, por ejemplo disoluciones, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas. Una formulación líquida consistirá en general en una suspensión o disolución del compuesto o sal fisiológicamente aceptable en un(os) excipiente(s) líquido(s) acuoso(s) o no acuoso(s), adecuado(s), por ejemplo, agua, etanol, glicerina, polietilenoglicol o un aceite.

20 La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, agente saborizante o colorante. Se puede preparar una composición en forma de comprimido usando cualquier excipiente o excipientes farmacéuticos adecuados, usados de manera rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de dichos excipientes incluyen esteárate de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa microcristalina. Se puede preparar una composición en forma de una cápsula usando procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, se pueden preparar polvos, 25 gránulos o grageas que contengan el ingrediente activo usando excipientes clásicos y llenando después una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier excipiente farmacéutico adecuado, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, sílicatos o aceites y se llena después con la dispersión o suspensión una cápsula de gelatina blanda. Se pueden diseñar las composiciones para administración oral para proteger el ingrediente activo frente a la degradación a medida que pasa por el tracto digestivo, por ejemplo por un recubrimiento externo de la formulación en un comprimido o cápsula. Composiciones parenterales típicas consisten en una 30 disolución o suspensión del compuesto o las sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, en un excipiente acuoso o no acuoso, estéril, o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, se puede liofilizar la disolución y reconstituir después con un disolvente adecuado justo antes de su administración. Las composiciones para administración nasal u oral se 35 pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos.

Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una disolución o suspensión fina de la sustancia activa, en un disolvente acuoso o no acuoso, fisiológicamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades únicas o multidosis, en forma estéril, en un envase cerrado, que puede adoptar la forma de un cartucho o relleno para uso 40 con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el envase cerrado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de una sola dosis o un dispensador en aerosol equipado con una válvula dosificadora que se desea eliminar una vez que se haya agotado el contenido del envase. En el caso de que la forma farmacéutica comprenda un dispensador en aerosol, éste contendrá un propelente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de un atomizador con bomba. Composiciones adecuadas 45 para administración bucal o sublingual incluyen: comprimidos, tabletas y pastillas, en los que el ingrediente activo se formula con un excipiente tal como azúcar y goma arábica, tragacanto o gelatina y glicerina. Las composiciones para administración rectal o vaginal están convenientemente en forma de supositorios (que contienen una base de supositorios convencional tal como manteca de cacao), pesarios, óvulos vaginales, espumas o enemas. Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen ungüentos, geles, parches e inyecciones, incluyendo 50 inyecciones en polvo. Convenientemente, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis y/o la prevención de epilepsia, trastornos bipolares, jaqueca, dolor neuropático, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dependencia del alcohol y/o cáncer y sus enfermedades o afecciones concomitantes y/o secundarias; otra pérdida de peso médica y pérdida de peso no médica relacionada y/o afecciones o enfermedades 55 diabéticas.

Los compuestos de la presente invención y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se administran en general como composiciones farmacéuticas que son importantes y nuevas realizaciones de la invención debido a la presencia de los compuestos descritos en la presente memoria. En realizaciones de la invención, se proporciona 60 un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención. Asociados con dicho o dichos recipientes pueden estar diversos materiales escritos tales como instrucciones de uso o un anuncio en la forma prescrita por una agencia gubernamental reguladora de la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, anuncio que refleja la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, el uso o la venta para administración humana o veterinaria.

65 Otro aspecto más de la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica como se describió anteriormente. La fabricación se puede realizar por técnicas clásicas bien conocidas en la técnica e implican combinar un compuesto de acuerdo con la invención y los coadyuvantes y/o excipientes farma-

céuticamente aceptables. La composición puede estar en cualquier forma incluyendo un comprimido, un líquido, una cápsula y un polvo o en forma de un producto alimenticio, p. ej. un alimento funcional. En este último caso, el propio producto alimenticio puede actuar como el excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 El compuesto o la composición se administra preferiblemente a un paciente con necesidad del mismo en una cantidad suficiente para prevenir y/o tratar los síntomas de la afección, trastorno o enfermedad. Para todos los aspectos de la invención, particularmente los médicos, la administración de un compuesto o composición presenta una pauta posológica que determinará en última instancia el médico que le atienda y tendrá en cuenta factores tales como el compuesto que se esté usando, el tipo de animal, la edad, el peso, la gravedad de los síntomas, el método de administración, las reacciones adversas y/u otras contraindicaciones. Se pueden determinar intervalos de administración definidos, específicos, por estudios clínicos diseñados, clásicos, vigilándose completamente el progreso y la recuperación del paciente. Dichos estudios pueden utilizar un diseño de dosificación creciente usando un bajo porcentaje de la dosis máxima tolerada en animales como la dosis de partida en el hombre. Los compuestos de la invención fisiológicamente aceptables se administrarán normalmente en una pauta posológica diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 2000 mg, preferiblemente entre 30 mg y 1000 mg, p. ej. entre 10 y 250 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 50 mg, p. ej. entre 1 y 25 mg del compuesto de la Fórmula general I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, calculado como base libre, administrándose el compuesto 1 a 4 veces al día. El compuesto usado de acuerdo con la invención también se puede administrar a niños o jóvenes mientras se requiera que las pautas posológicas en estos casos sean particularmente cuidadosamente ajustadas por el médico y comprenderán normalmente dosis inferiores a las administradas a adultos.

20 Los compuestos adecuadamente se administrarán durante un periodo de tratamiento continuo, por ejemplo durante al menos una semana, pero normalmente durante un periodo mayor de varias semanas a varios meses. La invención 25 también proporciona un método cosmético (no terapéutico) para mantener un peso dado o para la pérdida de peso cosmética, comprendiendo el método la administración de un compuesto de acuerdo con los otros aspectos de la invención, preferiblemente en combinación con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 El compuesto o la composición se administra preferiblemente a un individuo con necesidad o deseo del mismo, y en una cantidad suficiente para mantener un peso dado o para la pérdida de peso cosmética.

35 En otro aspecto más, los compuestos de Fórmula general I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden administrar favorablemente en asociación con uno o más agentes activos (como una composición de asociación farmacéutica) seleccionados de antidiabéticos; agentes antobesidad o reguladores del apetito; agentes activos cardiovasculares, en particular antihipertensivos; diuréticos; agentes activos modificadores de los niveles de lípidos, en particular agentes que disminuyen los lípidos e ingredientes activos para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.

40 Antidiabéticos adecuados comprenden, p. ej., insulinas, amilina, derivados de GLP-1 y GLP-2 tales como, por ejemplo, los descritos en la patente internacional WO 98/08871 e ingredientes activos hipoglicémicos activos por vía oral. Los ingredientes activos hipoglicémicos, activos por vía oral, comprenden preferiblemente sulfonilureas, p. ej., tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida, glicuidona, glisoxepida, glibomurida o gliclazida; biguanidas, p. ej. metformina; meglitinidas, p. ej. repaglinida; agonistas beta3 adrenérgicos; oxadiazolidindionas; inhibidores de glucosidasa, p. ej. inhibidores de alfa-glucosidasa tales como miglitol o acarbosa; antagonistas de los receptores de glucagón, agonistas GLP-1, abridores de los canales de potasio como diazóxido o los descritos en la patente internacional WO 97/26265 o la patente internacional WO 99/03861; antagonistas/agonistas inversos CB-1 (receptor para cannabinoides-1); sensibilizantes de insulina como tiazolidindionas, p. ej. troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en la patente internacional WO 97/41097, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetil]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona; activadores de la cinasa receptora de insulina; inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, por ejemplo inhibidores de la glucógeno fosforilasa y moduladores de la absorción de glucosa y excreción de glucosa.

45 Agentes antobesidad o reguladores del apetito adecuados comprenden uno o más de un inhibidor de los transportadores de 5-HT (serotonina), un inhibidor de los transportadores de NE (norepinefrina), un antagonista/agonista inverso de CB-1 (receptor cannabinoides-1), un anticuerpo de grelina, un antagonista de grelina, un antagonista/agonista inverso de H3 (histamina H3), un antagonista de MCH1R (hormona de concentración de melanina 1R), un agonista/antagonista de MCH2R (hormona de concentración de melanina 2R), un antagonista de NPY1 (neuropéptido Y Y1), un agonista NPY2 (neuropéptido Y Y2), un antagonista NPY5 (neuropéptido Y Y5), leptina, un derivado de leptina, un antagonista de opioides, un antagonista de orexina, un agonista de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3), un agonista CCK-A (colecistocinina-A), un CNTF (factor neurotrófico ciliar), un derivado de CNTF, un agonista de GHS (receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento), un agonista de SHT2c (receptor de serotonina 2c), un agonista de Mc3r (receptor de melanocortina 3), un agonista de Mc4r (receptor de melanocortina 4), un inhibidor de la reabsorción de monoamina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, un agonista de GLP-1 (péptido 1 de tipo glucagón), topiramato, compuesto 57 de fitofarm, un inhibidor de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2), un agonista beta3 adrenérgico, un inhibidor de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1), un inhibidor de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2), un inhibidor de FAS (sintasa de ácido graso), un inhibidor de PDE (fosfodiesterasa), un agonista de la hormona B tiroidea, un activador de UCP-1 (proteína 1 desacoplada), 2 ó 3, un acil-estrógeno, un antagonista de glucocorticoides, un inhibidor de 11 HSD-1 (11-beta hidroxiesteroid deshidrogenasa de tipo 1), un inhibidor

de SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1), un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), un inhibidor de lipasa, un inhibidor de los transportadores de ácidos grasos, un inhibidor de los transportadores de dicarboxilato, un inhibidor de los transportadores de glucosa, un inhibidor de los transportadores de fosfato y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Agentes reguladores del apetito (represores del apetito) adecuados comprenden sibutramina o los metabolitos mono- y bis-desmetilados activos de sibutramina; fenfluramina o dexfenfluramina; mazindol, dietilpropión o fentermina; leptina o leptina modificada; dexanfetamina y anfetamina.

10 Inhibidores de lipasas adecuados comprenden: orlistat, panclincinas, inhibidores de lipasas aislados de microorganismos tales como lipstatina (de *Streptomyces toxytricini*), ebelactona B (de *Streptomyces aburaviensis*), derivados sintéticos de estos compuestos; derivados de 2-oxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona como ATL-962 de Alizime o compuestos estructuralmente relacionados; derivados de 2-amino-4H-3,1-benzoxazin-4-ona o extractos de plantas de los que se sabe que poseen actividad inhibidora de las lipasas, p. ej. extractos de *Alpinia officinarum* o compuestos aislados de dichos extractos como 3-metil-éter de galangina (de *A. officinarum*);

15 Antagonistas de cannabinoides CB₁ adecuados incluyen rimonabant, SLV319, SR147778 y CP-945598.

20 Agentes activos cardiovasculares adecuados comprenden antagonistas de los receptores de angiotensina II, p. ej. abitesartán, bencilosartán, candesartán, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, milfasartán, olmesartán, opomisartán, pratosartán, ripisartán, saprisartán, saralasina, sarmesina, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán; Kissei KRH-94, LR-B/057 de Lusofarmaco, LR-B/081 de Lusofarmaco, LR B/087 de Lusofarmaco, SC-52458 de Searle, CS-866 de Sankyo, TAK-536 de Takeda, UR-7247 de Uriach, A-81282, A-81988, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, GA-0056, E-4177, EMD-66397, EMD-73495, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159282, L-159689, L-159874, L-161177, L-162154, L-162234, L-162441, L-163007, L-163017, LY-235656, LY-285434, LY-301875, LY-302289, LY-315995, ME-3221, PD-123177, PD-123319, PD-150304, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, SL-91.0102, U-96849, U-97018, UP-269-6, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, WK-1360, X-6803, XH-148, XR-510, YM-358, YM-31472, ZD-6888, ZD-7155 y ZD-8731 o cualquier sal, solvato, profármaco o éster fisiológicamente compatible de los mismos; daglutril; antagonistas de los alfa-adrenoceptores no selectivos; p. ej. tolazolina o fenoxybenzamina; antagonistas de los alfa-adrenoceptores selectivos, p. ej. doxazosina, prazosina, terazosina o urapidilo; antagonistas de los beta-adrenoceptores, p. ej. acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol; antagonistas mixtos de los alfa- y beta-adrenoceptores, p. ej. carvedilol o labetolol; bloqueantes de los ganglios, p. ej. reserpina o guanetidina; agonistas de los alfa2-adrenoceptores (incluyendo agonistas de los alfa2-adrenoceptores que actúan centralmente), p. ej. clonidina, guanfacina, guanabenz metildopa y moxonidina; inhibidores de renina, p. ej. alskiren; inhibidores de ACE, p. ej. benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, quinapril, perindopril, ramipril, espirapril o trandolapril; antagonistas de los receptores de endotelina mixtos o selectivos, p. ej. atrasentan, bosentan, clazosentan, darusentan, sitaxsentan, tezosentan, BMS-193884 o J-104132; vasodilatadores directos, p. ej. diazóxido, dihidralazina, hidralazina o minoxidil; inhibidores mixtos de ACE/NEP, p. ej. omapatrilat; inhibidores de ECE, p. ej. FR-901533; PD-069185; CGS-26303; CGS-34043; CGS-35066; CGS-30084; CGS-35066; SM-19712; Ro0677447; 45 inhibidores de NEP selectivos; antagonistas de la vasopresina, antagonistas de los receptores de aldosterona, p. ej. eplerenona o espironolactona; vacuna de angiotensina y antagonistas de los receptores de urotensina II.

50 Diuréticos adecuados comprenden diuréticos de tiazida, p. ej. altiazida, bemetizida, bendroflumetiazida, bencil-hidroclorotiazida, benziazida, butiazida, clorotiazida, ciclotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticolotiazida, paraflutiazida, politiazida, teclotiazida, triclormetiazida; diuréticos análogos de tiazida, p. ej. cloraminofenamida, clortalidona, clofenamida, clopamida, clorexolona, fenquizona, indapamida, mefrusida, metolazona, quinetazona, tri-pamida, xipamida; diuréticos del bucle, p. ej. azosemida, bumetanida, furosemida, piretanida, torsemida; diuréticos ahorradores de potasio, p. ej. amilorida, canrenoato de potasio, espironolactona, triamtereno o cualquier tautómero, sal, solvato, profármaco o éster fisiológicamente compatible de cualquier diurético mencionado anteriormente.

55 Agentes activos adecuados que modifiquen los niveles lipídicos comprenden compuestos que modifican el metabolismo lipídico, tales como los ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos, como inhibidores de la HMGCoA reductasa, p. ej. atorvastatina, berivastatina, cerivastatina, crilvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina o cualquier sal, solvato, profármaco o éster fisiológicamente compatible de los mismos; inhibidores del transporte de colesterol/de absorción de colesterol; inhibidores de la reabsorción de ácido biliar o inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP); compuestos que reducen la ingesta de alimento, PPAR (= receptores activados por los proliferadores de peroxisoma) y agonistas de RXR y agentes activos que actúan en los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta; ácidos fábricos, p. ej. bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato o gemfibrozil; 60 colestiramina, colesterol, probucol, ezetimiba y dextrotiroxina; inhibidor de la HMGCoA sintasa, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la acil coenzima A de la colesterol acil transferasa (ACAT), un inhibidor de la proteína colesterol éster transferasa (CETP), un inhibidor de la escualeno sintetasa, un antioxidante, un agonista PPAR α , un modulador de los receptores de FXR, un agonista de los receptores de LXR, un inhibidor de la síntesis de 65

ES 2 356 841 T3

lipoproteínas, un inhibidor del sistema renina-angiotensina, un inhibidor del transporte de triglicéridos microsómicos, un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, un agonista de PEAR8, un inhibidor de la síntesis de triglicéridos, un modulador de la transcripción, un inhibidor de la escualeno epoxidasa, un inductor de los receptores de lipoproteínas de baja densidad, un inhibidor de la aglutinación de las plaquetas, un inhibidor de 5-LO o FLAP, un agonista parcial de PPAR 8 y niacina o un agonista de los receptores de niacina y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros agentes activos que pueden ser adecuados para uso en asociación con el compuesto de Fórmula general I de acuerdo con la presente invención se pueden seleccionar del grupo que consiste en: agonistas de CART, antagonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, beta3-agonistas, agonistas de MSH (hormona estimuladora de los melanocitos), inhibidores de la reabsorción de serotonina, inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina mixtos, moduladores de 5HT, inhibidores MAO, antagonistas de la galanina, hormona del crecimiento, compuestos de liberación de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de las proteínas 2 ó 3 desacopladas, agonistas de la leptina, agonistas de la dopamina (bromocriptina, doprexina), moduladores de RXR, agonistas de hCNTF y agonistas de TR-beta.

Composiciones de asociaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención comprenden asociaciones de al menos un compuesto de Fórmula general I y al menos una biguanida; al menos un compuesto de Fórmula general I y al menos un ácido fíbrico; al menos un compuesto de Fórmula general I y al menos un inhibidor de la HMGCoA reductasa y al menos un compuesto de Fórmula general I y al menos un sensibilizador de la insulina.

Compuestos preferidos de Fórmula general I para asociación con uno o más de los agentes activos mencionados anteriormente son amida del ácido 4-fenil-piperazin-1-sulfónico; amida del ácido 4-(2-cloro-fenil)-piperazina-1-sulfónico; amida del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-piperazina-1-sulfónico; amida del ácido 4-piridin-4-il-piperazina-1-sulfónico; amida del ácido 4-pirimidin-2-il-piperazina-1-sulfónico; amida del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-sulfónico; amida del ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-sulfónico y/o amida del ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina-1-sulfónico.

Metformina es la biguanida preferida para la asociación con al menos un compuesto de Fórmula general I.

Los ácidos fíbricos preferidos para asociación con al menos un compuesto de Fórmula general I son bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato y/o gemfibrozil. El más preferido es el fenofibrato.

Los inhibidores de la HMGCoA reductasa preferidos para asociación con al menos un compuesto de Fórmula general I son atorvastatina, berivastatina, cerivastatina, crilvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y/o simvastatina o cualquier sal, solvato, profármaco o éster fisiológicamente compatible de los mismos. Los más preferidos son simvastatina, lovastatina y/o pravastatina.

Los sensibilizantes de insulina preferidos para asociación con al menos un compuesto de Fórmula general I son tiazolidindionas, en particular troglitazona, cigitazona, pioglitazona y/o rosiglitazona. Los más preferidos son rosiglitazona y pioglitazona.

Las asociaciones más preferidas de acuerdo con la invención son las asociaciones de la amida del ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfónico con metformina; amida del ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfónico con fenofibrato; amida del ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfónico con simvastatina y amida del ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfónico con rosiglitazona.

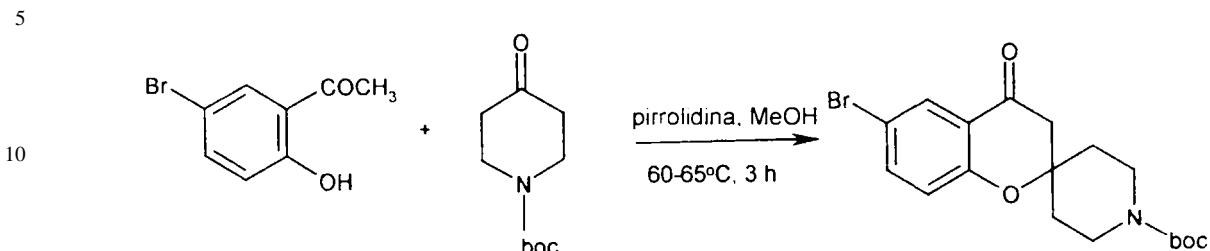
En una realización de las composiciones de asociaciones farmacéuticas como se describió anteriormente y de acuerdo con la invención, los compuestos de Fórmula general I se pueden obtener y administrar junto con los diferentes agentes activos, p. ej. en una forma farmacéutica unitaria combinada como en un comprimido o cápsula, es decir en una asociación física. En dicha forma farmacéutica unitaria combinada, el compuesto de Fórmula general I y los diferentes agentes activos se pueden separar entre sí, p. ej. por medio de diferentes capas en dicho comprimido, p. ej. por el uso de capas de compuesto intermedio inerte conocidas en la técnica o por medio de diferentes compartimentos en dicha cápsula. Los correspondientes agentes activos o sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar en forma de sus hidratos o pueden incluir otros disolventes usados para cristalización. Una forma farmacéutica unitaria puede ser una asociación fija. Una forma farmacéutica unitaria, en particular una asociación fija del compuesto de Fórmula general I y uno o más de los diferentes agentes activos es una alternativa preferida de esta realización.

En otra realización los compuestos de Fórmula general I y los diferentes agentes activos se pueden obtener y administrar en dos o más formas farmacéuticas unitarias, separadas, p. ej., en dos o más comprimidos o cápsulas, estando los comprimidos o cápsulas físicamente segregados entre sí. Las dos o más formas farmacéuticas unitarias, separadas, se pueden administrar simultánea o escalonadamente (por separado), p. ej. secuencialmente una después de otra en cualquier orden. Así, los compuestos de Fórmula general I y los diferentes agentes activos se pueden administrar en cualquier orden al mismo tiempo o a diferentes tiempos espaciados a lo largo del día, determinándose normalmente la pauta posológica óptima por prescripción de un médico.

Se desea que los siguientes ejemplos expliquen la invención adicionalmente, sin limitar su alcance.

Ejemplo 1

Reacción entre 5-bromo-2-hidroxiacetofenona con N-Boc-4-piperidona



En un matraz de 500 ml de 3 bocas, equipado con un condensador de refugio, un tubo de seguridad de CaCl_2 y una aguja magnética, 0,1 moles de N-Boc-4-piperidona (19,5 g) y 0,116 moles de pirrolidina (8,95 g), disueltos en 100 ml de MeOH anhidro a temperatura normal, se añadieron a 0,0837 moles de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona (18 g). Se agitó a refugio la mezcla de reacción, a 60-65°C, durante aproximadamente 3 h. Se transfirió la mezcla de reacción a un matraz rotatorio y se separó MeOH por destilación para obtener un líquido viscoso naranja. Se añadieron 75 ml de agua y se extrajo el producto con acetato de etilo (4 veces 100 ml). Se desechó la capa acuosa y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Se separó por destilación acetato de etilo y se obtuvo un aceite viscoso naranja que se secó cuidadosamente a vacío. La purificación adicional por cromatografía de columna con acetato de etilo/éter de petróleo 10/90 produjo 28,7 g (87%) de un sólido cristalino amarillo pálido. Punto de fusión: 140 -143°C.

TABLA 3

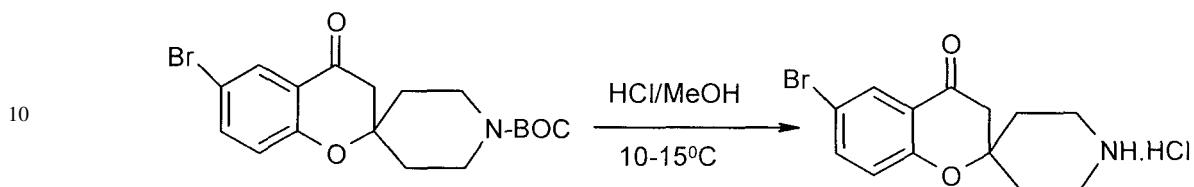
30 *Otros compuestos (X-Y es $\text{H}_2\text{C}-\text{C}=\text{O}$) preparados con rendimientos excelentes siguiendo la misma forma que en el ejemplo 1*

	R3	R4	R5	R6	p. f. / °C
35	H	H	H	H	89-92
40	H	Br	H	H	140-143
45	H	OCH ₃	H	H	146-149
50	H	F	H	H	118-122
55	H	H	F	H	104-107
60	H	NH ₂	H	H	183-185
65	H	CN	H	H	178-181
	H	H	NH-COCF ₃	H	194-196
	H	NH-COCF ₃	H	H	230-232
	H	Cl	H	Br	126-128
	H	H	Br	H	112-115

Ejemplo 2

Escisión del enlace del grupo de protección

5



En un matraz de 1 l de 3 bocas, equipado con un borboteador, una aguja magnética y un montaje para hacer pasar gas HCl, se disolvieron 26,0 g de derivado del éter 5-bromo-N-boc-espriocíclico en 300 ml de metanol. Se hizo pasar gas HCl por la disolución hasta que empezó a precipitar un sólido blanco. Esto indicó la terminación de la reacción y la saturación de HCl en la mezcla de reacción. Se transfirió la mezcla de reacción a un matraz rotatorio y se retiró metanol a vacío. Se obtuvo un sólido amarillo, pálido, que se lavó bien con éter de petróleo, se filtró por un embudo Bucker y se secó cuidadosamente a vacío. Se obtuvieron 22 g de sal de HCl como un sólido cristalino blanco ligeramente oscurecido. Punto de fusión: 273 - 274°C.

25

TABLA 4

Otros compuestos (X-Y es $H_2C-C=O$) preparados con rendimientos excelentes siguiendo la misma forma que en el ejemplo 2

30

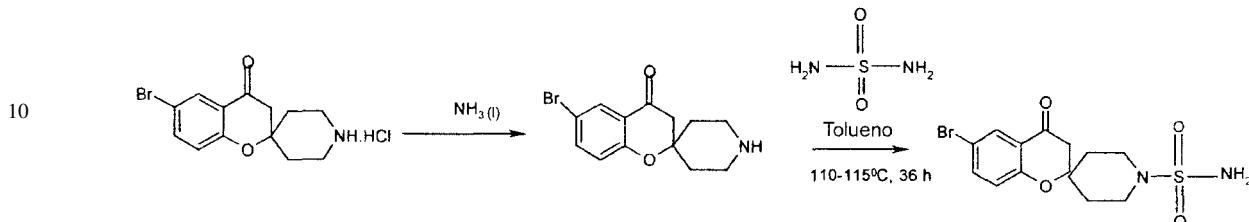
	R3	R4	R5	R6	P. f. / °C
35	H	H	H	H	206-207
40	H	Br	H	H	273-274
45	H	OCH ₃	H	H	199-202
50	H	F	H	H	223-225
55	H	H	F	H	200-206
60	H	NH ₂	H	H	211-220
	H	CN	H	H	131-135
	H	Cl	H	Br	133-134
	H	H	Br	H	222-228

65

Ejemplo 3

Preparación de derivado de la sulfamida del éter 5-bromo-espirocíclico

5



15

Se añadieron 16 g de la sal 5-bromo de HCl del Ejemplo 2 a 250 ml de agua y se neutralizó por adición de NH₃ acuoso hasta pH = ~10. Se formó una pasta pegajosa, amarilla, que se extrajo con acetato de etilo (4 veces 100 ml). 20 Después se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico y finalmente se concentró usando un evaporador rotatorio para conseguir la base libre en forma de un aceite viscoso naranja amarillento, oscuro. La base libre se secó cuidadosamente a vacío para retirar cualquier traza de acetato de etilo. La base libre se disolvió después en tolueno y se añadió sulfamida sólida. Se agitó la mezcla de reacción a refljo a 110-115°C, durante aproximadamente 14 h. 25 Se comprobó TLC a intervalos regulares. Aún había pintas de material de partida. Se añadieron de nuevo 0,2 equivalentes de sulfamida y se agitó la mezcla de reacción a refljo durante la noche.

Se retiró un sólido pegajoso formado durante la reacción por disolución en mezcla de DCM-MeOH. Se separó por decantación el disolvente tolueno en un matraz rotatorio. Parte del sólido que no se disolvió en DCM-MeOH o cualquier otro disolvente se disolvió en DMF (~ 10-15 ml). La mitad del disolvente se separó por destilación usando un evaporador rotatorio. La cantidad completa no se separó por destilación, ya que el producto era muy poco soluble en cualquier disolvente. Por lo tanto, en la cantidad restante de disolvente, se añadió sflice (malla 230-400) y se preparó una suspensión tal para cromatografía de columna, empezando con DCM primero y cambiando después a DCM:MeOH 95:5. Se cristalizó el sólido amarillo pálido obtenido usando DCM:MeOH:éter de petróleo, rendimiento de 8,2 g de un sólido cristalino blanco con un punto de fusión de 202-205°C. 35

35 Los equivalentes de diamino (R₁, R₂ = hidrógeno) de los compuestos 1 a 6 y 8 a 78, se prepararon con rendimientos excelentes siguiendo la misma forma que se describe en los ejemplos 1 a 3 anteriores.

40

TABLA 5

Otros compuestos de Fórmula general I (X es CH₂ e Y es C=O)

45

50

55

60

Ej. N°	R1	R2	R3	R4	R5	R6	p.f. / °C
1	H	H	H	H	H	H	172-174
2	H	H	H	Br	H	H	205-208
3	H	H	H	OCH ₃	H	H	172-177
4	H	H	H	Cl	H	H	
5	H	H	H	F	H	H	177-186

65

ES 2 356 841 T3

Ej. Nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	p.f. / °C
6	H	H	H	H	F	H	163-166
7	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	
8	H	H	H	CH ₃	H	H	
9	H	H	H	H			
10	H	H	H	H	OCH ₃	H	
11	H	H	OCH ₃	H	H	H	
12	H	H	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	
13	H	H			H	H	
14	H	H	H	Cl	H	Cl	
15	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	
16	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	
17	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	
18	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	
19	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	
20	H	H	H	H	COCH ₃	H	
21	H	H	H	F	H	F	
22	H	H	OCH ₃			OCH ₃	

ES 2 356 841 T3

Ej. Nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	p.f. / °C
23	H	H	H	C ₂ H ₅	H	H	
24	H	H	H	H	OCOCH ₃	H	
25	H	H	H	H			
26	H	H	H	NH ₂	H	H	
27	H	H	H	H	HNC ₂ H ₅	C ₃ H ₇	
28	H	H	H	C≡N	H	H	
29	H	H	H	H	HNCOCF ₃	C ₃ H ₇	
30	H	H	H	terc.C ₄ H ₉	H	terc. C ₄ H ₉	
31	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	
32	H	H	H	HNCOCF ₃	H	H	
33	H	H	H	H	H	Cl	
34	H	H	H	H	CH ₃	H	
35	H	H	H	H	HNCOCH ₃	CH ₂ CH =CH ₂	
36	H	H	H	H	OCH ₂ COC H ₃	H	
37	H	H	OC ₂ H ₄ OC ₂ H ₅	H	H	H	

ES 2 356 841 T3

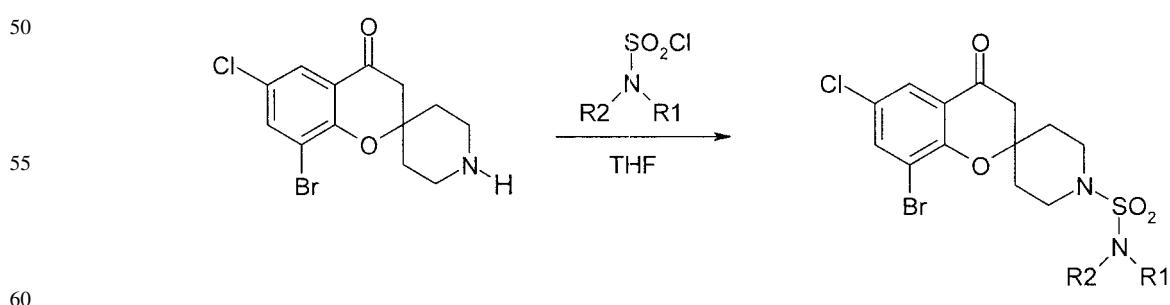
Ej. Nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	p.f. / °C
38	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	
39	H	H	OCH ₂ CH ₂ C(H(CH ₃) ₂	H	H	H	
40	H	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	
41	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	
42	H	H	H	CH=CHCH ₃	HNCOCH ₃	C ₃ H ₇	
43	H	H	H	F	H	H	
44	H	H	H	CH ₃			
45	H	H	H	Cl	CH ₃	H	
46	H	H	H	Br	H	Br	
47	H	H	H	CH ₃	H	NO ₂	
48	H	H	H	C≡N	Cl	Br	
49	H	H	Cl	H	H	H	
50	H	H	H	H	NO ₂	H	
51	H	H	H	H	Cl	H	
52	H	H			H	H	
53	H	H	H	F	H	Cl	

ES 2 356 841 T3

Ej. Nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	p.f. / °C
5							
54	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	
10	55	H	H	H	Cl	H	Br
15	56	H	H	H	iC ₃ H ₇	H	H
20	57	H	H	F	H	H	H
25	58	H	H	H	OCF ₃	H	H
30	59	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃
35	60	H	H	H	Br	H	Cl
40	61	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	I
45	62	H	H	H	CH ₃	H	HNCO O-terc.- C ₄ H ₉
50	63	H	H	H	F	H	
55	64	H	H	H	F	H	
60	65	H	H	H	Cl	OCH ₃	H
65	66	H	H	H	NSO ₂ CH ₃	H	H
70	67	H	H	H	H	Br	H
75	68	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	Cl
80	69	H	H	H	H	OCH ₂ -3-	H

Ej. Nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	p.f. / °C
5					<chem>C6H4CF3</chem>		
10	70	H	H	<chem>OCH2CH3</chem>	H	H	H
15	71	H	H	H	<chem>OCH2CH3</chem>	H	H
20	72	H	H	H	<chem>C2H5N1C=CC=C1C(=O)C2</chem>	H	
25	73	H	H	H	Cl	<chem>c1ccccc1</chem>	
30	74	H	H	H	<chem>OCH3</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	
35	75	H	H	H	H	<chem>C1CCCCC1</chem>	
40	76	H	H	H	<chem>C1CCCCC1</chem>	H	
45	77	H	H	H	<chem>COOCH3</chem>	H	H

Ejemplo 4



65 Se hizo reaccionar 1 equivalente de derivado de benzopirano en THF y 1 equivalente de derivado de cloruro de sulfamoilo en THF, a temperatura ambiente, durante la noche, en presencia de 1,1 equivalentes de trietilamina. Se evaporó la mezcla de reacción y se purificó por extracción líquido/líquido con ácido tartárico al 10% y acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas sobre carbonato de sodio y se evaporó. Los datos de LC-MS se resumen a continuación.

TABLA 6

Otros compuestos de Fórmula general I (X es CH_2 e Y es $C=O$) preparados con rendimientos excelentes siguiendo la misma forma que en el ejemplo 4

5

10	Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular	ELSD Tiempo de retención / min
15	78		445,3319	5,62
20	79		403,2951	5,72
25	80		457,3865	5,85
30	81		588,4425	6,78
35	82		479,777	5,87
40				
45				

50

55

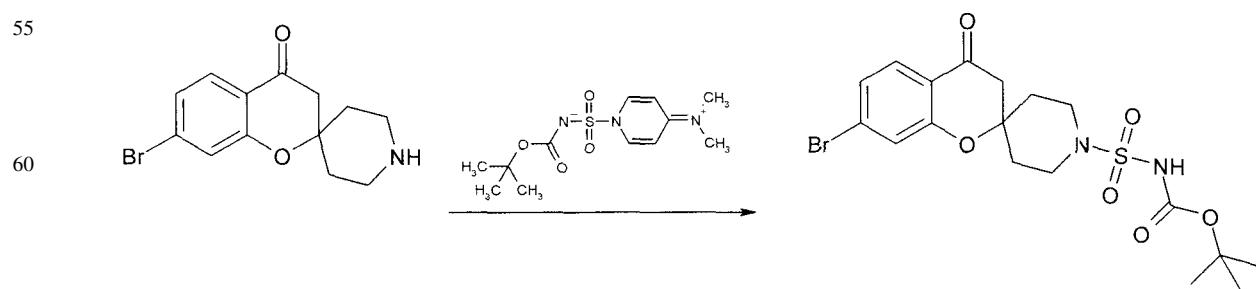
60

65

ES 2 356 841 T3

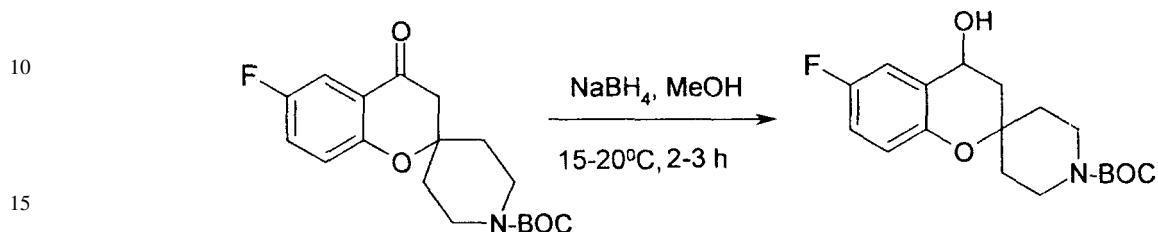
5	83		437,7402	6,01
10	84		491,8316	6,51
15	85		622,8876	6,95
20	86		391,4459	5
25	87		349,4091	5,1
30	88		403,5005	5,68
35	89		534,5565	6,33
40	90		381,4507	4,35
45				
50				

Ejemplo 5



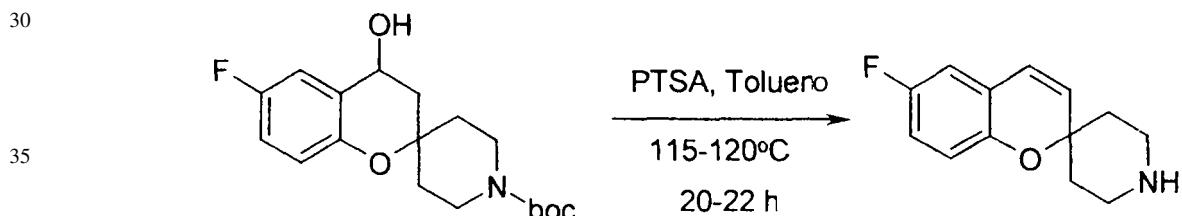
la mezcla resultante durante 30 minutos. Se lavó la capa orgánica con agua varias veces, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Rendimiento: 0,89 g. LC-MS: ELSD a 5,96 min. La escisión del enlace del grupo de protección se realizó como en el ejemplo 2.

5 Ejemplo 6



En un matraz de 500 ml de tres bocas, equipado con varilla de agitación y borboteador, se disolvieron 29 g del derivado de piranona en 250 ml de metanol. Se enfrió la mezcla de reacción a 10°C y se añadió borohidruro de sodio (6,6 g), poco a poco, en el espacio de 0,5 h. Una hora más tarde se retiró el disolvente a vacío. El sólido se recogió en agua (400 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo. Finalmente se lavó la capa orgánica con disolución de salmuera (250 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Se concentró el disolvente para conseguir 30 g de un producto aceitoso amarillo pálido. La sustitución del grupo sulfamilo/sulfamida se realizó como en cualquiera de los Ejemplos 3 y/6 4.

Ejemplo 7



40 Usando un matraz de 500 ml de tres bocas, equipado con un condensador de agua, varilla de agitación, tubo de seguridad, se disolvió el compuesto de hidroxilo sintetizado anteriormente (21,0 g) en tolueno (350 ml) y se hizo hervir a reflujo, durante 10 h, junto con PTSA (12,9 g). Se retiró completamente el tolueno a vacío y se añadió diclorometano (400 ml) al residuo y se agitó para conseguir una disolución clara. Se lavó una disolución de diclorometano con NaHCO₃ al 10% (2 x 100 ml) y después con disolución de sal saturada (200 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico. Se concentró la capa de diclorometano para conseguir 31 g de producto bruto. Finalmente se purificó el producto bruto usando cromatografía súbita de columna sobre gel de sílice (malla 230-400) usando diclorometano (94%):metanol (5%):amoníaco (1%) como sistema de elución. Rendimiento: 13 g de un sólido incoloro.

45

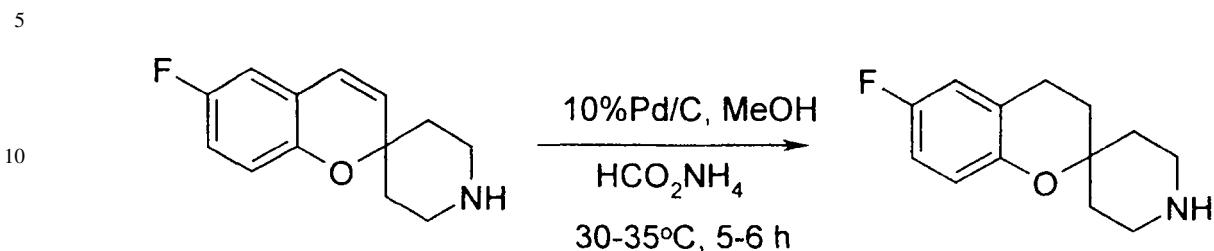
TABLA 7

Otros compuestos de Fórmula general I preparados con rendimientos excelentes siguiendo la misma forma que en el ejemplo 7

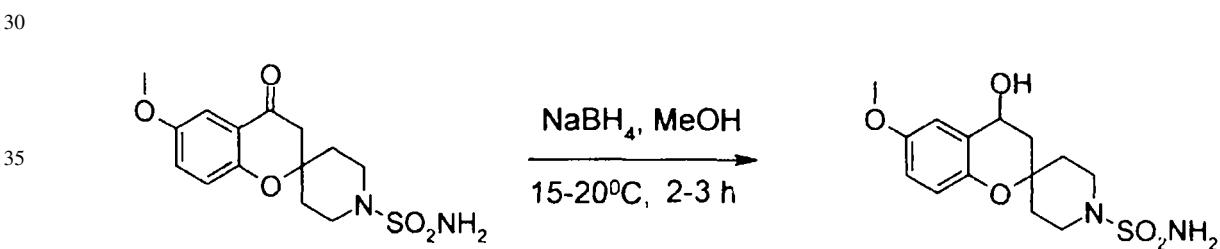
55	R3	R4	R5	R6	p.f. / ° C
60	H	OCH ₃	H	H	238-240
65	H	Br	H	H	258-260
	H	F	H	H	218-220

La introducción del grupo sulfamilo/sulfamida se realizó como en cualquiera de los Ejemplos 3 y/ó 4.

Ejemplo 8



Ejemplo 9



Ejemplo 10

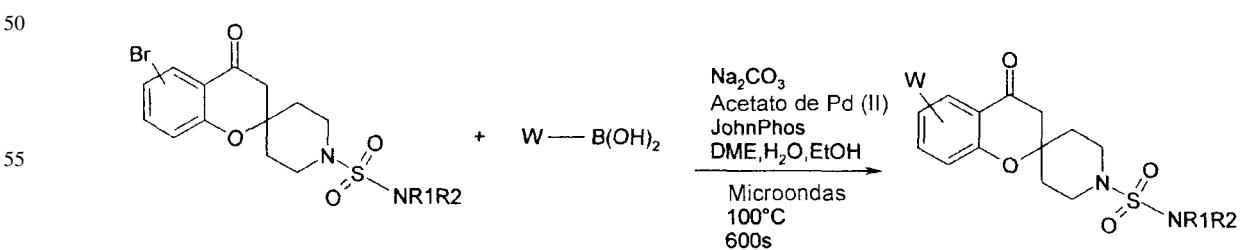


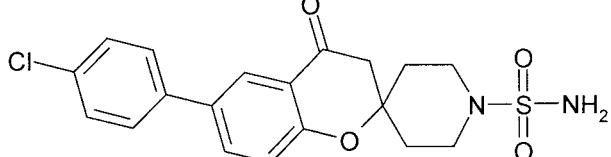
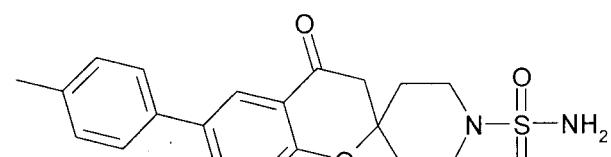
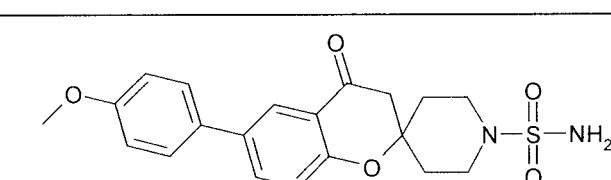
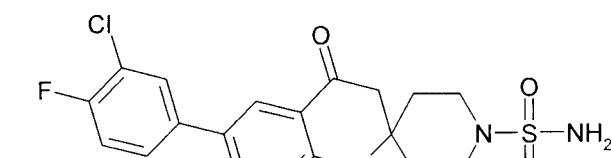
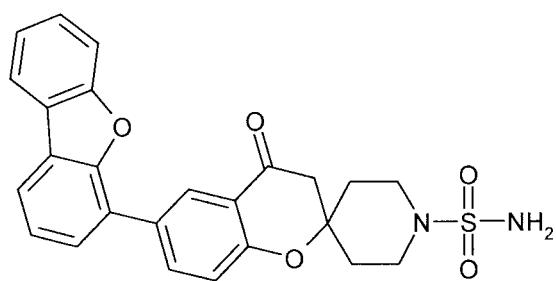
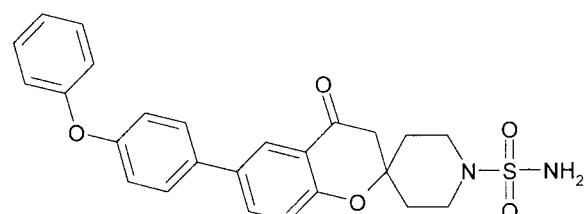
TABLA 8

Otros compuestos de Fórmula general I (X es CH_2 e Y es $C=O$) preparados con rendimientos excelentes siguiendo la misma forma que en el ejemplo 10

5

Ejemplo Nº	Estructura	ELSD Tiempo de retención / min
91		5,40
92		4,60
93		6,10
94		5,94
95		5,44

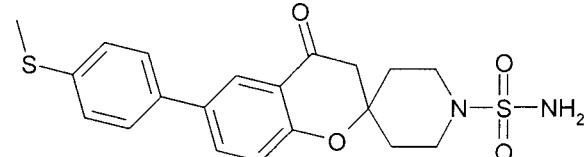
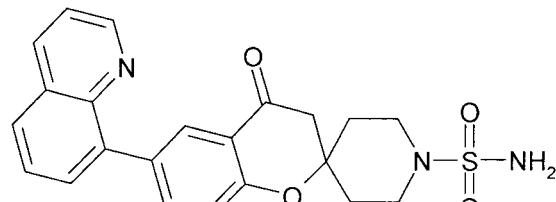
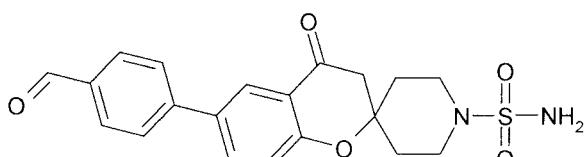
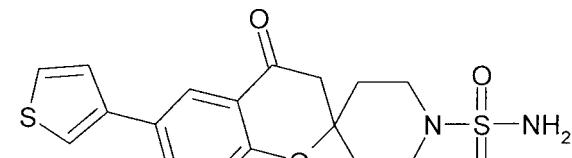
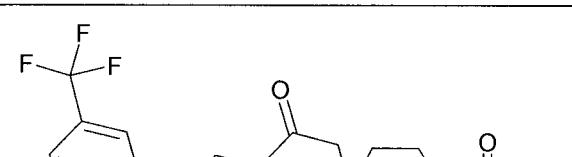
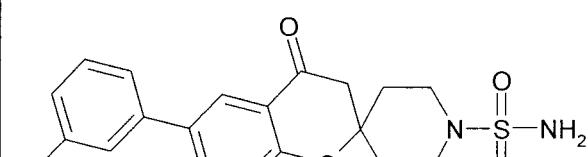
ES 2 356 841 T3

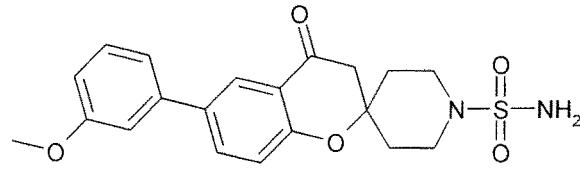
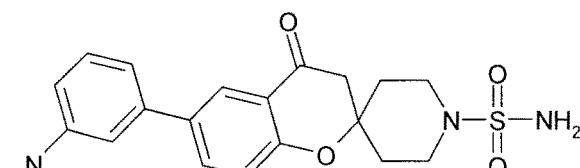
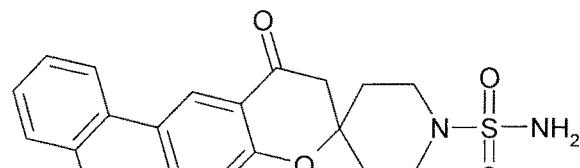
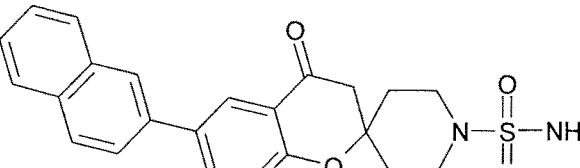
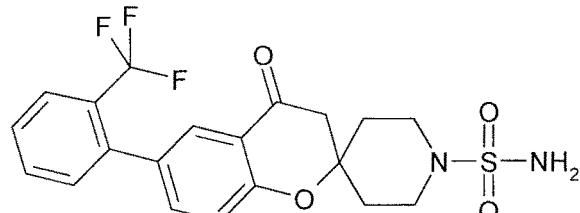
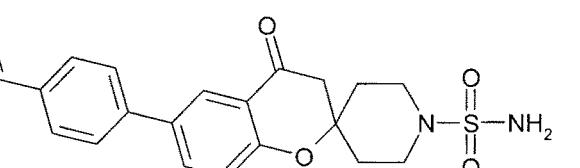
5	96		5,81
10	97		5,71
15	98		5,31
20	99		5,82
25	100		6,22
30	101		6,20
35			
40			
45			
50			
55			

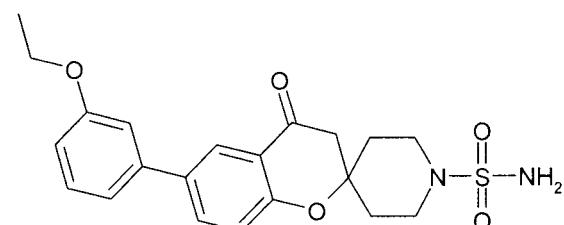
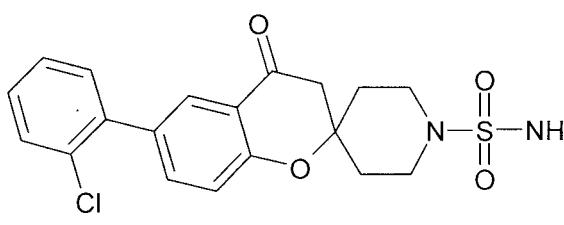
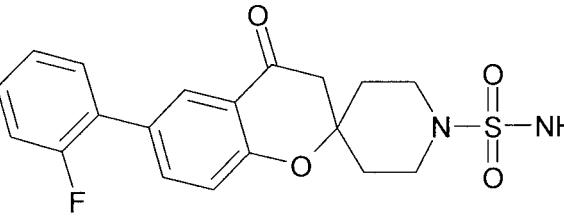
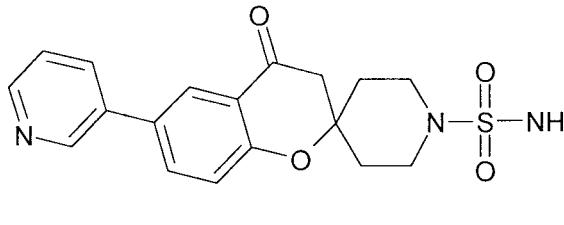
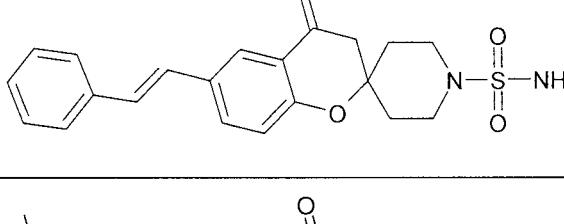
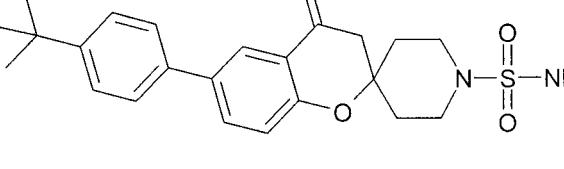
60

65

ES 2 356 841 T3

5	102		5,72
10			
15	103		5,19
20			
25	104		4,94
30			
35	105		5,23
40			
45	106		5,86
50			
55	107		5,77
60			

5	108		5,36
10	109		4,42
15	110		5,36
20	111		5,97
25	112		5,66
30	113		5,80
35			
40			
45			
50			
55			
60			

5	114		5,67
10	115		5,57
15	116		5,39
20	117		4,17
25	118		5,76
30	119		6,43
35			
40			
45			
50			
55			
60			

ES 2 356 841 T3

5	120		4,91
10			
15	121		6,20
20			
25	122		6,14
30			
35	123		4,93
40			
45	124		6,02
50			
55	125		4,96

60

65

5	126		5,92
10	127		6,27
15	128		5,23

30

Ejemplo I

Cápsulas que contienen Compuesto 1

35	Compuesto 1	70 mg
	Almidón de maíz	60 mg
40	Lactosa	250 mg
	Acetato de etilo (= AE)	q.s.

La sustancia activa, el almidón de maíz y la lactosa se elaboran para formar una mezcla pastosa homogénea usando AE. La pasta se muele y los gránulos resultantes se colocan en una bandeja adecuada y se secan a 45°C para eliminar el disolvente. Los gránulos secos se hacen pasar por un triturador y se mezclan en un mezclador con los demás coadyuvantes siguientes:

50	Talco	5 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	Almidón de maíz	10 mg

y se vierten después en cápsulas de 400 mg (= tamaño de la cápsula 0).

55

Ejemplo II

Cápsulas que contienen Compuesto 86

60	Compuesto 86	70 mg
	Almidón de maíz	60 mg
65	Lactosa	250 mg
	Acetato de etilo (= AE)	q.s.

ES 2 356 841 T3

La sustancia activa, el almidón de maíz y la lactosa se elaboran para formar una mezcla pastosa homogénea usando AE. La pasta se muele y los gránulos resultantes se colocan en una bandeja adecuada y se secan a 45°C para eliminar el disolvente. Los gránulos secos se hacen pasar por un triturador y se mezclan en un mezclador con los demás coadyuvantes siguientes:

5	Talco	5 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
10	Almidón de maíz	10 mg

y después se vierten en cápsulas de 400 mg (= tamaño de la cápsula 0).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

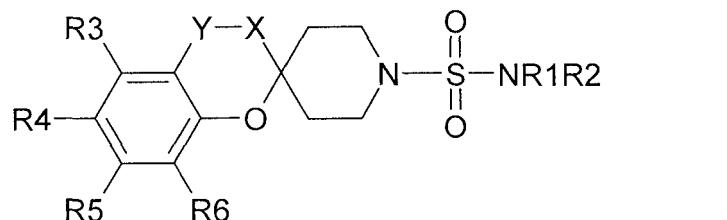
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I,

5

10

15



en la que:

20 R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇; o

25 R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo o arilenoalgenoalquilo opcionalmente sustituido;

30

35

40

45

50

55

60

65

R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno; halógeno; alquilo C₁ a C₄; alquenilo C₂ a C₄, opcionalmente sustituido con arilo; alcoxi C₁ a C₄; alcoxi C₁ a C₄ sustituido con halógeno, con la condición de que el átomo de carbono en alfa no esté sustituido por otro halógeno distinto de flúor si hay; alquinilo C₂ a C₄; NSO₂alquilo C₁ a C₄; NH₂; NO₂; aminoalquilo C₁ a C₄; aminodialquilo C₂ a C₈; ciano; oxiarilo; oxialquilenoorilo; oxiarilenoalquilo; oxialquilenenoarilenoalcoxi; éster C₂ a C₈; amido C₁ a C₈; oxialquilenocarbonilalquilo C₂ a C₈; oxialquilenoxialquilo C₂ a C₈; amidoxialquilo C₁ a C₄; arilo, opcionalmente sustituido; heteroarilo, opcionalmente sustituido; arilo condensado, opcionalmente sustituido; heteroarilo condensado, opcionalmente sustituido; o

R3 y R6 tienen el mismo significado que anteriormente y en la que R4 y R5 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede portar opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y que también puede contener un grupo carbonilo y que también puede estar sustituido por alquilo C₁ a C₄, halogenoalquilo C₁ a C₄, arilo opcionalmente sustituido y/o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R5 y R6 tienen el mismo significado que anteriormente y en la que R3 y R4 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede portar opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y que también puede contener un grupo carbonilo y que también puede estar sustituido por alquilo C₁ a C₄, halogenoalquilo C₁ a C₄, arilo opcionalmente sustituido y/o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R3 y R4 tienen el mismo significado que anteriormente y en la que R5 y R6 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en: nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede portar opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces y que también puede contener un grupo carbonilo y que también puede estar sustituido por alquilo C₁ a C₄, halogenoalquilo C₁ a C₄, arilo opcionalmente sustituido y/o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂;

55 y su sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇ o

R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilenoalgenoalquilo;

R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, etileno, propileno, metoxi, etoxi, propoxi, etinilo, propinilo, butinilo, NSO₂CH₃, NH₂, NO₂, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminodimetilo, aminodietilo, aminodipropilo, ami-

ES 2 356 841 T3

5 nodibutilo, ciano, oxifenilo, oxibencilo, oxietilenfenilo, oxifenilenmetilo, oxifenilenmetoxi, acetilo, amidometilo, amidoetilo, oximetilencarbonilmetilo, oxietilencarbonilmetilo, oximetilencarboniletilo, oxietilencarboniletilo, oximetilenoximetilo, oximetilenoxietilo, oxietilenoximetilo, oxietilenoxietilo, amidoximetilo y amidoxietilo e

10 Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂.

15 3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que:

10 R1 y R2 son ambos H;

15 R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alcoxi C₁ a C₄ e

20 Y-X es O=C-CH₂.

25 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

20 R4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, cloro, bromo y metoxi y

25 R5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo.

30 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

35 R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇ o

30 R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilenoalquenoalquilo;

35 R3, R5 y R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno; halógeno; alquilo C₁ a C₄; alquenilo C₂ a C₄; alcoxi C₁ a C₄; alcoxi C₁ a C₄, sustituido con halógeno, con la condición de que el átomo de carbono en alfa no esté sustituido por otro halógeno que no sea flúor, si hay; alquinilo C₂ a C₄; NSO₂alquilo C₁ a C₄; NH₂; NO₂; aminoalquilo C₁ a C₄; aminodialquilo C₂ a C₈; ciano; oxiarilo; oxialquilenarilo; oxiarilenoalquilo; oxialquilenarilenalcoxi; éster C₂ a C₈; amido C₁ a C₈; oxialquilencarbonilalquilo C₂ a C₈; oxialquilenoxialquilo C₂ a C₈ y amidoxialquilo C₁ a C₄;

40 R4 se selecciona del grupo que consiste en:

45 (a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄ y arilo;

50 (b) 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, quinolina, isoquinolina, benzo [b]tiofeno, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano y 4-dibenzofurano, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄ y arilo e

55 Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂.

60 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que:

55 R1, R2, R3, R5 y R6 son cada uno hidrógeno y

65 R4 se selecciona del grupo que consiste en:

60 (a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄, arilo;

65 (b) 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, quinolina, isoquinolina, benzo [b]tiofeno, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano, 4-dibenzofurano e

Y-X es O=C-CH₂.

ES 2 356 841 T3

7. Una composición farmacéutica, que comprende:

- (a) una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y
5
(b) coadyuvantes y/o excipientes convencionales, farmacéuticamente aceptables.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

10 R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇ o

15 R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o aralenhalogenoalquilo;

20 R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno; flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, etileno, propileno, metoxi, etoxi, propoxi, etinilo, propinilo, butinilo, NSO₂CH₃, NH₂, NO₂, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminodimetilo, aminodietilo, aminodipropilo, amidoctilo, amibutilo, ciano, oxifenilo, oxibencilo, oxietilenfenilo, oxifenilenmetilo, oxifenilenmetoxi, acetilo, amidometilo, amidoetilo, oximetilencarbonilmetilo, oxietilencarbonilmetilo, oximetilencarboniletilo, oxietilencarboniletilo, oximetilenoximetilo, oximetilenoxietilo, oxietilenoximetilo, oxietilenoxietilo, amidoximetilo y amidoxietilo e

25 Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en la que:

30 R1 y R2 son ambos H;

R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alcoxi C₁ a C₄ e

35 Y-X es O=C-CH₂.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que:

40 R4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, cloro, bromo y metoxi y

45 R5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo.

11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que:

45 R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇ o

50 R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o aralenhalogenoalquilo;

55 R3, R5 y R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno; halógeno; alquilo C₁ a C₄; alquenilo C₂ a C₄; alcoxi C₁ a C₄; alcoxi C₁ a C₄, sustituido con halógeno, con la condición de que el átomo de carbono en alfa no esté sustituido por otro halógeno que no sea halógeno flúor, si hay; alquinilo C₂ a C₄; NSO₂alquilo C₁ a C₄; NH₂; NO₂; aminoalquilo C₁ a C₄; aminodialquilo C₂ a C₈; ciano; oxiarilo; oxialquilenarilo; oxiarilenalquilo; oxialquilenarilenalcoxi; éster C₂ a C₈; amido C₁ a C₈; oxialquilenacarbonilalquilo C₂ a C₈; oxialquilenoxialquilo C₂ a C₈ y amidoxialquilo C₁ a C₄;

60 R4 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄ y arilo;

65 (b) 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, quinolina, isoquinolina, benzo [b]tiofeno, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano y 4-dibenzofurano, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que

ES 2 356 841 T3

consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄ y arilo e

5 Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que:

10 R1, R2, R3, R5 y R6 son cada uno hidrógeno y

15 R4 se selecciona del grupo que consiste en:

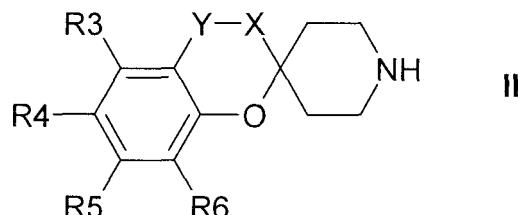
(a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄, arilo;

15 (b) 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, quinolina, isoquinolina, benzo [b]tiofeno, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano, 4-dibenzofurano e

20 Y-X es O=C-CH₂.

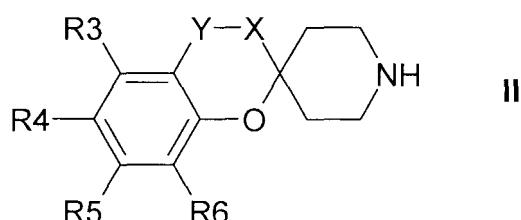
13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque

25 (a) un compuesto de benzopirano de Fórmula general II,

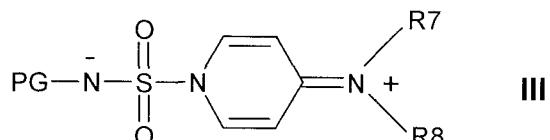


40 en la que R3 a R6, X e Y tienen los significados anteriores, se hace reaccionar con sulfamida para dar un compuesto de fórmula I o

45 (b) un benzopirano de Fórmula II



en la que R3 a R6, X e Y tienen los significados anteriores, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



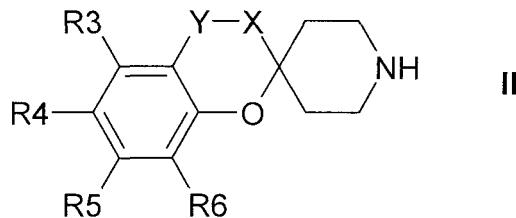
en la que R7 y R8, alquilo C₁ a C₆ y/o cicloalquilo C₃ a C₈, en la que PG indica un grupo protector, preferiblemente terc.-butiloxicarbonilo y separando con posterioridad por escisión el grupo PG en condiciones

ES 2 356 841 T3

preferiblemente ácidas, adecuadas, del compuesto intermedio obtenido, para dar un compuesto de fórmula I o

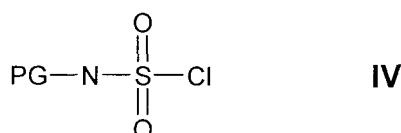
(c) un benzopirano de Fórmula II

5



en la que R3 a R6, X e Y tienen los significados anteriores, se hace reaccionar con un cloruro de sulfamoilo, que está protegido con un grupo protector, preferiblemente terc.-butiloxicarbonilo, de Fórmula IV

20

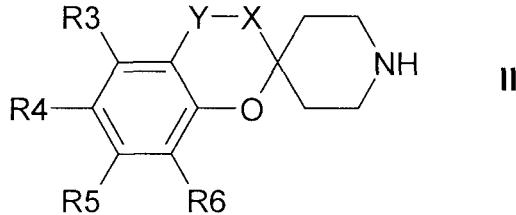


y separando con posterioridad por escisión el grupo protector en condiciones preferiblemente ácidas, adecuadas, del producto intermedio obtenido, para dar un compuesto de fórmula I o

30

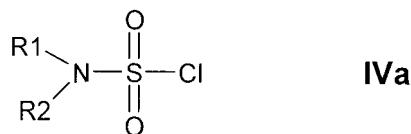
(d) un benzopirano de Fórmula II

35



en la que R3 a R6, X e Y tienen los significados anteriores, se hace reaccionar con un cloruro de sulfamoilo de Fórmula IVa,

45



en la que R1 y R2 tienen los significados anteriores, para dar un compuesto de fórmula I o

55

(e) un benzopirano de Fórmula I, en la que al menos uno de R3 a R6 es bromo, cloro o yodo, preferiblemente bromo o cloro, más preferiblemente bromo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IX

60



en la que W se selecciona del grupo que consiste en: arilo, opcionalmente sustituido; heteroarilo; arilo condensado y heteroarilo condensado;

65

para dar un compuesto de fórmula I en la que el grupo bromo en cualquiera de R3 a R6 del material de partida es ahora W;

ES 2 356 841 T3

y si se desea convertir las bases libres resultantes de Fórmula I en sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables o convertir las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I en las bases libres de Fórmula I.

5 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que:

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₁ a C₄ o

10 R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilenoalquilo;

15 R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, butilo, etileno, propileno, metoxi, etoxi, propoxi, etinilo, propinilo, butinilo, NSO₂CH₃, NH₂, NO₂, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminodimetilo, aminodiethyl, aminodipropilo, aminodibutilo, ciano, oxifenilo, oxibencilo, oxietilenfenilo, oxifenilenmetilo, oxifenilenmetoxi, acetilo, amidometilo, amidoetilo, oximetilencarbonilmetilo, oxietilencarbonilmetilo, oximetilencarboniletilo, oxietilencarboniletilo, oximetilenoximetilo, oximetilenoxietilo, oxietilenoximetilo, oxietilenoxietilo, amidoximetilo y amidoxietilo e

Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂.

25 15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, en el que

R1 y R2 son ambos H;

R3 a R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alcoxi C₁ a C₄; e

30 Y-X es O=C-CH₂.

16. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que

35 R4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, cloro, bromo y metoxi; y

R5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo.

40 17. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C₁ a C₄, cicloalquilo C₄ a C₇ o

45 R1 y R2 forman juntos un anillo de 5 ó 6 miembros que puede contener opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en átomos de nitrógeno y/u oxígeno y que también puede estar sustituido por arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilenoalquilo;

50 R3, R5 y R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno; halógeno; alquilo C₁ a C₄; alquenilo C₂ a C₄; alcoxi C₁ a C₄; alcoxi C₁ a C₄ sustituido con halógeno, con la condición de que el átomo de carbono en alfa no esté sustituido por otro halógeno que no sea flúor, si hay; alquinilo C₂ a C₄; NSO₂alquilo C₁ a C₄; NH₂; NO₂; aminoalquilo C₁ a C₄; aminodialquilo C₂ a C₈; ciano; oxiarilo; oxialquilenarilo; oxiarilenalquilo; oxialquilenarilenalcoxi; éster C₂ a C₈; amido C₁ a C₈; oxialquilencarbonilalquilo C₂ a C₈; oxialquilenoxialquilo C₂ a C₈ y amidoxialquilo C₁ a C₄;

55 R4 se selecciona del grupo que consiste en:

60 (a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄ y arilo;

65 (b) 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, quinolina, isoquinolina, benzo [b]tiofeno, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano y 4-dibenzofurano, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄ y arilo; e

Y-X se selecciona del grupo que consiste en: HC=CH, CH₂-CH₂, O=C-CH₂ y (HO)(H)C-CH₂.

ES 2 356 841 T3

18. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que

5 R1, R2, R3, R5 y R6 son cada uno hidrógeno y

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

10 (a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, amino, halógeno, alquilo C₁ a C₄,, alcoxi C₁ a C₄, oxiarilo, mercapto C₁ a C₄, C(O)H, trifluorometilo, -N-C(O)alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂ a C₄, C(O)alquilo C₁₋₄, arilo;

15 (b) 1-naftilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, quinolina, isoquinolina, benzo [b]tiofeno, 1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno, 1-dibenzofurano, 2-dibenzofurano, 3-dibenzofurano, 4-dibenzofurano e

15 Y-X es O=C-CH₂.

19. El uso de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento y/o la prevención y/o la inhibición de epilepsia, trastornos bipolares, jaqueca, dolor neuropático, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dependencia del alcohol y/o cáncer y sus enfermedades o afecciones concomitantes y/o secundarias en mamíferos, preferiblemente seres humanos.

20. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o para uso en la prevención y/o para uso en la inhibición de epilepsia, trastornos bipolares, jaqueca, dolor neuropático, obesidad, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, dependencia del alcohol y/o cáncer y sus enfermedades o afecciones concomitantes y/o secundarias en mamíferos y seres humanos.

30

35

40

45

50

55

60

65